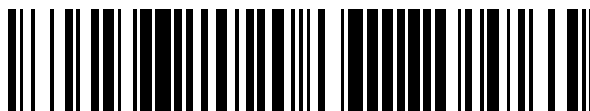


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 637**

51 Int. Cl.:

C07D 491/052 (2006.01)

C07D 217/26 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.06.2012 PCT/CN2012/077096**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2012 WO2012171506**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2012 E 12799802 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2721033**

54 Título: **Compuestos, sus composiciones farmacéuticas y sus usos como inhibidores mutantes de IDH1 para el tratamiento de cánceres.**

30 Prioridad:

17.06.2011 CN 201110172357
18.07.2011 US 201161509084 P
06.01.2012 US 201261584209 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2017

73 Titular/es:

AGIOS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
38 Sidney Street
Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

CAO, SHELDON;
POPOVICI-MULLER, JANETA;
SALITURO, FRANCESCO G.;
SAUNDERS, JEFFREY O.;
TAN, XUEFEI;
TRAVINS, JEREMY;
YAN, SHUNQI y
YE, ZHIXIONG

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 618 637 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos, sus composiciones farmacéuticas y sus usos como inhibidores mutantes de IDH1 para el tratamiento de cánceres.

Reivindicación de prioridad

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente china No. CN 201110172357.4, presentada el 17 de junio de 2011, la solicitud de patente estadounidense No. 61/509.084, presentada el 18 de julio de 2011 y la solicitud de patente estadounidense No. 61/584.209, presentada el 6 de enero de 2012.

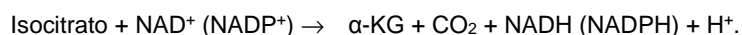
Antecedentes de la invención

- 10 Las isocitrato deshidrogenasas (IDH) catalizan la descarboxilación oxidativa del isocitrato a 2-oxoglutarato (es decir, α -cetoglutarato). Estas enzimas pertenecen a dos subclases distintas, una de las cuales utiliza NAD(+) como aceptor de electrones y la otra NADP(+). Se han descrito cinco isocitrato deshidrogenasas: tres isocitrato deshidrogenasas dependientes de NAD(+), que se localizan en la matriz mitocondrial, y dos isocitrato deshidrogenasas dependientes de NADP(+), una de las cuales es mitocondrial y la otra predominantemente citosólica. Cada isoenzima dependiente de NADP(+) es un homodímero.

- 15 IDH1 (isocitrato deshidrogenasa 1 (NADP +), citosólica) también se conoce como IDH; IDP; IDCD; IDPC o PICD. La proteína codificada por este gen es la isocitrato deshidrogenasa dependiente de NADP(+) que se encuentra en el citoplasma y los peroxisomas. Contiene la secuencia de señalización de orientación peroxisomal de PTS-1. La presencia de esta enzima en los peroxisomas sugiere su participación en la regeneración de NADPH para las reducciones intraperoxisomales, tales como la conversión de 2,4-dienoil-CoA en 3-enoil-CoA, así como en las reacciones peroxisomales que consumen 2-oxoglutarato, a saber, La alfa-hidroxilación del ácido fitánico. La enzima citoplasmática desempeña un papel importante en la producción de NADPH citoplasmático.

- 25 El gen IDH1 humano codifica una proteína de 414 aminoácidos. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH1 humano se pueden encontrar en el GenBank con las entradas Nos. NM_005896.2 y NP_005887.2, respectivamente. Las secuencias de nucleótidos y aminoácidos para IDH1 se describen también, por ejemplo, en Nekrutenko y colaboradores, *Mol. Biol. Evol.* 15: 1674-1684 (1998); Geisbrecht y colaboradores, *J. Biol. Chem.* 274: 30527-30533 (1999); Wiemann y colaboradores, *Genome Res.* 11: 422-435 (2001); The MGC Project Team, *Genome Res.* 14: 2121-2127 (2004); Lubec y colaboradores, presentado (diciembre de 2008) a UniProtKB; Kullmann y colaboradores., presentado (junio de 1996) a las bases de datos EMBL/GenBank/DBJ; y Sjoebloom y colaboradores, *Science* 314: 268-274 (2006).

- 30 IDH1 no mutante, por ejemplo, de tipo silvestre, cataliza la descarboxilación oxidativa de isocitrato a α -cetoglutarato reduciendo de este modo NAD⁺ (NADP⁺) a NADP (NADPH), por ejemplo, en la reacción directa:



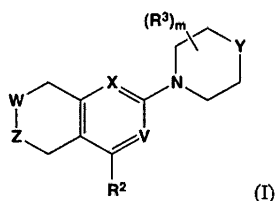
- 35 Se ha descubierto que las mutaciones de IDH1 presentes en ciertas células cancerosas dan lugar a una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NAPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxioglutarato (2HG). 2HG no está formado por IDH1 de tipo silvestre. Se cree que la producción de 2HG contribuye a la formación y avance del cáncer (Dang, L y colaboradores, *Nature* 2009, 462: 739-44).

- 40 La síntesis y actividad biológica de 3-piperazinilpirano[3,4-c]piridinas se describe en Paronikyan E.G. y colaboradores, *Armyanskii Khimicheskii Zhurnal*, 43 (8), 518-23. La síntesis de nuevos derivados de pirano[3,4-c]piridinas sustituidas con piperazina se describe en Sirakanyan, S.N. y colaboradores., *Hayastani Kimiakan Handes*, 62 (3-4), 378-385. Un método que usa compuestos que alteran la vida útil para alterar la vida útil de organismos eucariotas se describe en Goldfarb, D.S., *Chemical Abstracts*, acceso a la base de datos No. 2009: 769551. Los compuestos terapéuticamente activos para uso en el tratamiento del cáncer se describen en el documento WO 2011/072174 A1.

- 45 La inhibición de la IDH1 mutante y su nueva actividad es por lo tanto un tratamiento terapéutico potencial para el cáncer. Por consiguiente, existe una necesidad continua de inhibidores de mutantes de IDH1 que tienen nueva actividad del hidroxilo alfa.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula Estructural (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es CR⁴;

Y es -N(R⁵)- o -CH(R⁵)-;

5 Z es -O-, -S-, -C(R)₂- o N(R⁷);

W es C(R¹)(R¹) o N(R⁷); con la condición de que Z y W no sean ambos N(R⁷) al mismo tiempo;

V es N o C(R);

cada R se selecciona independientemente entre hidrógenos, metilo o CF₃;

cada R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxi, o alquilo opcionalmente sustituido con OH o SH;

10 o dos R¹ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3-7 miembros, o un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros en el que dicho cicloalquilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con metilo, halo o CF₃;

R² se selecciona entre fenilo, cicloalquilo de 3-7 miembros, alquilo C₂-C₄ o CF₃, en donde el fenilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un solo sustituyente seleccionado entre metilo, CF₃ o flúor;

15 cada R³ se selecciona independientemente entre -(alquilenos C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -fluoroalquilo C₁-C₄, -C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -fenilo, -heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, -CH₂-N(alquilo C₁-C₄)₂, C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo u -OH, o dos R³ se toman juntos para formar un anillo saturado de 3-8 miembros o un fenilo condensado en donde dicho anillo saturado o fenilo condensado está opcionalmente sustituido con 1 a 2 metilos;

20 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, -CN, halo, alcoxi C₁-C₄, -CH₂NH(alquilo C₁-C₄), alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -(alquilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), fluoroalquilo C₁-C₄, C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), y un heteroarilo de 5 miembros;

25 R⁵ se selecciona entre: alquilo C₁-C₄, -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-O-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-(alquilenos C₁-C₂)-O-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-C(O)-Q, -S(O)₂-Q, -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(R⁶)-(alquilenos C₁-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(R⁶)-(alquilenos C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)C(O)O-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)N(R⁶)-(alquino C₂-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquino C₂-C₆), C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilenos C₀-C₂)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₂)-C(O)C(O)N(R)(alquilo C₁-C₄), -C(O)-O-(alquilenos C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₀-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₀-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₀-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₂)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-C(O)C(O)N(R⁶)(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-N(R⁶)S(O)₂-(alquilo C₁-C₆), o -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-N(R⁶)S(O)₂Q, en donde:

35 cualquier porción alquilenos presente en R⁵ está opcionalmente sustituida con OH o F;

cualquier porción metilo terminal presente en R⁵ se sustituye opcionalmente con -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN, -OH o CO₂H;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo;

Q se selecciona entre arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo; y Q está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por -OH, alcoxi C₁-C₄, -(alquilenilo C₁-C₄)-OC(O)O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)O-(alquilo C₁-C₄), -CN, flúor, cloro y bromo;

cada R⁷ es independientemente -G-L-M;

5 G es un enlace o una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada C₁-C₆ bivalente, saturada o insaturada, en donde opcionalmente una, dos o tres unidades metileno de la cadena hidrocarbonada están sustituidas independientemente por -NR⁸-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=NR⁸)-, -N=N-, o -C(=N₂)-;

10 L es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente C₁₋₈, saturada o insaturada, en donde una, dos o tres unidades metileno de L están opcional e independientemente reemplazadas por ciclopropileno, -NR⁸-, -N(R⁸)C(O)-, -C(O)N(R⁸)-, -N(R⁸)SO₂-, SO₂N(R⁸)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=NR⁸)-, -N=N-, o -C(=N₂)-;

15 M es E, o un anillo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados entre -D-E, oxo, NO₂, halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆ o alquiniilo C₂-C₆; D es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C₁-C₆ saturada o insaturada, lineal o ramificada bivalente, en donde una o dos unidades metileno de D están opcional e independientemente sustituidas por -NR⁸-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO-, o -SO₂-;

20 E es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆ o alquiniilo C₂-C₆, donde dicho alquilo, alquilenilo o alquiniilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno o CN;

cada R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆ alquilenilo C₂-C₆, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, un heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y

25 m es 0 1 2 o 3:

siempre que:

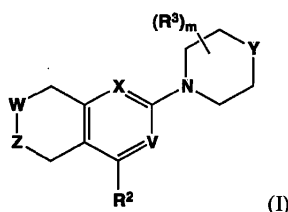
cuando X es -C(CN)-, Y es -N(R⁵)-, m es 0, R² es fenilo o alquilo C₂-C₄ y Z es -O- o -S-, entonces cada R¹ no es simultáneamente metilo; y

30 cuando X es -C(CN)-, Y es -N(R⁵)-, m es 0, R² es fenilo o alquilo C₂-C₄ y Z es -CH₂- y W es C(R¹)(R¹), entonces cada R¹ no es simultáneamente hidrógeno.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto.

La presente invención se refiere también a la composición farmacéutica para uso en un método de tratamiento de un cáncer caracterizado por la presencia de una mutación de IDH1.

En la presente memoria se describen compuestos de la Fórmula Estructural I:



35

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

X es CR⁴;

Y es -N(R⁵)- o -CH(R⁵)-;

Z es -O-, -S-, -C(R)₂- o N(R⁷);

W es C(R¹)(R¹) o N(R⁷); siempre que Z y W no sean ambos N(R⁷) al mismo tiempo;

V es N o C(R);

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo o CF₃;

5 cada R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxi, o alquilo opcionalmente sustituido con OH o SH;

o dos R¹ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3-7 miembros, o un anillo heterociclilo saturado de 4-7 miembros en el que dicho cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con metilo, halo o CF₃;

10 R² se selecciona entre fenilo, cicloalquilo de 3-7 miembros, alquilo C₂-C₄ o CF₃, en donde el fenilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un solo sustituyente seleccionado entre metilo, CF₃ o flúor;

15 cada R³ se selecciona independientemente entre -(alquilenos C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -fluoroalquilo C₁-C₄, -C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -fenilo, -heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, -CH₂-N(alquilo C₁-C₄)₂, C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo o -OH, o dos R³ se toman juntos para formar un anillo saturado de 3-8 miembros o un fenilo condensado en donde dicho anillo saturado o fenilo condensado está opcionalmente sustituido con 1 a 2 metilos;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, -CN, halo, alcoxi C₁-C₄, -CH₂NH(alquilo C₁-C₄), alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -(alquilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), fluoroalquilo C₁-C₄, C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), o un heteroarilo de 5 miembros;

20 R⁵ se selecciona entre: alquilo C₁-C₄, -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-O-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-(alquilenos C₁-C₂)-O-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-C(O)-Q, -S(O)₂-Q, -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(R⁶)-(alquilenos C₁-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(R⁶)-(alquilenos C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)C(O)O-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquino C₂-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquino C₂-C₆), C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilenos C₀-C₂)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₂)-C(O)C(O)N(R⁶)(alquilo C₁-C₄), -C(O)-O-(alquilenos C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₀-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₀-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₀-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₂)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-C(O)C(O)N(R⁶)(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-N(R⁶)S(O)₂-(alquilo C₁-C₆), o -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-N(R⁶)S(O)₂Q, en donde:

cualquier porción alquilenos presente en R⁵ está opcionalmente sustituida con OH o F;

cualquier porción metilo terminal presente en R⁵ se sustituye opcionalmente con -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN, -OH o CO₂H;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo;

35 Q se selecciona entre arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo; y Q está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con -OH, alcoxi C₁-C₄, -(alquilenos C₁-C₄)-OC(O)O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)O-(alquilo C₁-C₄), -CN, flúor, cloro y bromo;

cada R⁷ es independientemente -G-L-M;

40 G es un enlace o una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada C₁-C₆ bivalente, saturada o insaturada, en donde opcionalmente una, dos o tres unidades metileno de la cadena hidrocarbonada están sustituidas independientemente por -NR⁸-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=NR⁸)-, -N=N-, o -C(=N₂)-;

45 L es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada bivalente C₁₋₈ saturada o insaturada, lineal o ramificada, en la que una, dos o tres unidades metileno de L están opcional e independientemente reemplazadas por ciclopropileno, -NR⁸-, -N(R⁸)C(O)-, -C(O)N(R⁸)-, -N(R⁸)SO₂-, SO₂N(R⁸)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=NR⁸)-, -N=N-, o -C(=N₂)-;

- 5 M es E, o un anillo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados entre -D-E, oxo, NO₂, halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆; D es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C₁-C₆ saturada o insaturada, lineal o ramificada bivalente, en donde una o dos unidades metileno de D están opcional e independientemente sustituidas por -NR⁸-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO-, o -SO₂-;
- E es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, donde dicho alquilo, alquenilo o alquinilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno o CN;
- 10 cada R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ alquinilo C₂-C₆, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, un heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y
- m es 0, 1, 2 o 3:
- 15 El compuesto de Fórmula I inhibe la IDH1 mutante, particularmente la IDH1 mutante que tiene nueva actividad de hidroxilo alfa. También se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y métodos de uso de tales composiciones para tratar cánceres caracterizados por la presencia de una IDH1 mutante.
- Descripción detallada de la invención
- 20 Esta invención no está limitada en su aplicación a los detalles de construcción y a la disposición de los componentes expuestos en la siguiente descripción o ilustrados en los dibujos. La invención es capaz de otras realizaciones y de ser practicada o llevada a cabo de diversas maneras. Además, la fraseología y la terminología utilizadas en la presente memoria son con fines de descripción y no deben considerarse limitantes. El uso de "que incluye", "que comprende", o "que tiene", "que contiene", "que implica" y variantes de los mismos en la presente memoria pretende abarcar los elementos enumerados a continuación y sus equivalentes, así como elementos adicionales.
- 25 Definiciones:
- El término "halo" o "halógeno" se refiere a cualquier radical de flúor, cloro, bromo o yodo.
- 30 El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada que puede ser una cadena lineal o ramificada, que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₁₂ indica que el grupo puede tener de 1 a 12 átomos de carbono (inclusive) en el mismo. El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por halo e incluye porciones alquilo en las que todos los hidrógenos han sido sustituidos por halo (por ejemplo, perfluoroalquilo). Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se refieren a una porción alquilo en la que un átomo de hidrógeno del alquilo se sustituye por un grupo arilo. Aralquilo incluye grupos en los que más de un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un grupo arilo. Ejemplos de "arilalquilo" o "aralquilo" incluyen grupos bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 9-fluorenilo, benzhidrido y tritilo.
- 35 El término "alquilenos" se refiere a un alquilo divalente, por ejemplo, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.
- 40 El término "alquenilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y que tiene uno o más dobles enlaces. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a, grupos alilo, propenilo, 2-butenilo, 3-hexenilo y 3-octenilo. Uno de los carbonos del doble enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquenilo.
- El término "alquinilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y que se caracteriza por tener uno o más enlaces triples. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propargilo y 3-hexinilo. Uno de los carbonos del triple enlace puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente alquinilo.
- 45 El término "alcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo. El término "haloalcoxi" se refiere a un alcoxi en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por halo e incluye porciones alcoxi en las que todos los hidrógenos han sido sustituidos por halo (por ejemplo, perfluoroalcoxi).

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico completamente aromático. Ejemplos de porciones arilo son fenilo, naftilo y antraceno. A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo del anillo en un arilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes.

5 El término "carbociclilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los grupos carbociclilo incluyen sistemas de anillos completamente saturados (por ejemplo, cicloalquilos) y sistemas de anillos parcialmente saturados.

10 El término "cicloalquilo", tal como se emplea en la presente memoria, incluye grupos hidrocarbonados saturados cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos que tienen de 3 a 12 carbonos. Cualquier átomo del anillo puede estar sustituido (por ejemplo, por uno o más sustituyentes). Ejemplos de porciones cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclohexilo, metilciclohexilo, adamantilo y norbornilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico de 5-12 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros completamente aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, siendo dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S (o las formas oxidadas tales como N⁺-O⁻, S(O) y S(O)₂).

15 El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico de 5-12 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros no aromático que tiene 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, siendo dichos heteroátomos seleccionados entre O, N o S (o las formas oxidadas tales como N⁺-O⁻, S(O) y S(O)₂). El heteroátomo puede ser opcionalmente el punto de unión del sustituyente heterociclilo. Ejemplos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidino, morfolino, pirrolidino, pirimidino y pirrolidino. Los grupos heterociclilo incluyen sistemas de anillos totalmente saturados y sistemas de anillos parcialmente saturados.

25 Los sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos que contienen uno o más heteroátomos y ambos anillos aromáticos y no aromáticos en los que el punto de unión del sistema de anillos al resto de la molécula es a través de un anillo no aromático se considera que son grupos heterociclilo. Los sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos en los que un arilo o un heteroarilo se fusionan a un carbociclilo o heterociclilo y el punto de unión del sistema de anillos al resto de la molécula es a través de un anillo aromático se considera que son grupos arilo o heteroarilo.

30 Los grupos arilo, heteroarilo, carbociclilo (incluyendo cicloalquilo) y heterociclilo, ya sea solos o como parte de un grupo (por ejemplo, la porción arilo de un grupo aralquilo), están opcionalmente sustituidos en uno o más átomos sustituibles con, a no ser que se especifique lo contrario, sustituyentes seleccionados independientemente entre: halo, -C=N, alquilo C₁-C₄, =O, -OR^b, -OR^b, -SR^b, -SR^b, -(alquilo C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -(alquilo C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -N(R^b)(R^b), -N(R^b)(R^b), -O-(alquilo C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -O-(alquilo C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -(alquilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -(alquilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄)-N(R^b)(R^b), -C(O)-N(R^b)(R^b), -(alquilo C₁-C₄)-C(O)-N(R^b)(R^b), -(alquilo C₁-C₄)-C(O)-N(R^b)(R^b), -OR^b, R^b, -C(O)(alquilo C₁-C₄), -C(O)R^b, -C(O)N(R^b)(R^b), -N(R^b)C(O)(R^b), -N(R^b)C(O)(R^b), -N(R^b)SO₂(R^b), -SO₂N(R^b)(R^b), -N(R^b)SO₂(R^b), y -SO₂N(R^b)(R^b), en donde cualquier sustituyente alquilo está opcionalmente además sustituido con uno o más de -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), halo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquilo C₁-C₄)₂;

35 cada R^b se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄; o

dos R^b se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo de 4 a 8 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, S y O; y

40 cada R^b se selecciona independientemente entre carbociclilo C₃-C₇, fenilo, heteroarilo y heterociclilo, en donde una o más posiciones sustituibles sobre dicho sustituyente fenilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidas adicionalmente con uno o más de -(alquilo C₁-C₄), -(fluoroalquilo C₁-C₄), -OH, -O-(alquilo C₁-C₄), -O-(fluoroalquilo C₁-C₄), halo, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), o -N(alquilo C₁-C₄)₂.

45 Los grupos heterociclilo, ya sea solos o como parte de un grupo, están opcionalmente sustituidos en uno o más de cualquier átomo de nitrógeno sustituible con oxo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con flúor.

El término "sustituido" se refiere a la sustitución de un átomo de hidrógeno por otro grupo.

50 Tal como se usa en la presente memoria, el término "niveles elevados de 2HG" significa 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% o más 2HG, entonces está presente en un sujeto que no portan un alelo de IDH1 mutante. El término "niveles elevados de 2HG" puede referirse a la cantidad de 2HG dentro de una célula, dentro de un tumor, dentro de un órgano que comprende un tumor, o dentro de un fluido corporal.

El término "fluido corporal" incluye uno o más fluidos amnióticos que rodean a un feto, humor acuoso, sangre (por ejemplo, plasma sanguíneo), suero, líquido cefalorraquídeo, cerumen, quimo, fluido de Cowper, eyaculación femenina, líquido intersticial, linfa, leche materna, moco (por ejemplo, drenaje nasal o flema), líquido pleural, pus, saliva, sebo, semen, suero, sudor, lágrimas, orina, secreción vaginal o vómito.

- 5 Como se usa en la presente memoria, los términos "inhibir" o "prevenir" incluyen tanto inhibición y prevención completa como parcial. Un inhibidor puede inhibir total o parcialmente el objetivo deseado.

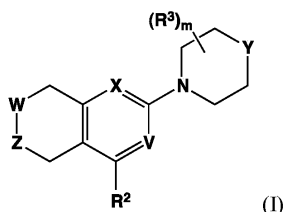
El término "tratar" significa reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o avance de una enfermedad/trastorno (por ejemplo, un cáncer), disminuir la gravedad de la enfermedad/trastorno (por ejemplo, un cáncer) o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad/trastorno (por ejemplo, un cáncer).

- 10 Tal como se utiliza en la presente memoria, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz, tras la administración de una dosis única o múltiple a un sujeto, en tratar una célula, o en curar, aliviar, mitigar o mejorar a un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de tal tratamiento.

- 15 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. Los ejemplos de sujetos humanos incluyen un paciente humano (denominado como un paciente) que tiene un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en la presente memoria o un sujeto normal. El término "animales no humanos" de la invención incluye todos los vertebrados, por ejemplo, no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y/o útiles en agricultura, por ejemplo, ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos, etc.

- 20 Compuestos

Se proporciona un compuesto de Fórmula Estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es CR⁴;

- 25 Y es -N(R⁵)- o -CH(R⁵)-;

Z es -O-, -S-, -C(R)₂- o N(R⁷);

W es C(R¹)(R¹) o N(R⁷); con la condición de que Z y W no sean ambos N(R⁷) al mismo tiempo;

V es N o C(R);

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo o CF₃;

- 30 cada R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxi, o alquilo opcionalmente sustituido con OH o SH;

o dos R¹ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3-7 miembros, o un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros en el que dicho cicloalquilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con metilo, halo o CF₃;

- 35 R² se selecciona entre fenilo, cicloalquilo de 3-7 miembros, alquilo C₂-C₄ o CF₃, en donde el fenilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un solo sustituyente seleccionado entre metilo, CF₃ o flúor;

cada R³ se selecciona independientemente entre -(alquilenos C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -fluoroalquilo C₁-C₄, -C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -fenilo, -heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, -CH₂-N(alquilo C₁-C₄)₂, C(O)-N-(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)-NH-

(alquilo C₁-C₄), -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo o -OH, o dos R³ se toman juntos para formar un anillo saturado de 3-8 miembros o un fenilo condensado en donde dicho anillo saturado o fenilo condensado está opcionalmente sustituido con 1 a 2 metilo;

5 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, -CN, halo, alcoxi C₁-C₄, -CH₂NH(alquilo C₁-C₄), alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -(alquilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), fluoroalquilo C₁-C₄, C(O)-N-(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), o un heteroarilo de 5 miembros;

10 R⁵ se selecciona entre: alquilo C₁-C₄, -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alqueno C₀-C₂)-Q, -C(O)-(alqueno C₀-C₂)-N(R⁶)-(alqueno C₀-C₂)-Q, -C(O)-O-(alqueno C₀-C₂)-Q, -C(O)-(alqueno C₁-C₂)-O-(alqueno C₀-C₂)-Q, -C(O)-C(O)-Q, -S(O)₂-Q, -C(O)-(alqueno C₁-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alqueno C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(R⁶)-(alqueno C₁-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(R⁶)-(alqueno C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alqueno C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alqueno C₀-C₂)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alqueno C₀-C₂)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alqueno C₀-C₂)-N(R⁶)C(O)O-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alqueno C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquino C₂-C₆), -C(O)-(alqueno C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquino C₂-C₆), C(O)-(alqueno C₀-C₂)-N(R⁶)-(alqueno C₀-C₂)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alqueno C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alqueno C₀-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -(alqueno C₀-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alqueno C₀-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alqueno C₁-C₂)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alqueno C₁-C₄)-C(O)C(O)N(R⁶) (alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alqueno C₁-C₄)-N(R⁶)S(O)₂-(alquilo C₁-C₆), o -C(O)-(alqueno C₁-C₄)-N(R⁶)S(O)₂Q, en donde:

cualquier porción alqueno presente en R⁵ está opcionalmente sustituida con OH o F;

20 cualquier porción metilo terminal presente en R⁵ se sustituye opcionalmente con -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN, -OH o CO₂H;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo;

25 Q se selecciona entre arilo, heteroarilo, carbocicilo y heterocicilo; y Q está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con -OH, alcoxi C₁-C₄, -(alqueno C₁-C₄)-OC(O)O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)O-(alquilo C₁-C₄), -CN, flúor, cloro y bromo;

cada R⁷ es independientemente -G-L-M;

30 G es un enlace o una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente C₁-C₆, saturada o insaturada, en donde opcionalmente una, dos o tres unidades metileno de la cadena hidrocarbonada están sustituidas independientemente por -NR⁸-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=NR⁸)-, -N=N-, o -C(=N₂)-;

L es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, bivalente C₁₋₈, saturada o insaturada, en la que una, dos o tres unidades metileno de L están opcional e independientemente sustituidas por ciclopropileno, -NR⁸-, -N(R⁸)C(O)-, -C(O)N(R⁸)-, -N(R⁸)SO₂-, SO₂N(R⁸)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=NR⁸)-, -N=N-, o -C(=N₂)-;

35 M es E, o un anillo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados entre -D-E, oxo, NO₂, halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;

40 D es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C₁-C₆ bivalente, saturada o insaturada, lineal o ramificada, en la que una o dos unidades metileno de D están opcional e independientemente sustituidas por -NR⁸-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO-, o -SO₂-;

E es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, donde dicho alquilo, alqueno o alquino está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno o CN;

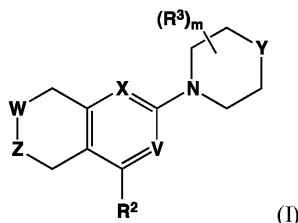
45 cada R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ alquino C₂-C₆, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, un heterocicilo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y

m es 0 1 2 o 3:

siempre que:

cuando X es -C(CN)-, Y es -N(R⁵)-, m es 0, R² es fenilo o alquilo C₂-C₄ y Z es -O- o -S-, entonces cada R¹ no es simultáneamente metilo; y cuando X es -C(CN)-, Y es -N(R⁵)-, m es 0, R² es fenilo o alquilo C₂-C₄ y Z es -CH₂- y W es C(R¹)(R¹), entonces cada R¹ no es simultáneamente hidrógeno.

5 En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula Estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es CR⁴;

Y es -N(R⁵)- o -CH(R⁵)-;

10 Z es -O-, -S-, -C(R)₂- o N(R⁷);

W es C(R¹)(R¹) o N(R⁷); con la condición de que (1) cuando Z es -C(R)₂-, entonces W no es C(R¹)(R¹); y (2) Z y W no son ambos N(R⁷) al mismo tiempo;

V es N o C(R);

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo o CF₃;

15 cada R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxi, o alquilo opcionalmente sustituido con OH o SH;

o dos R¹ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3-7 miembros, o un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros en el que dicho cicloalquilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con metilo, halo o CF₃;

20 R² se selecciona entre fenilo, cicloalquilo de 3-7 miembros, alquilo C₂-C₄ o CF₃, en donde el fenilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un solo sustituyente seleccionado entre metilo, CF₃ o flúor;

25 cada R³ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, -(alquilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -fluoroalquilo C₁-C₄, -C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -fenilo, -heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, -CH₂-N(alquilo C₁-C₄)₂, C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), o dos R³ se toman juntos para formar un anillo saturado de 3-8 miembros o un fenilo condensado en donde dicho anillo saturado o fenilo condensado está opcionalmente sustituido con 1 a 2 metilos;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, -CN, halo, alcoxi C₁-C₄, -CH₂NH(alquilo C₁-C₄), alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -(alquilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), fluoroalquilo C₁-C₄, C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), y un heteroarilo de 5 miembros;

30 R⁵ se selecciona entre: -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-O-(alquilenos C₁-C₂)-Q, -C(O)-(alquilenos C₁-C₂)-O-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-C(O)-Q, -S(O)₂-Q, -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(R⁶)-(alquilenos C₁-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(R⁶)-(alquilenos C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilenos C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilenos C₂-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilenos C₂-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilenos C₀-C₂)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₂)-C(O)-C(O)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-O-(alquilenos C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₀-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₀-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₀-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₂)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-C(O)-C(O)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-N(R⁶)-S(O)₂-(alquilo C₁-C₆), y -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-N(R⁶)-S(O)₂-Q, en donde:

cualquier porción alquileo presente en R⁵ está opcionalmente sustituida con OH o F;

cualquier porción metilo terminal presente en R⁵ se sustituye opcionalmente con -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, o C(O)CF₃;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo;

- 5 Q se selecciona entre arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo; y Q está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -CN, flúor, cloro y bromo;

cada R⁷ es independientemente -G-L-M;

- 10 G es un enlace o una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada C₁-C₆ bivalente, saturada o insaturada, en donde opcionalmente una, dos o tres unidades metileno de la cadena hidrocarbonada están sustituidas independientemente por -NR⁸-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=NR⁸)-, -N=N-, o -C(=N₂)-;

- 15 L es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada C₁₋₈ bivalente, saturada o insaturada, en donde una, dos o tres unidades metileno de L están opcional e independientemente sustituidas por ciclopropileno, -NR⁸-, -N(R⁸)C(O)-, -C(O)N(R⁸)-, -N(R⁸)SO₂-, SO₂N(R⁸)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=NR⁸)-, -N=N-, o -C(=N₂)-;

- 20 M es E, o un anillo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados entre -D-E, oxo, NO₂, halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆; D es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C₁-C₆ saturada o insaturada, lineal o ramificada bivalente, en la que una o dos unidades metileno de D están opcional e independientemente sustituidas por -NR⁸-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO-, o -SO₂-;

E es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, donde dicho alquilo, alquenilo o alquinilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno o CN;

- 25 cada R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, un heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y

m es 0, 1, 2 o 3:

siempre que:

- 30 cuando X es -C(CN)-, Y es -N(R⁵)-, m es 0, R² es fenilo o alquilo C₂-C₄ y Z es -O- o -S-, entonces cada R¹ no es simultáneamente metilo; y cuando X es -C(CN)-, Y es -N(R⁵)-, m es 0, R² es fenilo o alquilo C₂-C₄ y Z es -CH₂- y W es C(R¹)(R¹), entonces cada R¹ no es simultáneamente hidrógeno.

En algunas realizaciones X es -C(CN)-.

- 35 En algunas realizaciones, cada R¹ es el mismo y seleccionado de metilo e hidrógeno. En un aspecto de estas realizaciones, Z es -O-. En un aspecto alternativo de estas realizaciones, Z es -N(R⁷)-. En un aspecto alternativo de estas realizaciones, Z es -C(CH₃)₂ y cada R¹ es hidrógeno. En aún otro aspecto de estas realizaciones, Z es -CH₂-.

En algunas realizaciones, Y es -N(R₅)-.

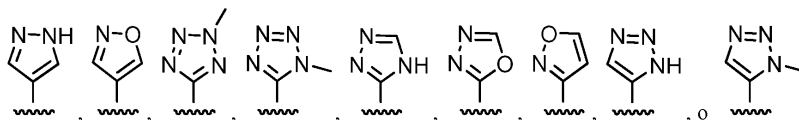
- 40 En algunas realizaciones, R² se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido con un solo flúor o un solo metilo, ciclohexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo opcionalmente sustituido con un solo metilo, isopropilo, etilo y metilo. En un aspecto de esta realización, R² se selecciona entre ciclohexilo, ciclobutilo, ciclopropilo, etilo e isopropilo. En un aspecto de estas realizaciones, R² es ciclohexilo, Z es -O- y cada R¹ es hidrógeno. En otro aspecto de estas realizaciones, R² se selecciona entre ciclopropilo e isopropilo, Z es -O- y cada R¹ es metilo.

En algunas realizaciones, cada R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, isopropilo, fenilo, -C(O)-O-CH₂CH₃, -C(O)-O-CH₃ y -CH₂O-CH₃.

- 45 R^{3c} se selecciona entre hidrógeno y metilo;

R^{3d} se selecciona entre hidrógeno, fenilo y metilo

En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona de:

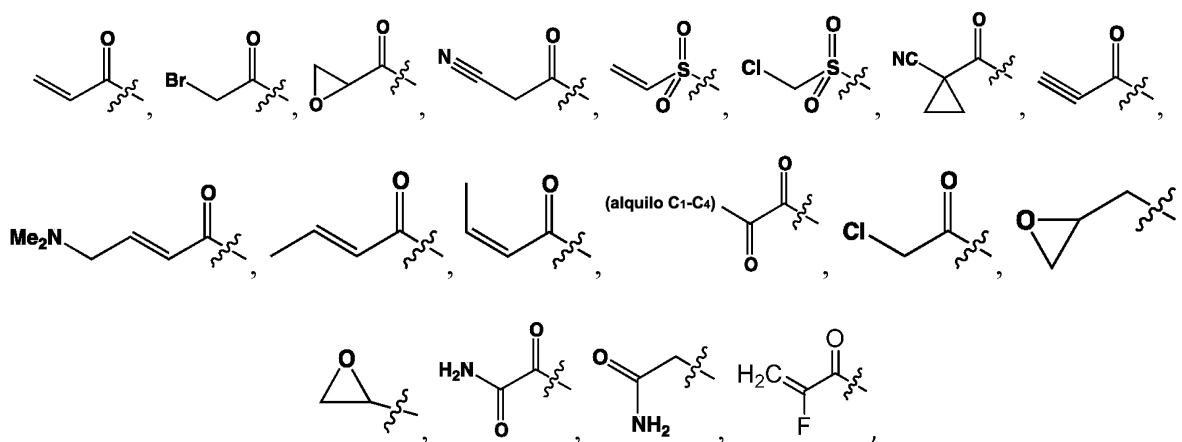


5

En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona entre -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(CH₂)₀₋₂-Q, -C(O)-(CH₂)₁₋₂-O-(CH₂)₀₋₂-Q, -C(O)-(alquilenilo C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(R⁶)-(alquilenilo C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(CH₂)₀₋₂-N(R⁶)-(alquilenilo C₂-C₆), -C(O)-(CH₂)₁₋₂-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-O-(alquilenilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(CH₂)₀₋₄-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), y -C(O)-(CH₂)₁₋₂-S-(alquilo C₁-C₄).

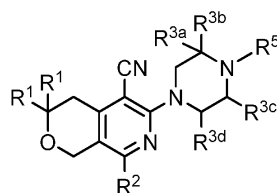
En algunas realizaciones, cada R⁷ se selecciona independientemente entre:

10



-C(O)-CH₃, -SO₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -(CH₂)₁₋₄-SH, o -(CH₂)₁₋₄-OH.

En algunas realizaciones, el compuesto se representa mediante la Fórmula Estructural II:



(II),

15 en donde:

cada R¹ es el mismo y se selecciona entre hidrógeno y metilo;

R² se selecciona entre fenilo opcionalmente sustituido con un solo flúor o un solo grupo metilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo opcionalmente sustituido con un solo metilo, isopropilo y metilo;

R^{3a} se selecciona entre hidrógeno y metilo;

20

R^{3b} se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, isopropilo, ciclopropilo, fenilo, -C(O)-O-CH₂CH₃, -C(O)-OCH₃, y -CH₂-O-CH₃, en donde cada uno de metilo, etilo, isobutilo e isopropilo está opcionalmente sustituido con flúor;

R^{3c} se selecciona entre hidrógeno y metilo;

R^{3d} se selecciona entre hidrógeno, fenilo y metilo; y

R⁵ se define como para la Fórmula Estructural I.

5 En ciertas realizaciones de la Fórmula Estructural II, cada R¹ es metilo; y R² se selecciona entre etilo, isopropilo, ciclopropilo y ciclobutilo. En un aspecto de estas realizaciones, R^{3a}, R^{3c} y R^{3d} son simultáneamente hidrógeno; y R^{3b} se selecciona entre (*R*)-metilo, (*R*)-etilo, (*R*)-isopropilo y C(O)-O-CH₂CH₃. En algunas realizaciones, uno o más de los hidrógenos en el anillo de piperidina de la Fórmula Estructural II o en R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} o R^{3d} es un isótopo de deuterio.

10 En ciertas realizaciones de la Fórmula Estructural II, cada R¹ es metilo; y R² es ciclopropilo. En un aspecto de estas realizaciones, R^{3a}, R^{3c} y R^{3d} son simultáneamente hidrógeno; y R^{3b} se selecciona entre (*R*)-metilo, (*R*)-etilo, (*R*)-isopropilo, (*R*)-ciclopropilo y C(O)-O-CH₂CH₃. En algunas realizaciones, uno o más de los hidrógenos en el anillo de piperidina de la Fórmula Estructural II o en R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} o R^{3d} es un isótopo de deuterio.

En una realización alternativa de la Fórmula Estructural II, cada R es hidrógeno; y R² es ciclohexilo. En un aspecto de estas realizaciones R^{3a}, R^{3c} y R^{3d} son simultáneamente hidrógeno; y R^{3b} es (*R*)-metilo.

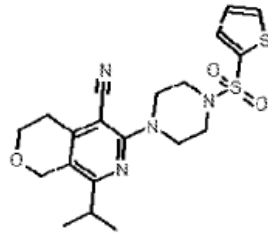
15 En algunas realizaciones de la Fórmula Estructural I o II, R⁵ se selecciona entre -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(CH₂)₀₋₂-Q, -C(O)-(CH₂)₁₋₂-O-(CH₂)₀₋₂-Q, -C(O)-(CH₂)₀₋₂-Q-C(O)-(alquilo C₁-C₂), -C(O)-(CH₂)₀₋₂-Q-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(CH₂)₀₋₂-Q-OC(O)O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenilo C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(R⁶)-(alquilenilo C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(CH₂)₀₋₂-N(R⁶)-(alquilenilo C₂-C₆), -C(O)-(CH₂)₁₋₂-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-O-(alquilenilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(CH₂)₀₋₄-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), y -C(O)-(CH₂)₁₋₂-S-(alquilo C₁-C₄). En un aspecto de estas realizaciones, R⁵ se selecciona entre -C(O)-(CH₂)₀₋₃-OCH₃, -C(O)-(CH₂)₀₋₃-OCH₂CH₃, -C(O)-furanilo, -C(O)-NH-CH₂-CH=CH₂, -C(O)-(CH₂)₁₋₄-C(O)-OCH₃, C(O)-(CH₂)₂-C(O)-O-alquilo C₂-C₃, -C(O)-(CH₂)₂C(O)CH₃, C(O)-(CH₂)₂-C(O)-OC(CH₂)₂OH, -C(O)-(CH₂)₁₋₂-SCH₃, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-isoxazolilo, -C(O)-CH₂-ciclopropilo, -C(O)-CH₂CH₃, -C(O)-(CH₂)₂CH₃, -C(O)-CH₂Cl, -C(O)-NH-CH₃, -C(O)-CH₂-tienilo, -C(O)-NH-(CH₂)₂-C(O)-OCH₃, -C(O)-CH₂-piridinilo, -C(O)-(CH₂)₂-O-fenilo, -C(O)-CH₂-pirazolilo, -C(O)-CH₂-oxadiazolilo, -C(O)-oxazolilo, -C(O)CH₂CF₃, C(O)(CH₂)₂₋₃OH, -C(O)(CH₂)C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH(OH)CH₃, -C(O)CH₂CH₂F, -C(O)ciclopropilo-C(O)O-alquilo C₁-C₂, -C(O)ciclopropilo-CH₂-OC(O)O-alquilo C₁-C₂, y C(O)ciclopropilo-CH₂OH.

25 En otra realización, el compuesto se selecciona de cualquiera de los compuestos expuestos en la Tabla 1, a continuación.

Comp. No.

Estructura

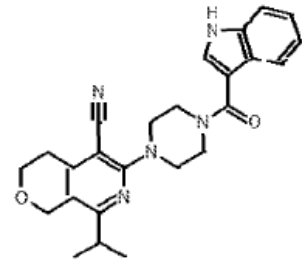
101



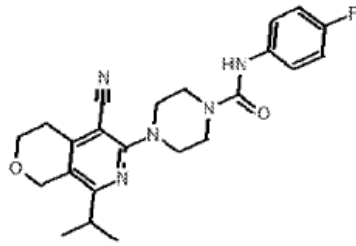
Comp. No.

Estructura

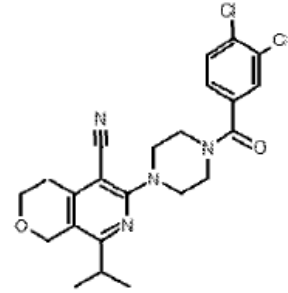
104



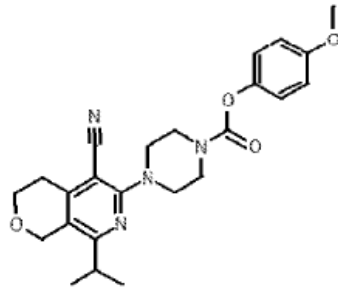
102



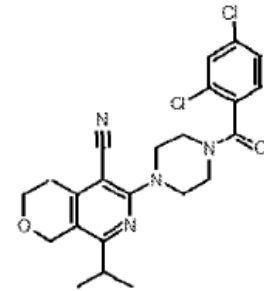
105



103



106



(continuación)

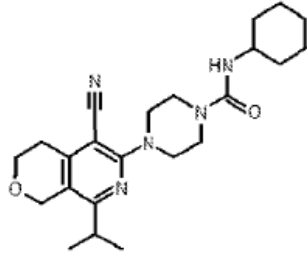
Comp. No.

Estructura

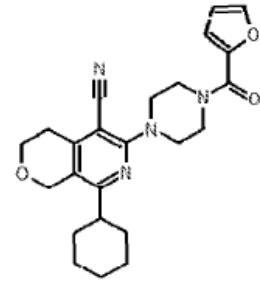
Comp. No.

Estructura

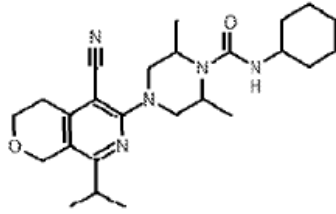
107



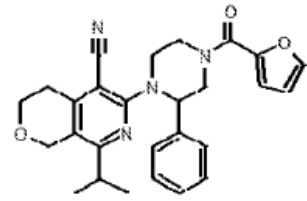
110



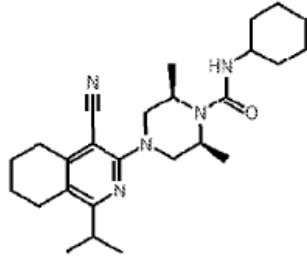
108



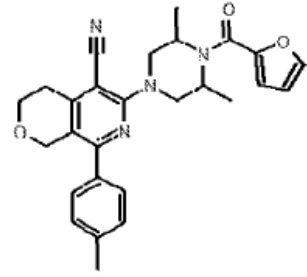
111



109



112



(continuación)

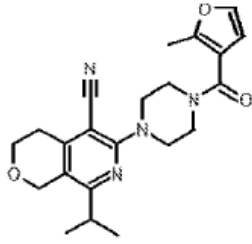
Comp. No.

Estructura

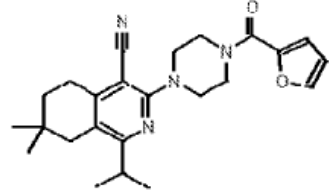
Comp. No.

Estructura

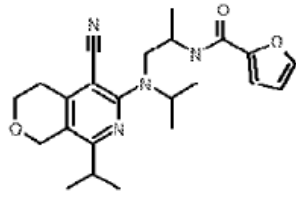
113



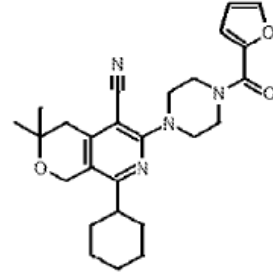
116



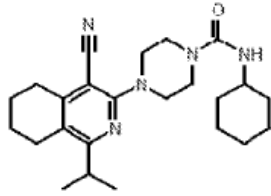
114



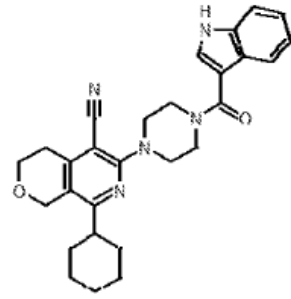
117



115



118



(continuación)

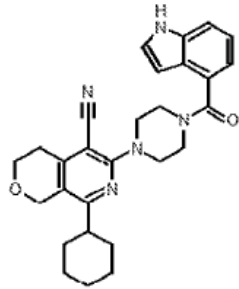
Comp. No.

Estructura

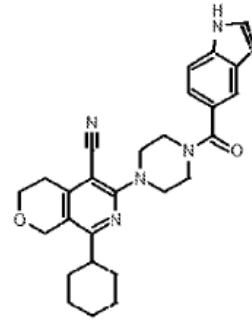
Comp. No.

Estructura

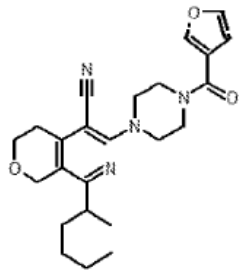
119



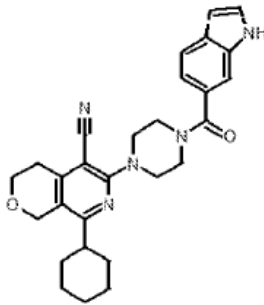
122



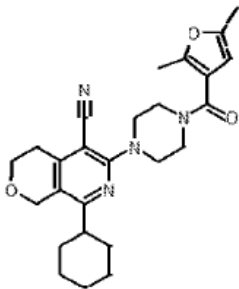
120



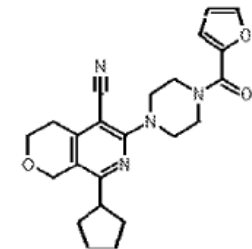
123



121



124



(continuación)

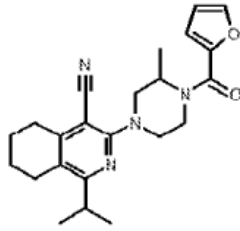
Comp. No.

Estructura

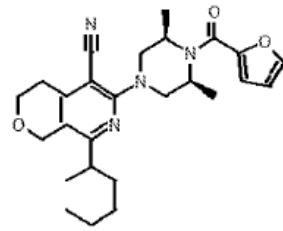
Comp. No.

Estructura

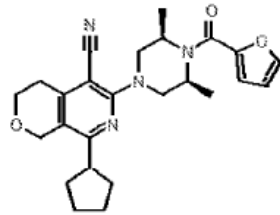
125



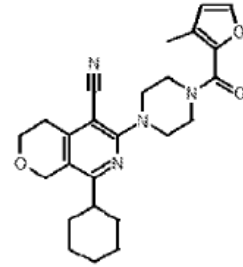
128



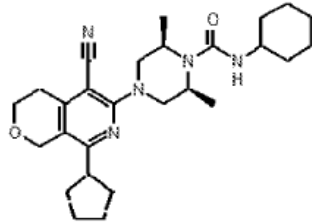
126



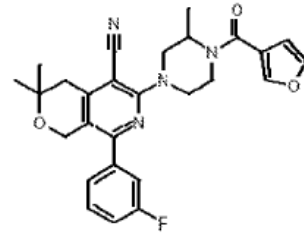
129



127



130



(continuación)

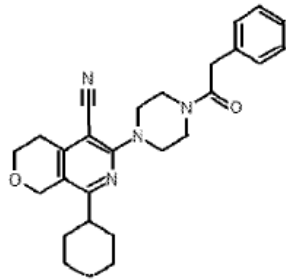
Comp. No.

Estructura

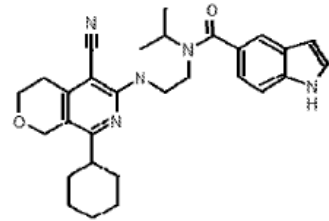
Comp. No.

Estructura

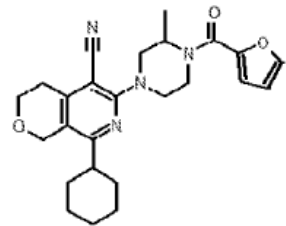
131



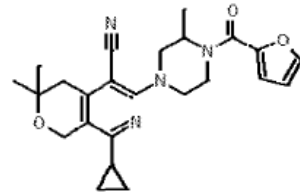
134



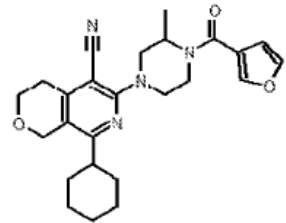
132



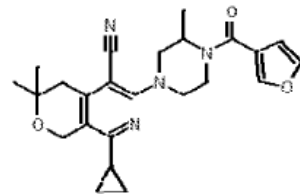
135



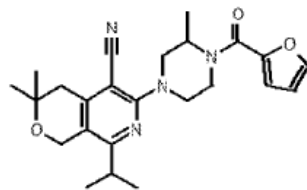
133



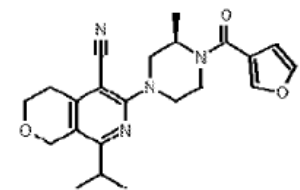
136



137



140



(continuación)

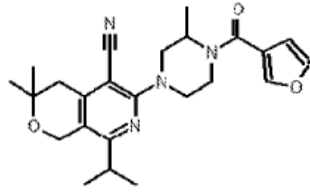
Comp. No.

Estructura

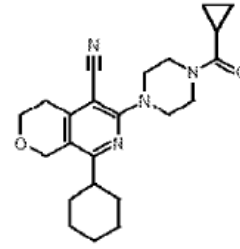
Comp. No.

Estructura

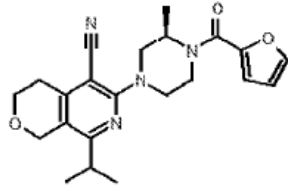
138



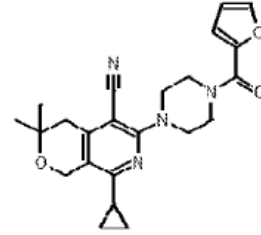
141



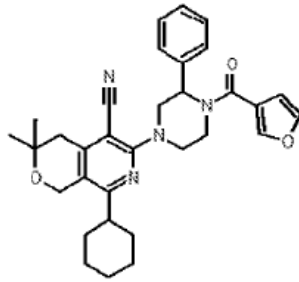
139



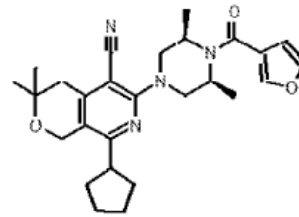
142



143



146



(continuación)

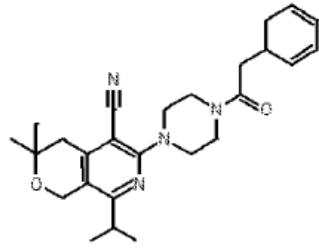
Comp. No.

Estructura

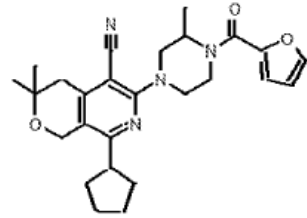
Comp. No.

Estructura

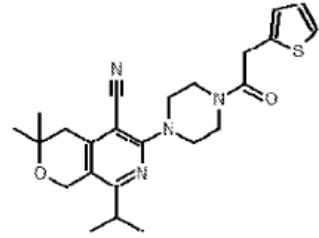
144



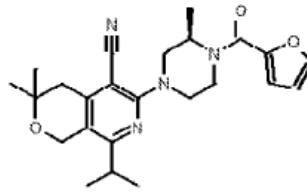
147



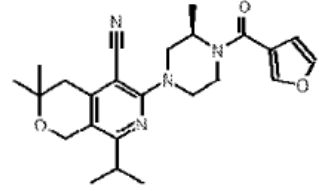
145



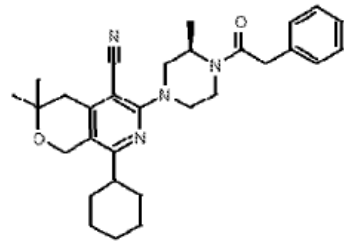
148



149



152



(continuación)

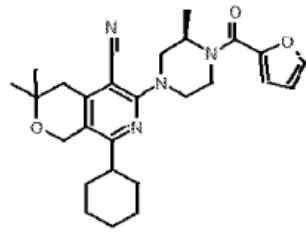
Comp. No.

Estructura

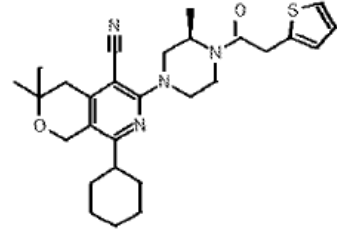
Comp. No.

Estructura

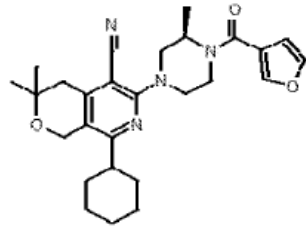
150



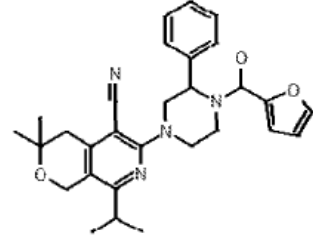
153



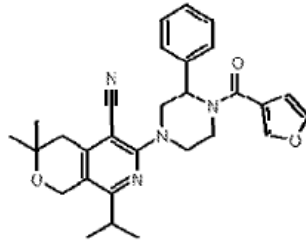
151



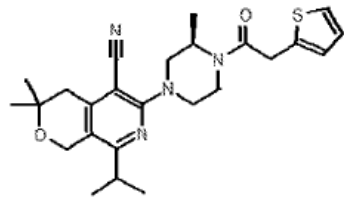
154



155



158



(continuación)

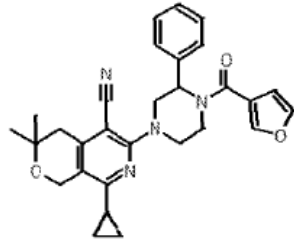
Comp. No.

Estructura

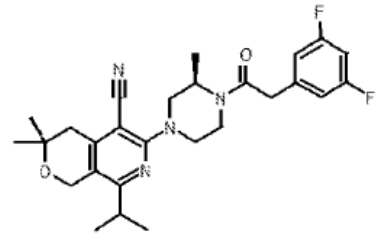
Comp. No.

Estructura

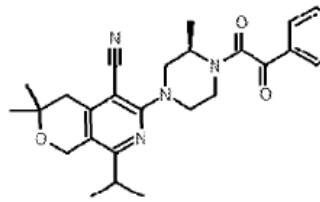
156



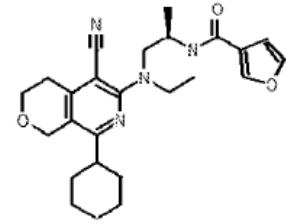
159



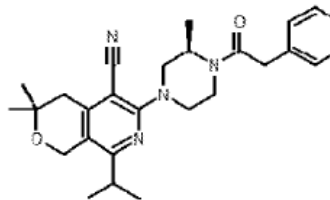
157



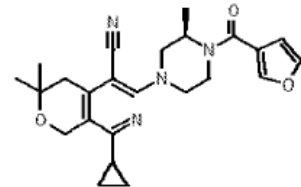
160



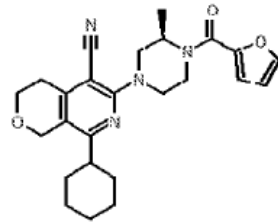
161



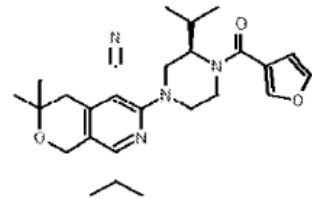
164



162



165



(continuación)

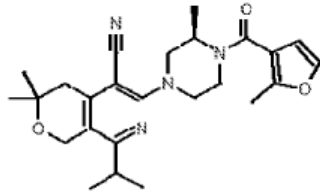
Comp. No.

Estructura

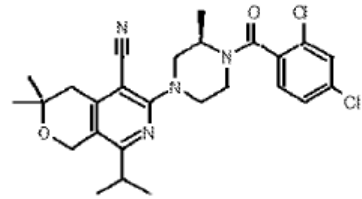
Comp. No.

Estructura

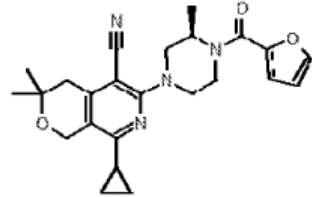
163



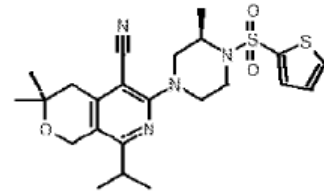
166



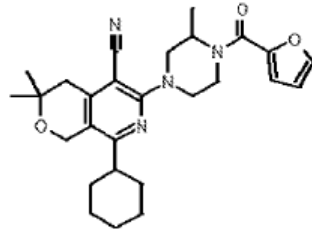
167



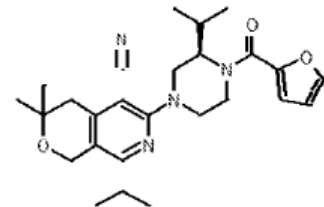
170



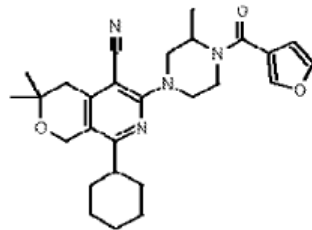
168



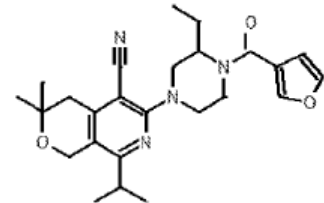
171



169



172



(continuación)

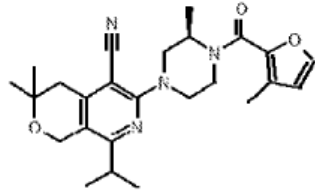
Comp. No.

Estructura

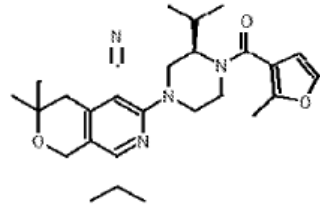
Comp. No.

Estructura

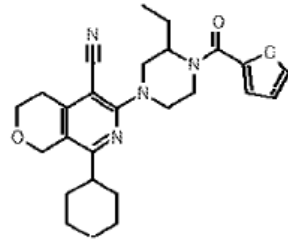
173



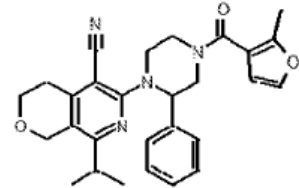
176



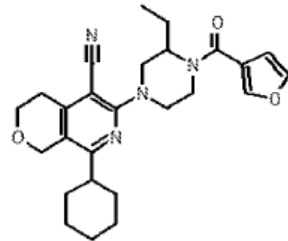
174



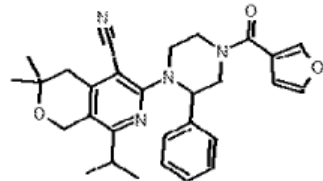
177



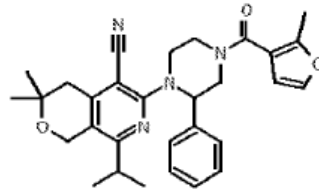
175



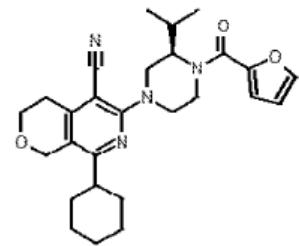
178



179



182



(continuación)

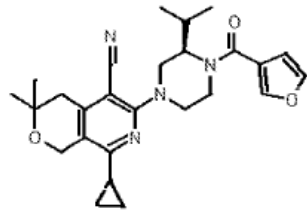
Comp. No.

Estructura

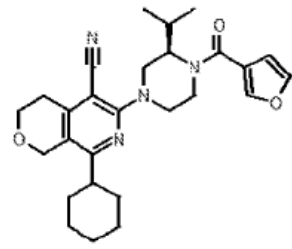
Comp. No.

Estructura

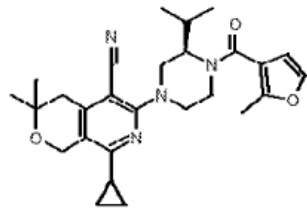
180



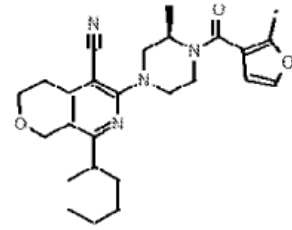
183



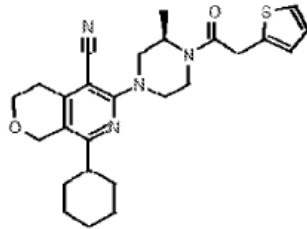
181



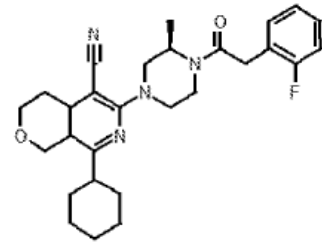
184



185



188



(continuación)

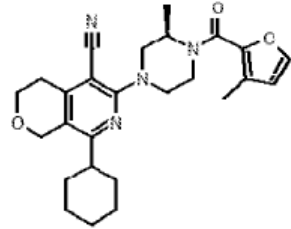
Comp. No.

Estructura

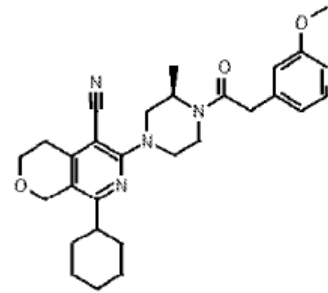
Comp. No.

Estructura

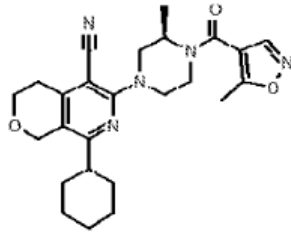
186



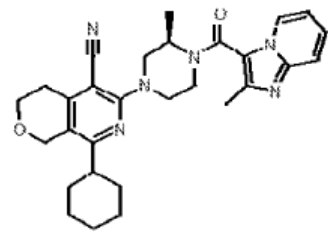
189



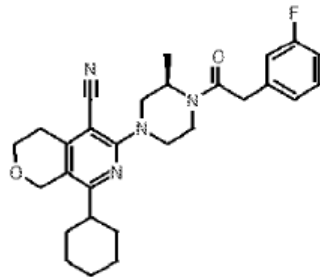
187



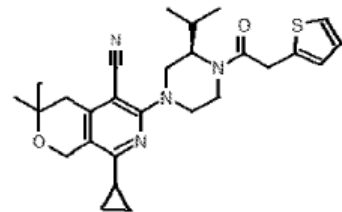
190



191



194



(continuación)

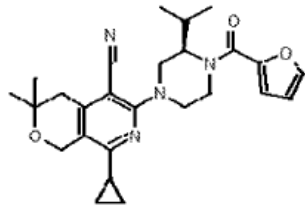
Comp. No.

Estructura

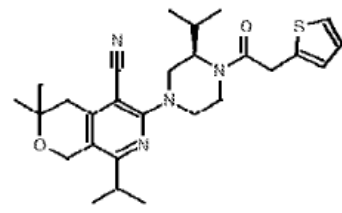
Comp. No.

Estructura

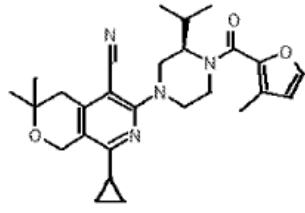
192



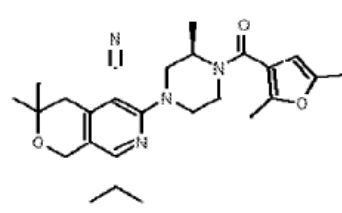
195



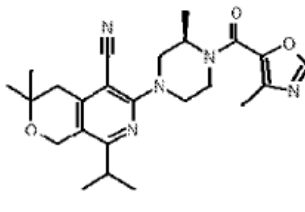
193



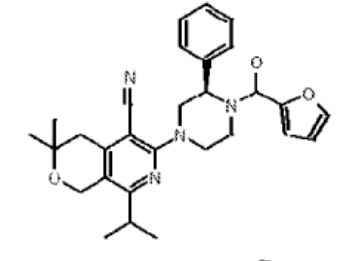
196



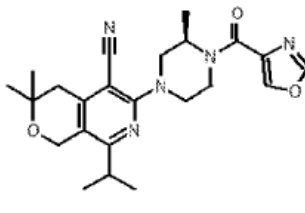
197



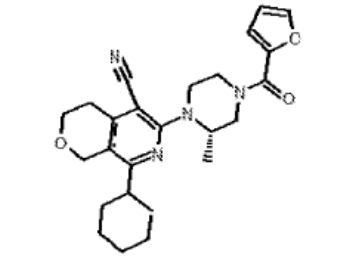
200



198



201



(continuación)

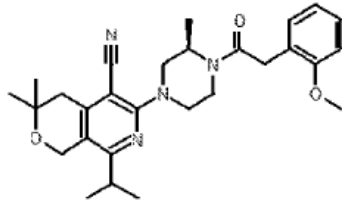
Comp. No.

Estructura

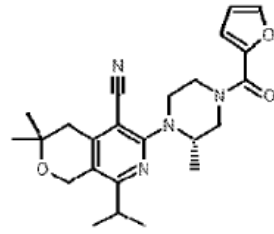
Comp. No.

Estructura

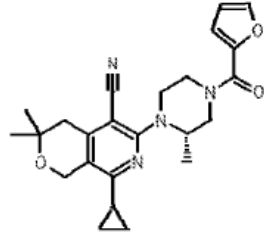
199



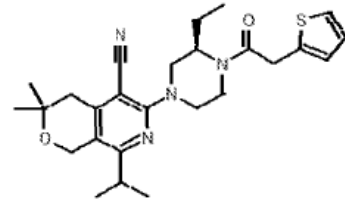
202



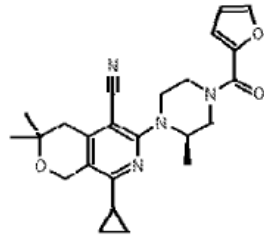
203



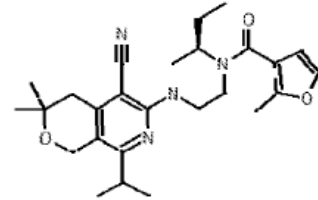
206



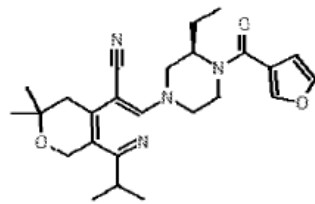
204



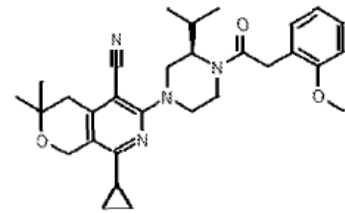
207



205



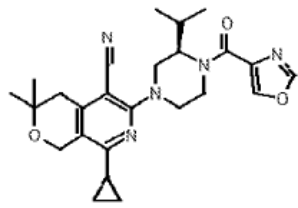
208



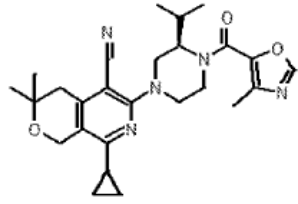
(continuación)

Comp. No.

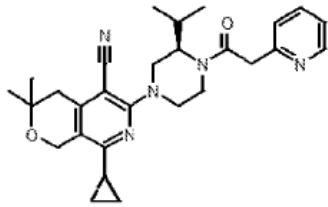
Estructura



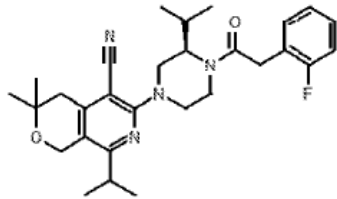
209



210



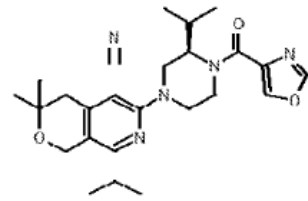
211



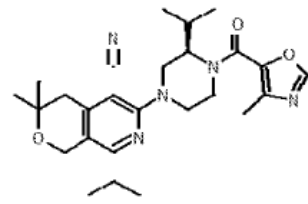
215

Comp. No.

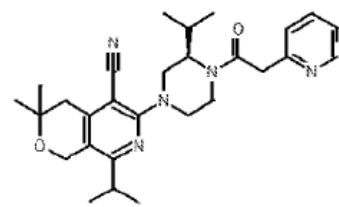
Estructura



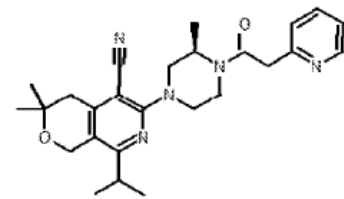
212



213



214



218

(continuación)

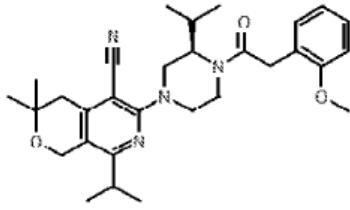
Comp. No.

Estructura

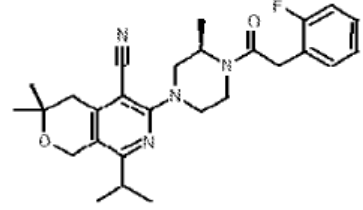
Comp. No.

Estructura

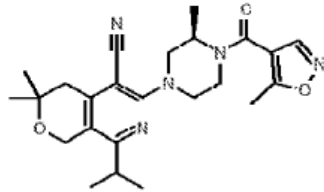
216



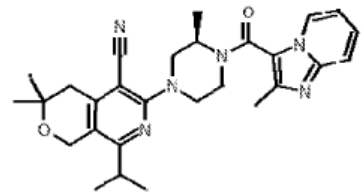
219



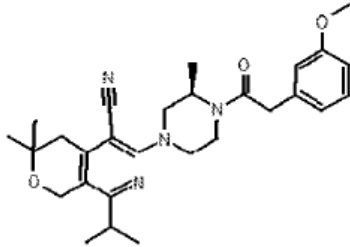
217



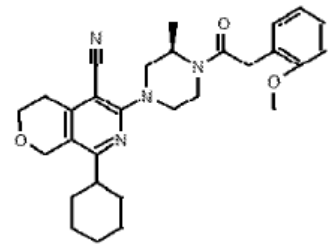
220



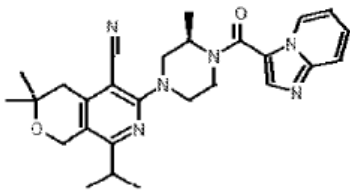
221



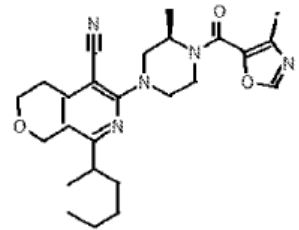
224



222



225



(continuación)

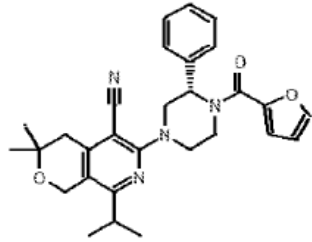
Comp. No.

Estructura

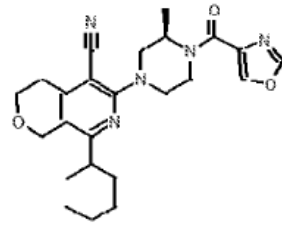
Comp. No.

Estructura

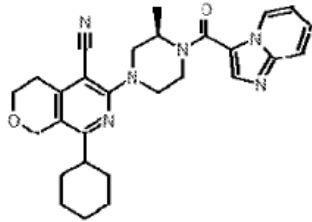
223



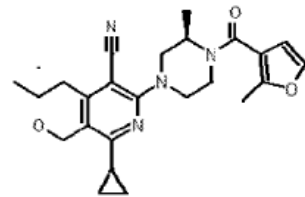
226



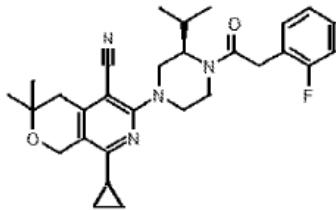
227



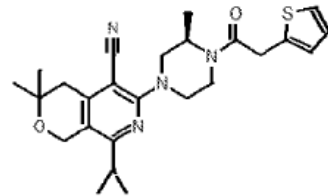
230



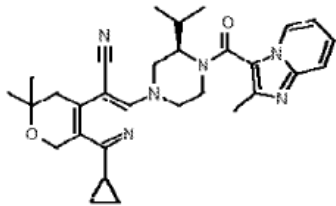
228



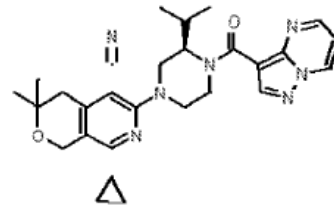
231



229



232



(continuación)

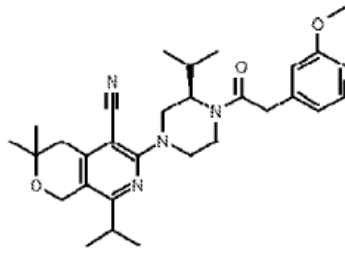
Comp. No.

Estructura

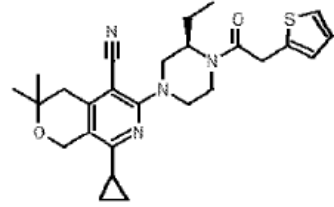
Comp. No.

Estructura

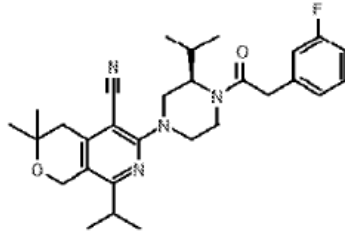
233



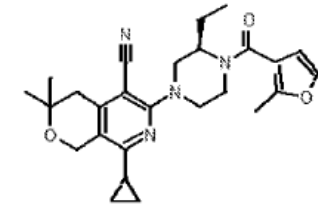
236



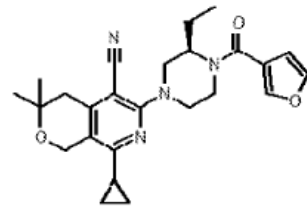
234



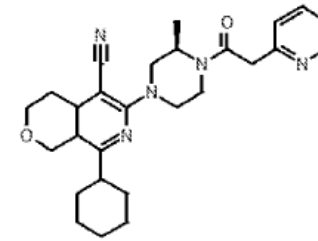
237



235



238



(continuación)

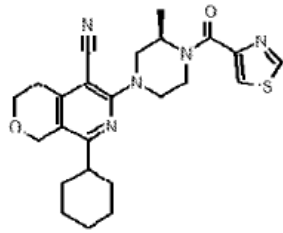
Comp. No.

Estructura

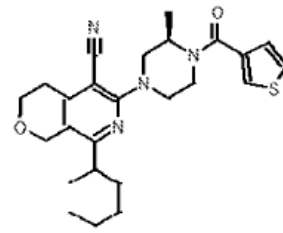
Comp. No.

Estructura

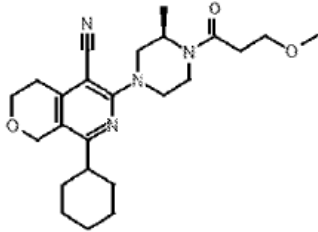
239



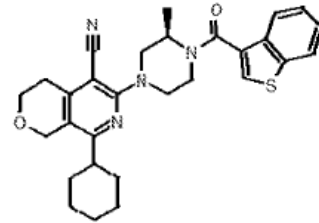
242



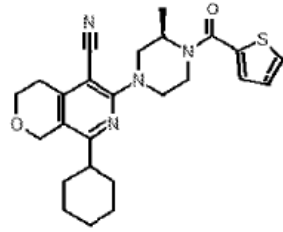
240



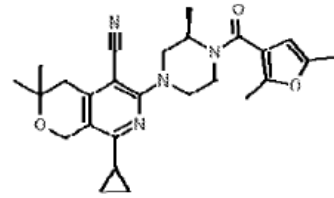
243



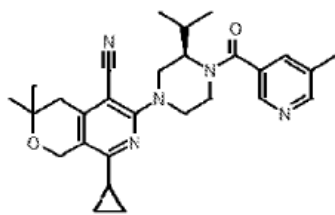
241



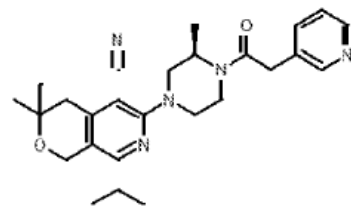
244



245



248



(continuación)

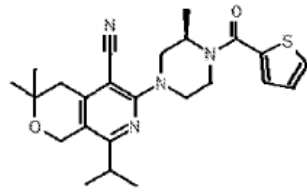
Comp. No.

Estructura

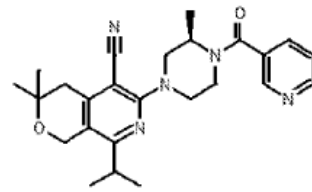
Comp. No.

Estructura

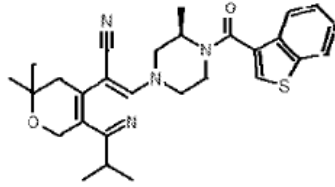
246



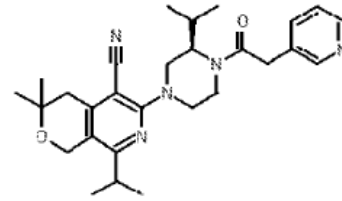
249



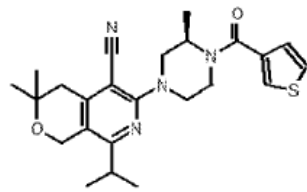
247



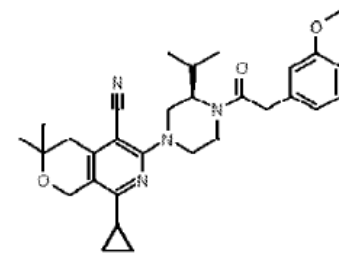
250



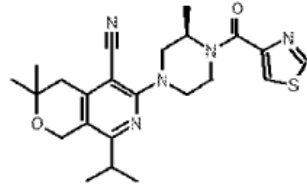
251



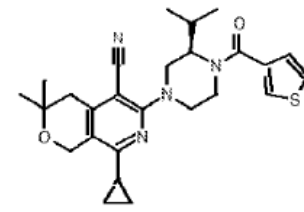
254



252



255



(continuación)

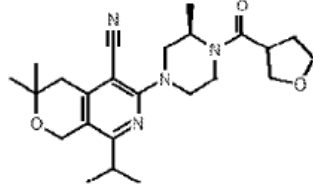
Comp. No.

Estructura

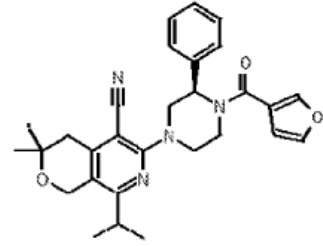
Comp. No.

Estructura

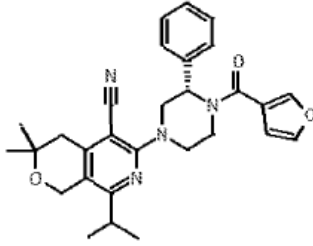
253



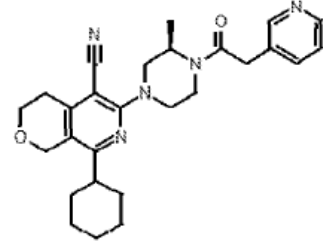
256



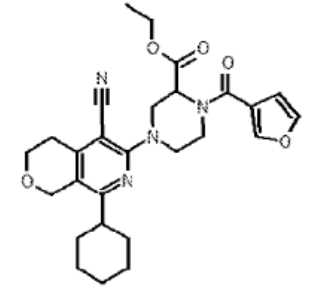
257



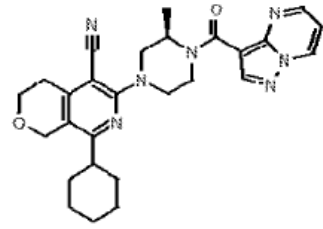
260



258



261



(continuación)

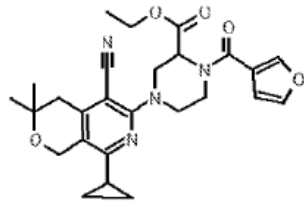
Comp. No.

Estructura

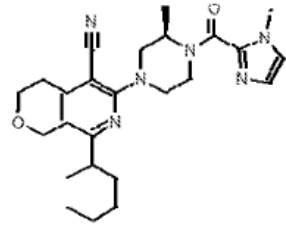
Comp. No.

Estructura

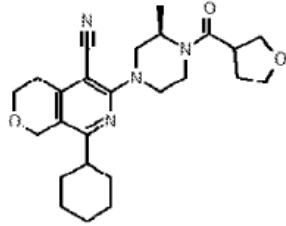
259



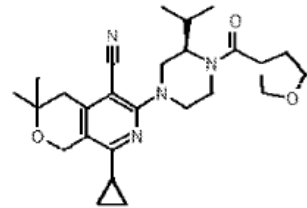
262



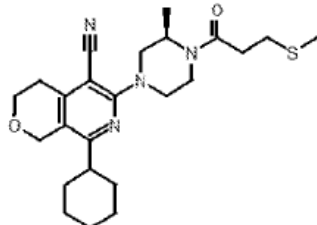
263



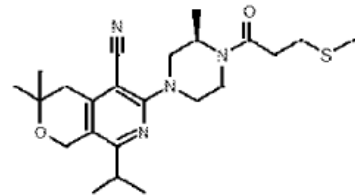
266



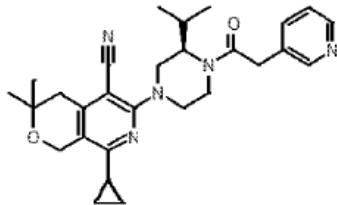
264



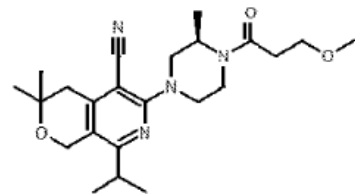
267



265



268



(continuación)

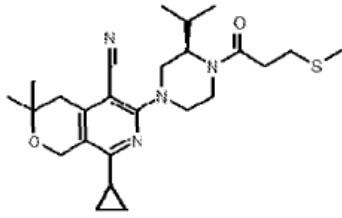
Comp. No.

Estructura

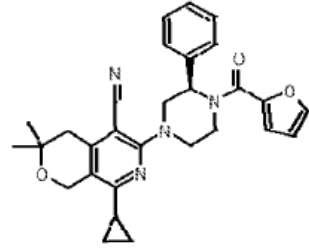
Comp. No.

Estructura

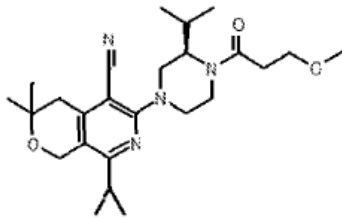
269



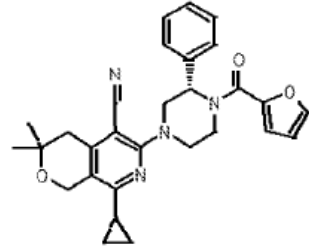
272



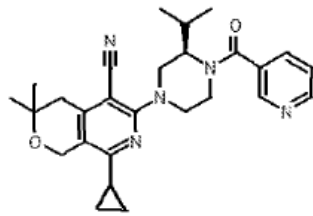
270



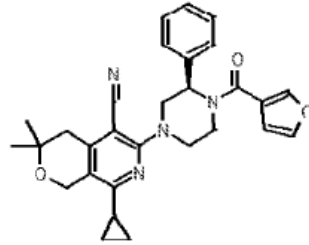
273



271



274



(continuación)

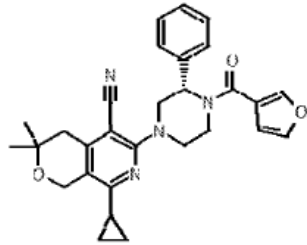
Comp. No.

Estructura

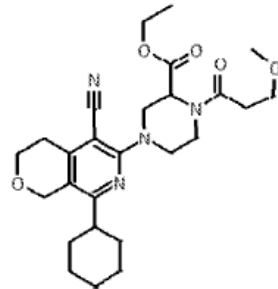
Comp. No.

Estructura

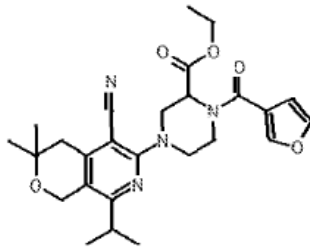
275



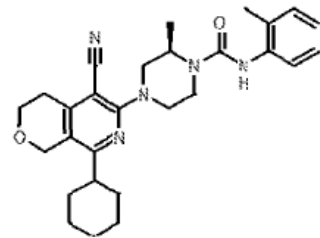
278



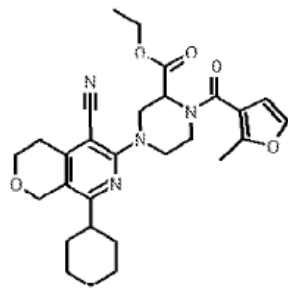
276



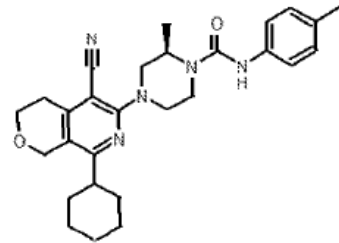
279



277



280



(continuación)

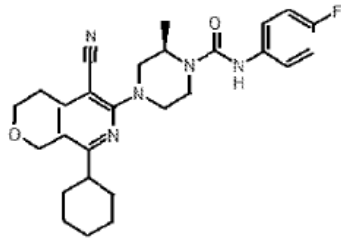
Comp. No.

Estructura

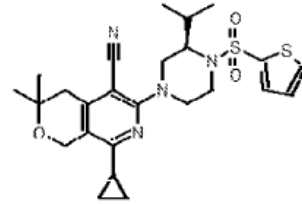
Comp. No.

Estructura

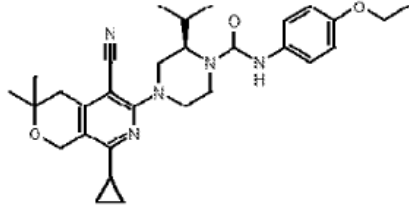
281



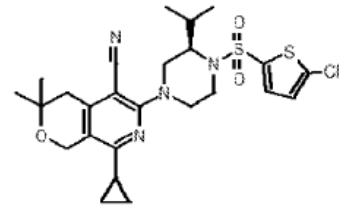
284



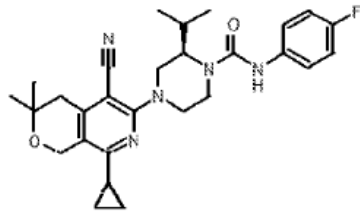
282



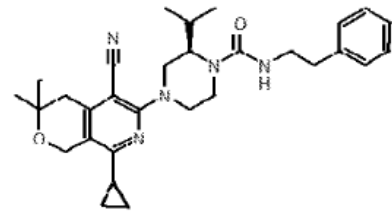
285



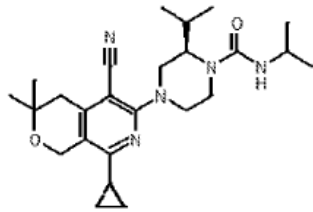
283



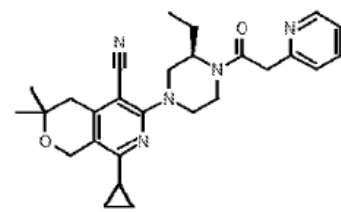
286



287



290



(continuación)

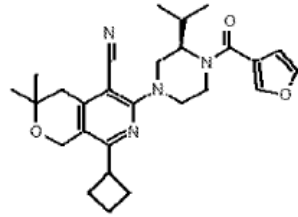
Comp. No.

Estructura

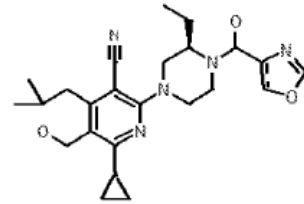
Comp. No.

Estructura

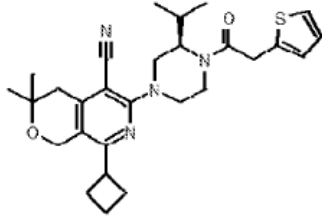
288



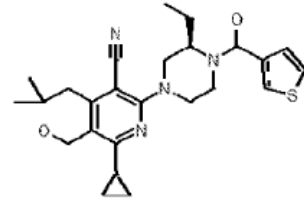
291



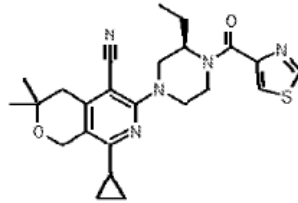
289



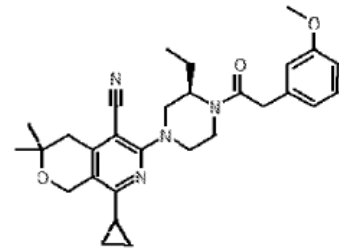
292



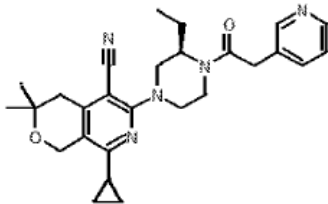
293



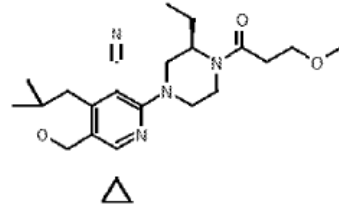
296



294



297



(continuación)

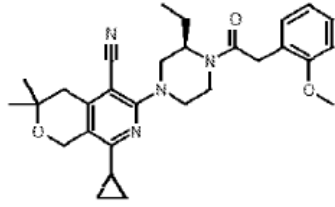
Comp. No.

Estructura

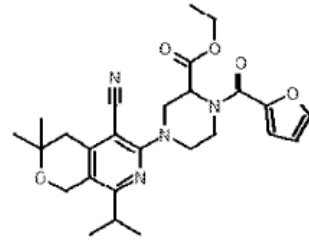
Comp. No.

Estructura

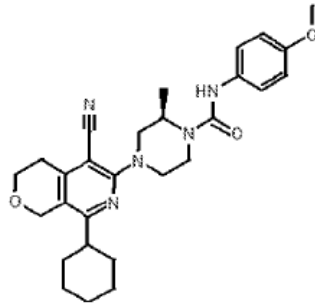
295



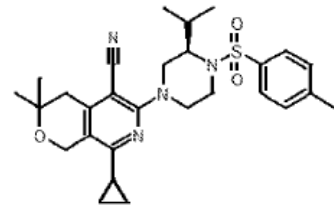
298



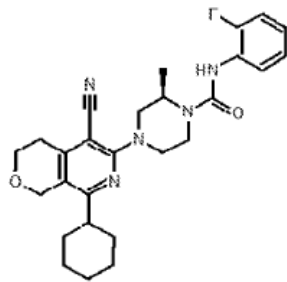
299



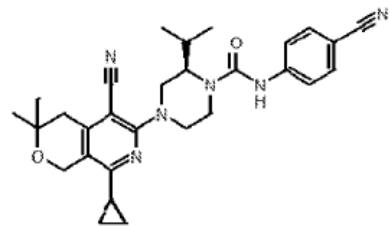
302



300



303



(continuación)

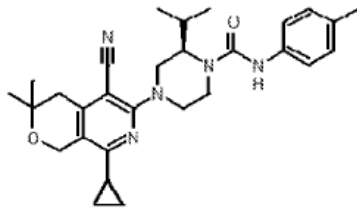
Comp. No.

Estructura

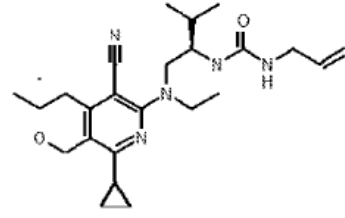
Comp. No.

Estructura

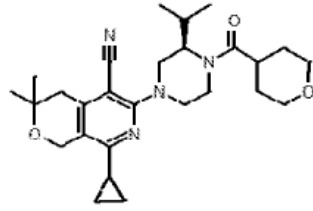
301



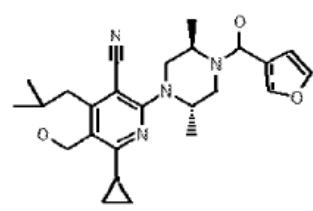
304



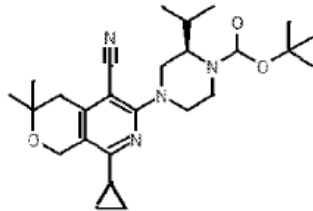
305



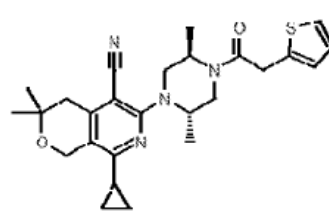
308



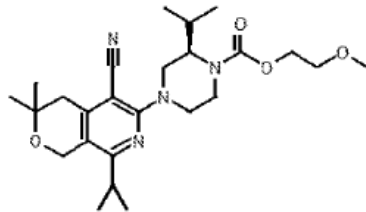
306



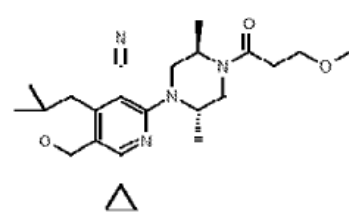
309



307



310



(continuación)

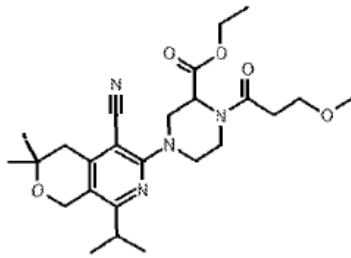
Comp. No.

Estructura

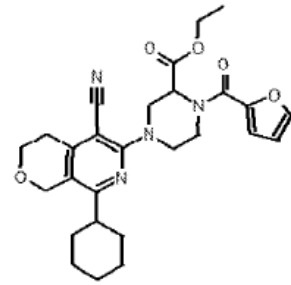
Comp. No.

Estructura

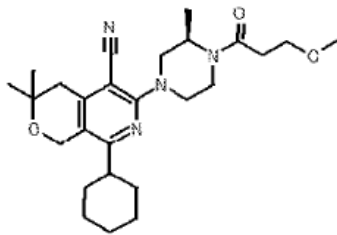
311



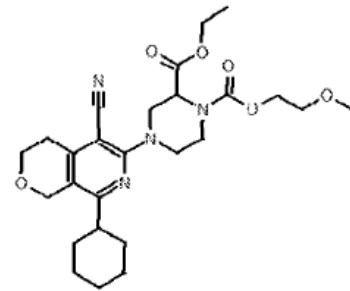
314



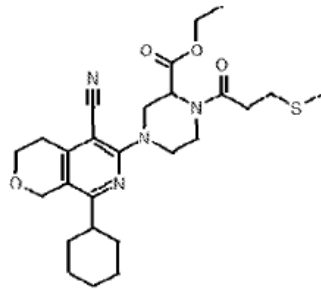
312



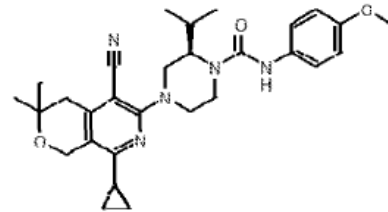
315



313



316



(continuación)

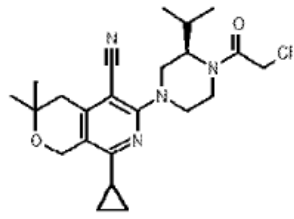
Comp. No.

Estructura

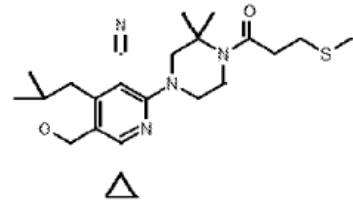
Comp. No.

Estructura

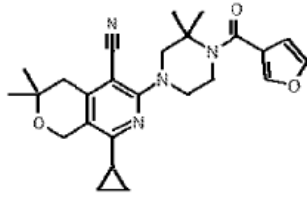
317



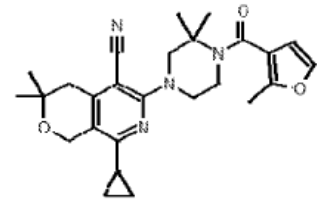
320



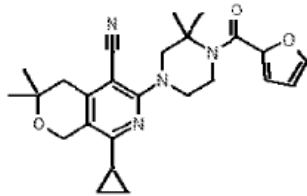
318



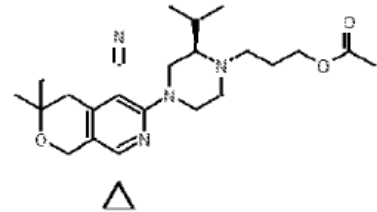
321



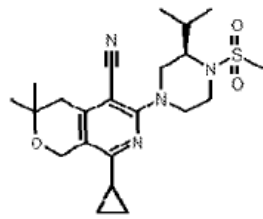
319



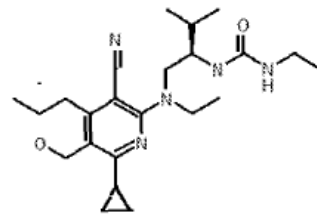
322



323



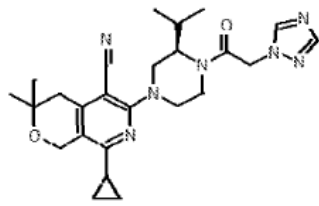
326



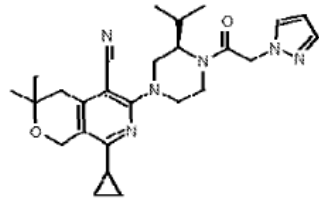
(continuación)

Comp. No.

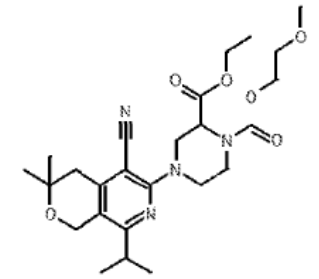
Estructura



324



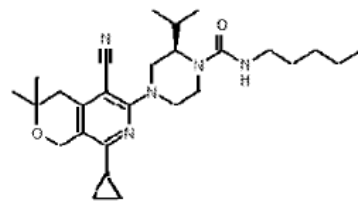
325



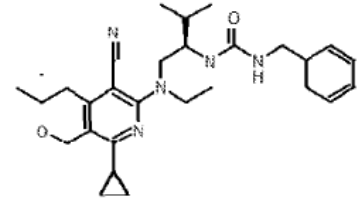
329

Comp. No.

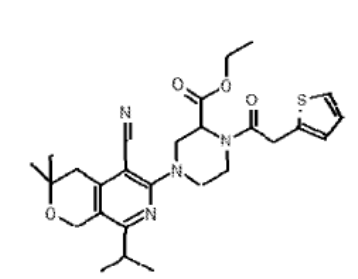
Estructura



327



328



332

(continuación)

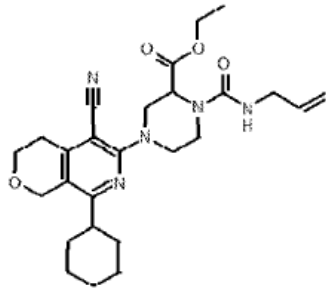
Comp. No.

Estructura

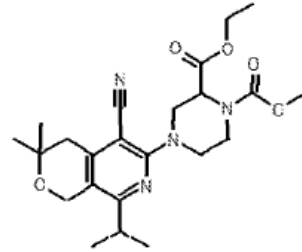
Comp. No.

Estructura

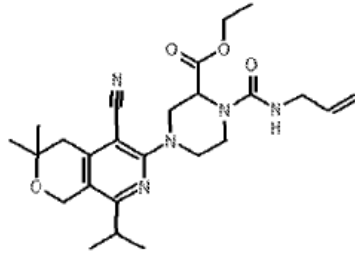
330



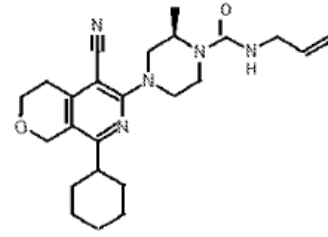
333



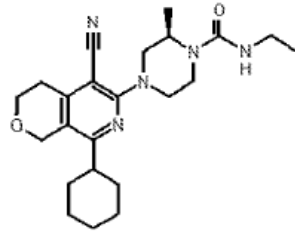
331



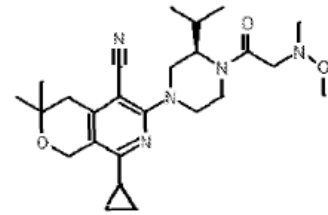
334



335



338



(continuación)

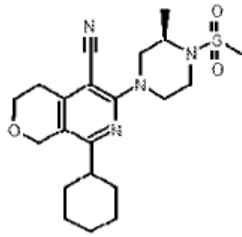
Comp. No.

Estructura

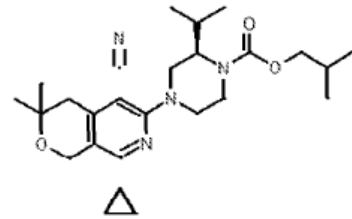
Comp. No.

Estructura

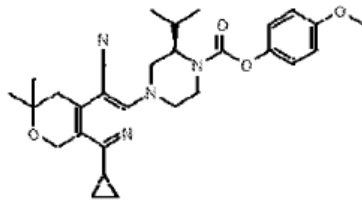
336



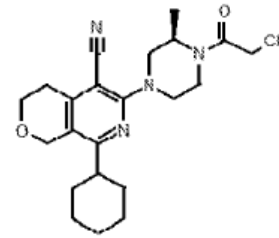
339



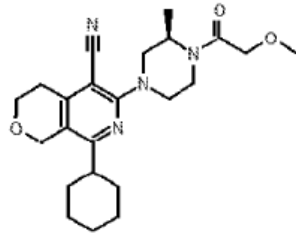
337



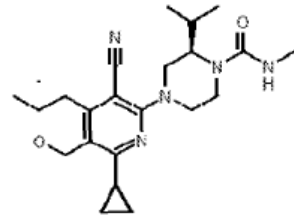
340



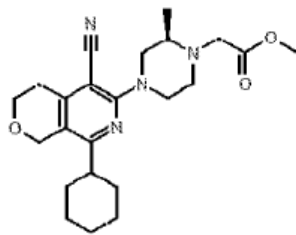
341



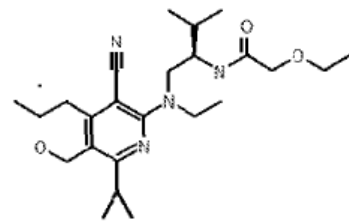
344



342



345



(continuación)

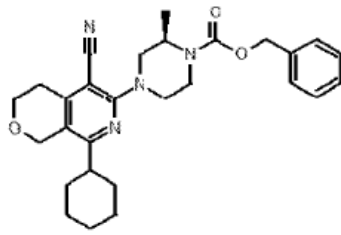
Comp. No.

Estructura

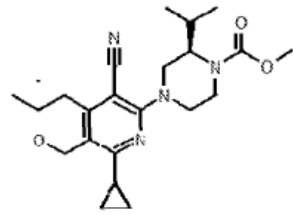
Comp. No.

Estructura

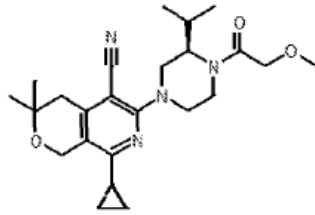
343



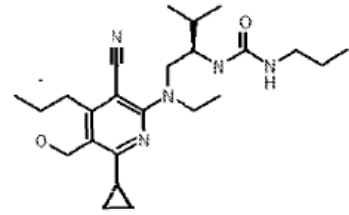
346



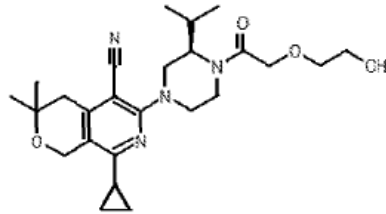
347



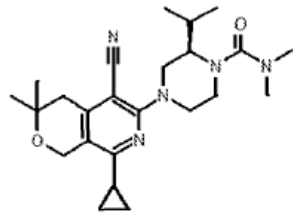
350



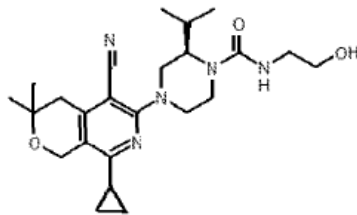
348



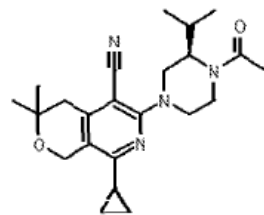
351



349



352



(continuación)

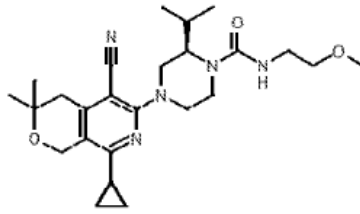
Comp. No.

Estructura

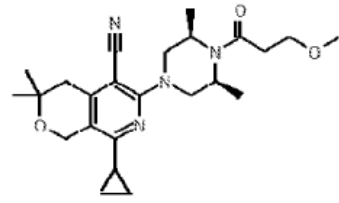
Comp. No.

Estructura

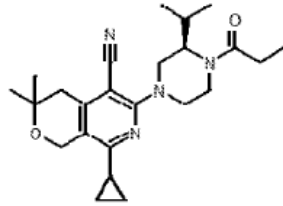
353



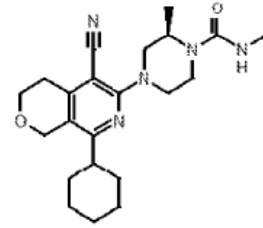
356



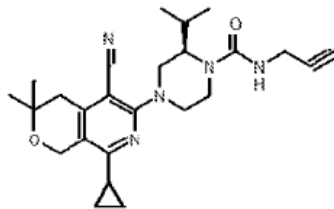
354



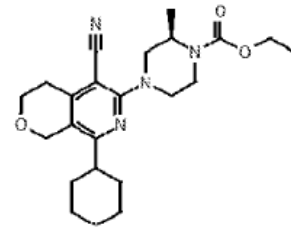
357



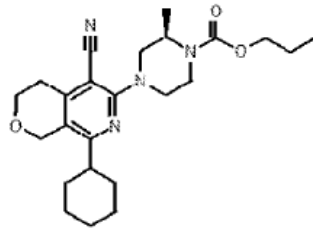
355



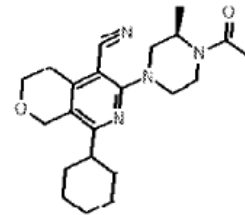
358



359



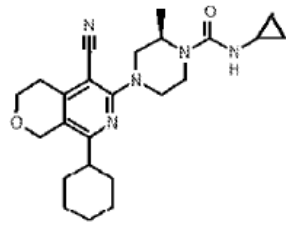
362



(continuación)

Comp. No.

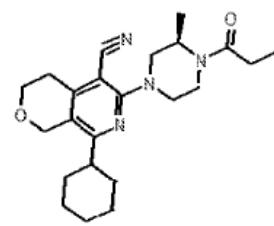
Estructura



360

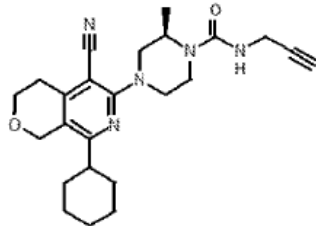
Comp. No.

Estructura

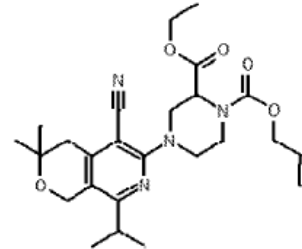


363

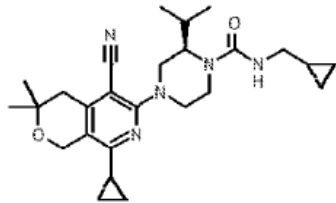
361



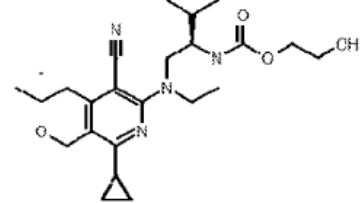
364



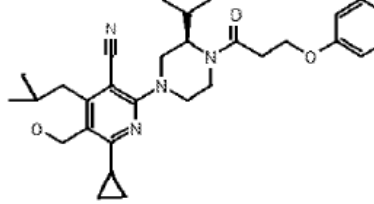
365



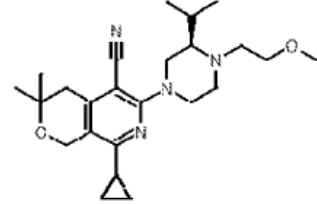
368



366



369



(continuación)

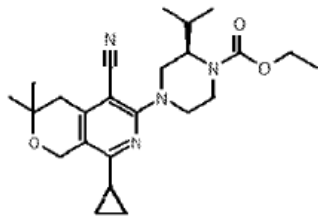
Comp. No.

Estructura

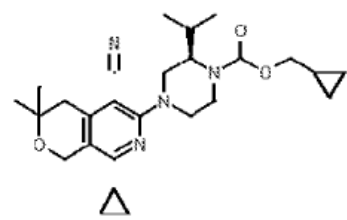
Comp. No.

Estructura

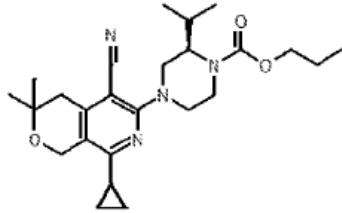
367



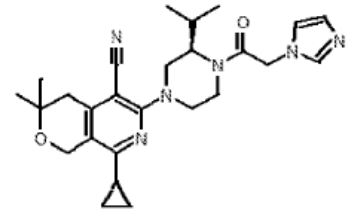
370



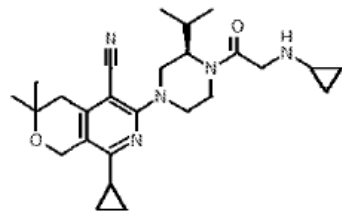
371



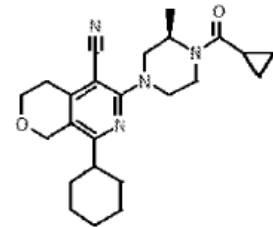
374



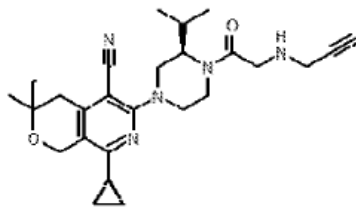
372



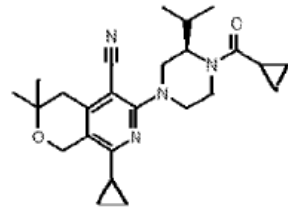
375



373



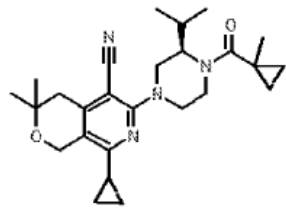
376



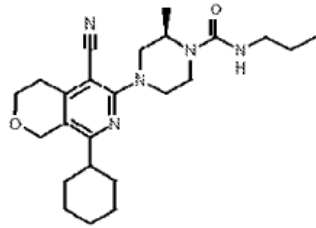
(continuación)

Comp. No.

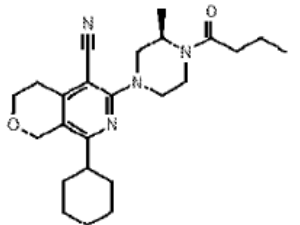
Estructura



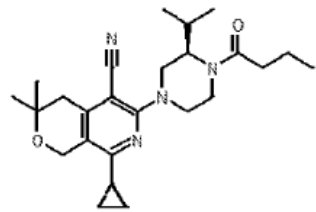
377



378



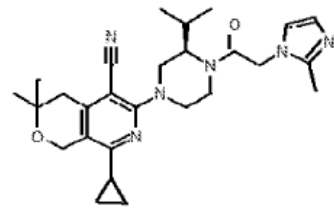
379



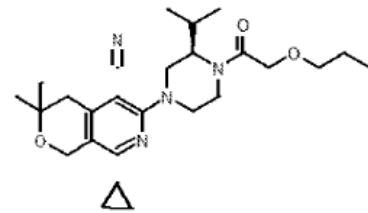
383

Comp. No.

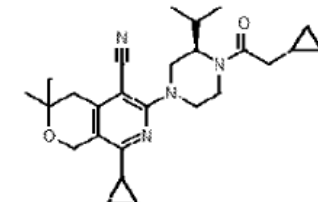
Estructura



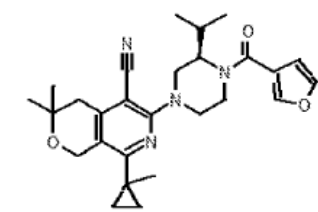
380



381



382



386

(continuación)

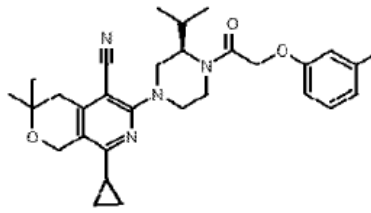
Comp. No.

Estructura

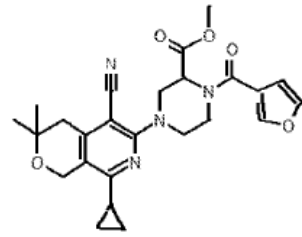
Comp. No.

Estructura

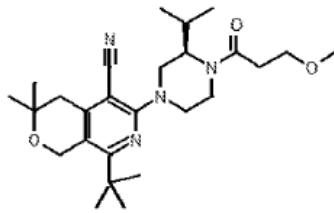
384



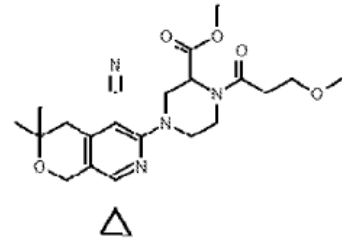
387



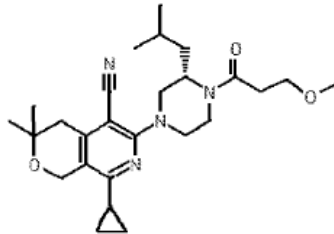
385



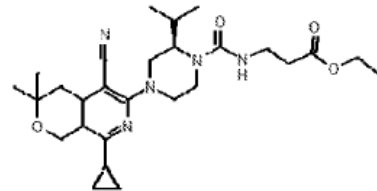
388



389



392



(continuación)

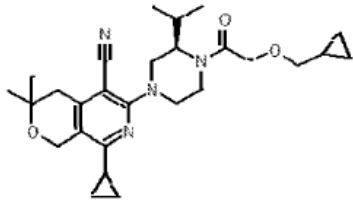
Comp. No.

Estructura

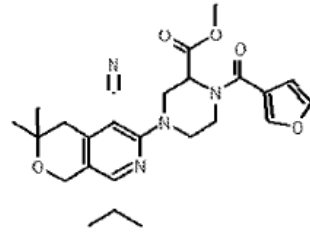
Comp. No.

Estructura

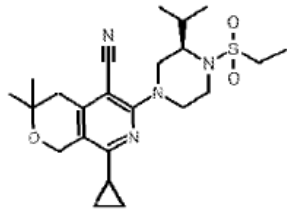
390



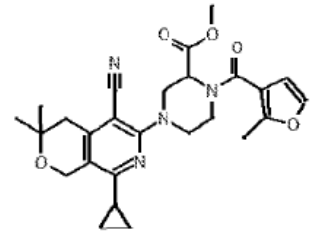
393



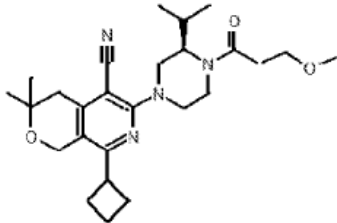
391



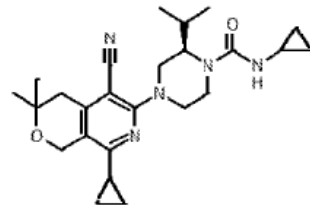
394



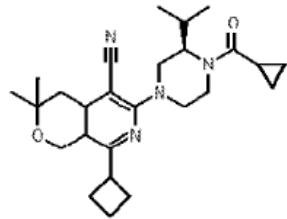
395



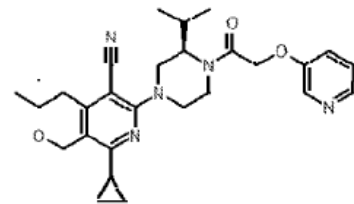
398



396



399



(continuación)

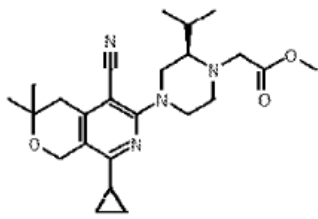
Comp. No.

Estructura

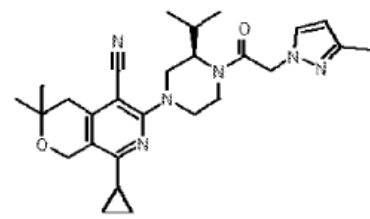
Comp. No.

Estructura

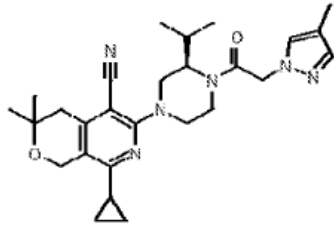
397



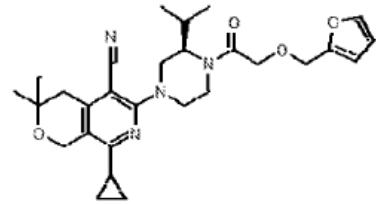
400



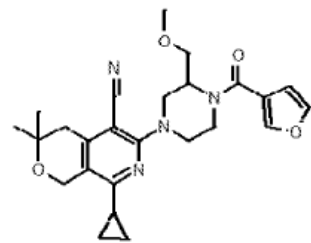
401



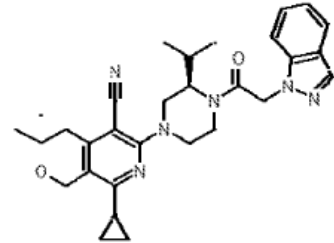
404



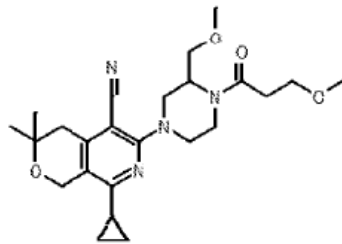
402



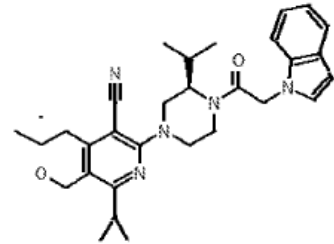
405



403



406



(continuación)

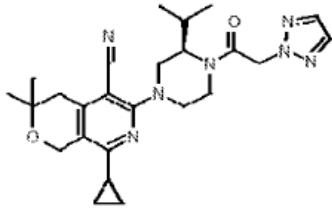
Comp. No.

Estructura

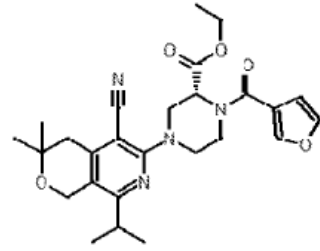
Comp. No.

Estructura

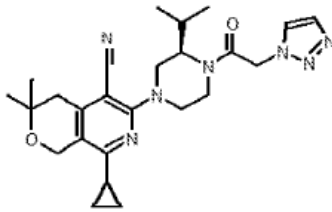
407



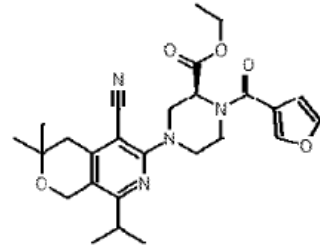
410



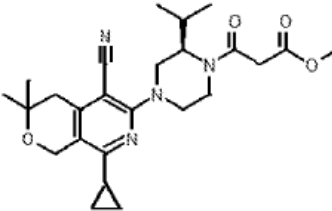
408



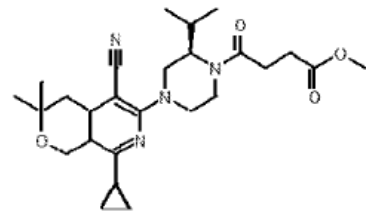
411



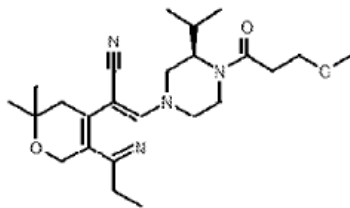
409



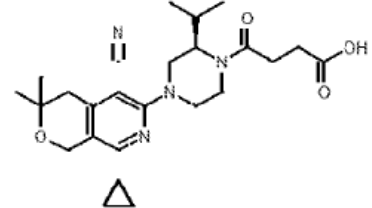
412

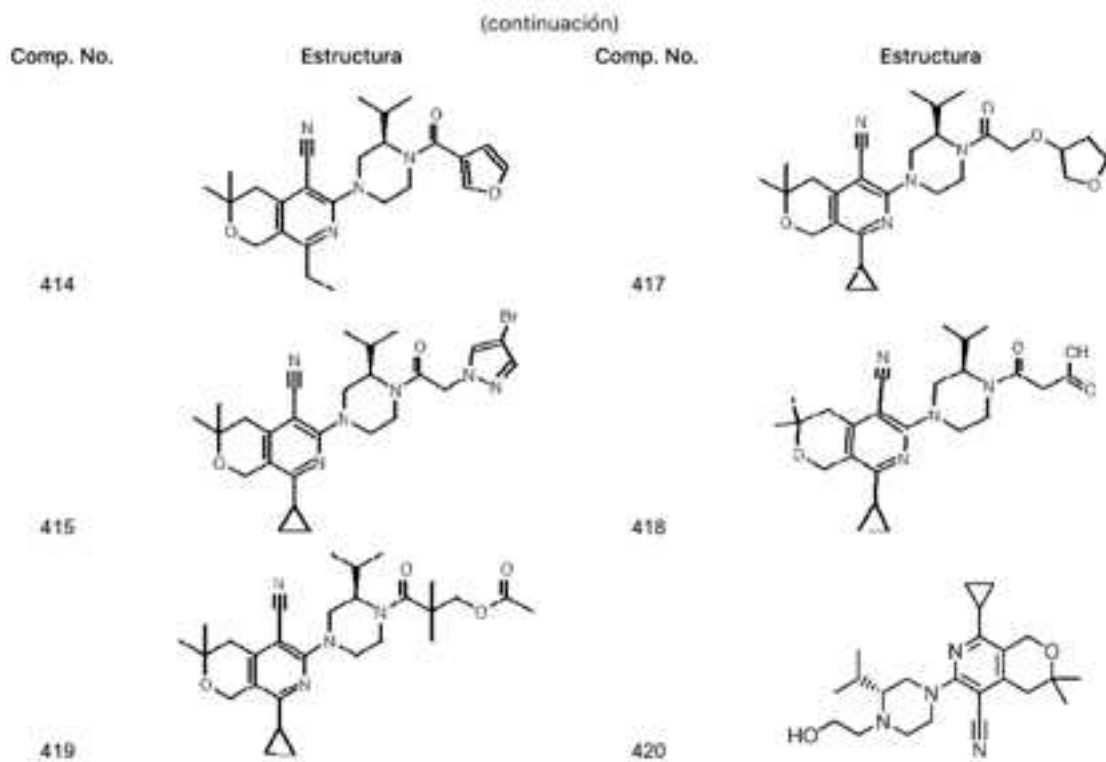


413

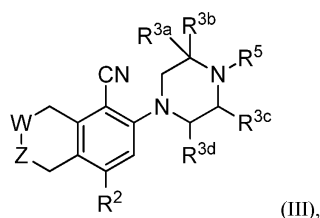


416





En algunas realizaciones, el compuesto se representa mediante la Fórmula Estructural III:



en donde:

- 5 uno de W o Z es N(R⁷) y el otro de W o Z es C(R¹)(R¹)
 cada R¹ es el mismo y se selecciona entre hidrógeno y metilo;
- R² se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido con un solo flúor o un solo metilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo opcionalmente sustituido con un solo metilo, isopropilo y metilo;
- R^{3a} se selecciona entre hidrógeno y metilo;
- 10 R^{3b} se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, isopropilo, fenilo, cicloalquilo C₃-C₇, -C(O)-O-CH₂CH₃, -C(O)-O-CH₃ y -CH₂-O-CH₃;
- R^{3c} se selecciona entre hidrógeno y metilo;
- R^{3d} se selecciona entre hidrógeno, fenilo y metilo; y
- 15 R⁵ se selecciona de: -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-O-(alquilenos C₁-C₂)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-O-(alquilenos C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₀-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₀-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), y -(alquilenos C₀-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), en donde:

cualquier porción alquileo presente en R⁵ está opcionalmente sustituida con OH o F;

cualquier porción metilo terminal presente en R⁵ se sustituye opcionalmente con -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, o C(O)CF₃;

5 Q se selecciona entre arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo; y Q está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -CN, flúor, cloro y bromo; y

R⁷ se define como para la Fórmula Estructural I.

En algunas realizaciones, cada uno de R¹ es H.

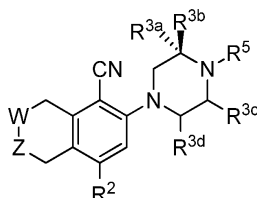
10 En algunas realizaciones, Z es N(R⁷) y W es CH₂. En algunas realizaciones, R⁷ es tal que G-L-M forman juntos C(O)-alquilo C₁-C₄, por ejemplo, C(O)CH₃, C(O)-alqueno C₂-C₄, por ejemplo, C(O)CHCH₂ o C(O)-alquino C₂-C₄, por ejemplo, C(O)CCH. En algunas realizaciones, R⁷ es tal que G-L-M forman juntos S(O)₂-alquilo C₁-C₄, por ejemplo, S(O)₂CH₃ o S(O)₂-alqueno C₂-C₄. En algunas realizaciones, R⁷ es tal que G-L-M forman juntos -C₁-C₄-OH, por ejemplo, -CH₂CH₂OH.

15 En algunas realizaciones, W es N(R⁷) y Z es CH₂. En algunas realizaciones, R⁷ es tal que G-L-M forman juntos C(O)-alquilo C₁-C₄, por ejemplo, C(O)CH₃, C(O)-alqueno C₂-C₄, por ejemplo, C(O)CHCH₂ o C(O)-alquino C₂-C₄, por ejemplo, C(O)CCH. En algunas realizaciones, R⁷ es tal que G-L-M forman juntos S(O)₂-alquilo C₁-C₄, por ejemplo, S(O)₂CH₃ o S(O)₂-alqueno C₂-C₄. En algunas realizaciones, C(O)-alquilo C₂-C₄ se sustituye por flúor, por ejemplo, formando C(O)CFCH₂.

En algunas realizaciones, R² se selecciona de ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido con un solo metilo, isopropilo y metilo. En algunas realizaciones, R² se selecciona de ciclopropilo.

20 En algunas realizaciones, R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} se selecciona entre metilo, etilo, isobutilo, isopropilo y cicloalquilo C₃-C₇. En algunas realizaciones, R^{3b} es cicloalquilo C₃-C₇, por ejemplo, ciclopropilo tal como (R) ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} tienen la siguiente configuración en el compuesto de fórmula (II)



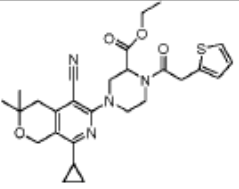
25 En algunas realizaciones, R^{3c} es hidrógeno. En algunas realizaciones R^{3d} es hidrógeno. En algunas realizaciones, tanto R^{3c} y R^{3d} son hidrógeno.

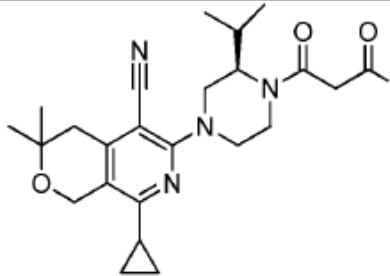
30 En algunas realizaciones, R⁵ se selecciona entre: -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquileo C₀-C₂)-Q, -C(O)-(alquileo C₁-C₂)-O-(alquilo C₁-C₄), donde: cualquier porción alquileo presente en R⁵ está opcionalmente sustituida con OH o F; y cualquier porción metilo terminal presente en R⁵ se sustituye opcionalmente con -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, o C(O)CF₃. En algunas realizaciones, R⁵ es: -C(O)-(alquilo C₁-C₄), en donde cualquier porción metilo terminal presente en R⁵ está opcionalmente sustituida con -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, o C(O)CF₃, por ejemplo, CH₂CF₃. En algunas realizaciones, R⁵ es C(O)-(alquileo C₀-C₂)-Q, en donde Q es carbociclilo, por ejemplo, ciclopropilo. En algunas realizaciones, R⁵ es -C(O)ciclopropilo. En algunas realizaciones, R⁵ es -C(O)-(alquileo C₁-C₂)-O-(alquilo C₁-C₄). En algunas realizaciones, R⁵ es -C(O)CH₂CH₂OCH₃.

Se proporcionan ejemplos de compuestos en la Tabla 4 a continuación:

35

Tabla 4

Compuesto #	Estructura
421	 <p>The chemical structure of compound 421 features a central pyridine ring. At the 2-position, there is a nitrile group (-C≡N). At the 3-position, there is a cyclopropyl group. At the 4-position, there is a piperazine ring. The piperazine ring is substituted at the 2-position with a propyl chain that ends in a thiazole ring. At the 4-position of the piperazine ring, there is a propyl chain that ends in an ester group (-COOCH₂CH₂CH₃).</p>

Compuesto #	Estructura
422	 <p>The chemical structure of compound 422 features a central pyridine ring. At the 2-position, there is a nitrile group (-C≡N). At the 3-position, there is a cyclopropyl group. At the 4-position, there is a piperazine ring. The piperazine ring is substituted at the 2-position with a propyl chain that ends in a ketone group (-COCH₂CH₂COCH₃). At the 4-position of the piperazine ring, there is a propyl chain that ends in a ketone group (-COCH₂CH₂COCH₃).</p>

Compuesto #	Estructura
423	
424	
425	
426	
427	

Compuesto #	Estructura
428	
429	
430	
431	
432	

Compuesto #	Estructura
433	
434	
435	
436	
437	

Compuesto #	Estructura
438	
439	
440	
441	
442	

Compuesto #	Estructura
443	
444	
445	
446	
447	
448	

Compuesto #	Estructura
449	
450	
451	
452	
453	
454	

Compuesto #	Estructura
455	
456	
457	
458	
459	
460	

Compuesto #	Estructura
461	
462	
463	
464	
465	
466	

Compuesto #	Estructura	Compuesto #	Estructura
467		472	
468		473	
469		474	
470		475	
471		476	

Compuesto #	Estructura
477	
478	
479	
480	
481	
482	
483	

Compuesto #	Estructura
484	
485	
486	
487	
488	
489	
490	

Compuesto #	Estructura	Compuesto #	Estructura
491		498	
492		499	
493		500	
494		501	
495		502	
496		503	
497			

5

Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, de este modo, se presentan como racematos, mezclas racémicas, mezclas escalémicas y mezclas diastereoméricas, así como enantiómeros individuales o estereoisómeros individuales que están sustancialmente libres de otro posible enantiómero o estereoisómero. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" tal como se usa en la presente memoria significa una preparación enriquecida en un compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados en al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99%. El término "enriquecido" significa que al menos el porcentaje designado de una preparación es el compuesto que tiene una estereoquímica seleccionada en uno o más estereocentros seleccionados. Los

métodos para obtener o sintetizar un enantiómero o estereoisómero individual para un compuesto dado son conocidos en la técnica y pueden aplicarse en la medida de lo posible a los compuestos finales o a materiales de partida o intermedios.

5 En una realización, cuando m es 2 y dos grupos R^3 diferentes están unidos al mismo carbono, el compuesto de Fórmula I se enriquece para una estructura o estructuras que tienen una estereoquímica seleccionada en el átomo de carbono que está unido a dos grupos R^3 . En una realización, la estereoquímica seleccionada en ese átomo de carbono es R. En otra realización, la estereoquímica seleccionada en ese átomo de carbono es S. Por ejemplo, el compuesto se enriquece en el estereoisómero específico por al menos aproximadamente 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99%.

10 Los compuestos de Fórmula I pueden comprender también una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D o deuterio) y ^3H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C , y ^{14}C ; o puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

15 A menos que se indique otra cosa cuando un compuesto descrito se denomina o se representa mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los estereoisómeros posibles del compuesto.

20 Los compuestos de esta invención también se pueden representar en múltiples formas tautómeras, en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautómeras de los compuestos descritos en la presente memoria, aunque sólo se puede representar una única forma tautómera (por ejemplo, alquilación de un sistema anular puede resultar en alquilación en múltiples sitios, la invención incluye expresamente todos estos productos de reacción). Todas estas formas isómeras de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos aquí se incluyen expresamente en la presente invención.

25 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge y colaboradores, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts". J. Pharm. Sci. Vol. 66, páginas 1-19.

30 Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, $-\text{COOH}$ puede ser $-\text{COO}^-$), entonces se puede formar una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na^+ y K^+ , cationes de tierras alcalinas tales como Ca^{2+} y Mg^{2+} , y otros cationes tales como Al^{3+} . Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de amonio (es decir, NH_4^+) y iones de amonio sustituidos (por ejemplo, NH_3R^+ , NH_2R^{2+} , NHR^{3+} , NR^{4+}). Ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion de amonio cuaternario común es $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

35 Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, $-\text{NH}_2$ puede ser $-\text{NH}_3^+$), entonces se puede formar una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fósforo.

40 [0072] Los ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetioxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múcico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluensulfónico y valérico. Ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

45 A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye sus formas salinas.

Composiciones y vías de administración

50 Los compuestos utilizados en los métodos descritos en la presente memoria pueden formularse junto con un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable en composiciones farmacéuticamente aceptables antes de administrarse a un sujeto. En otra realización, dichas composiciones farmacéuticamente aceptables comprenden

además agentes terapéuticos adicionales en cantidades eficaces para lograr una modulación de síntomas de enfermedad o enfermedad, incluyendo los descritos en la presente memoria.

El término "portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador o adyuvante que se puede administrar a un sujeto, junto con un compuesto de esta invención, y que no destruye su actividad farmacológica y es no tóxico cuando se administra en dosis suficiente para suministrar una cantidad terapéutica del compuesto.

Portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDSS) tales como succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol 1000, surfactantes usados en formas de dosificación farmacéuticas tales como Tween u otras matrices de suministro poliméricas similares, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicérido de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Ciclodextrinas tales como ciclodextrinas α , β , y γ , o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxipropil-beta-ciclodextrinas, o pueden utilizarse también convenientemente otros derivados solubilizados para mejorar el suministro de los compuestos de las Fórmulas descritas en la presente memoria.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma oral, parenteral, por inhalación en aerosol, en forma tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado, preferiblemente por administración oral o administración por inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. En algunos casos, el pH de la formulación se puede ajustar con ácidos, bases o amortiguadores farmacéuticamente aceptables para aumentar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración. El término parenteral, tal como se usa en la presente memoria, incluye técnicas de inyección infusión o inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión estéril inyectable acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en el arte usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente soluciones estériles, aceites fijos como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, así como aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables tales como emulsiones y/o suspensiones. Otros surfactantes comúnmente usados tales como Tween o Span y/u otros agentes emulsionantes similares o reforzadores de biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas o de otro tipo farmacéuticamente aceptables también se pueden usar para los propósitos de formulación.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitarse a, cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se utilizan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran en forma oral suspensiones y/o emulsiones acuosas, el ingrediente activo se puede suspender o disolver en una fase oleosa, se combina con agentes emulsionantes y/o de suspensión. Si se desea, se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para la aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con un ungüento adecuado que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema adecuada que contiene al compuesto activo suspendido o disuelto en un portador con agentes emulsionantes adecuados. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de cetil ésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también se pueden aplicar en forma tópica al tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También se incluyen en esta invención parches transdérmicos tópicos.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el arte de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en la presente memoria y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, el compuesto y el agente adicional deben estar presentes a niveles de dosificación entre aproximadamente 1 a 100%, y más preferiblemente entre aproximadamente 5 a 95% de la dosificación normalmente administrada en un régimen de monoterapia. Los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de un régimen de dosis múltiples, a partir de los compuestos de esta invención. Alternativamente, dichos agentes pueden ser parte de una forma de dosificación única, mezclada junto con los compuestos de esta invención en una composición única.

Los compuestos descritos en la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por inyección, en forma intravenosa, intraarterial, subdérmica, intraperitoneal, intramuscular o subcutánea; o en forma oral, bucal, nasal, transmucosal, tópica, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosis comprendida entre aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, alternativamente dosis entre 1 mg y 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o de acuerdo con los requisitos del fármaco particular. Los métodos de la presente memoria contemplan la administración de una cantidad efectiva de compuesto o composición del compuesto para lograr el efecto deseado o declarado. Típicamente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día o, alternativamente, como una infusión continua. Dicha administración se puede usar como una terapia crónica o aguda. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para proporcionar una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). Alternativamente, tales preparaciones contienen de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% de compuesto activo.

Pueden ser necesarias dosis menores o mayores que las citadas anteriormente. La dosis específica y los regímenes de tratamiento para cualquier sujeto particular dependerán de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad y el curso de la enfermedad, condición o síntomas, la disposición del sujeto a la enfermedad, condición o síntomas, y el juicio del médico tratante.

Tras mejorar la condición de un sujeto, se puede administrar una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si es necesario. Posteriormente, la dosis o frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se conserva la condición mejorada cuando los síntomas se han aliviado hasta el nivel deseado. Sin embargo, los sujetos pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente que comprenden un compuesto de Fórmula Estructural I o II o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones de la presente memoria que pueden comprender además otro agente terapéutico útil para el tratamiento del cáncer.

Métodos de uso

Se proporciona un compuesto de Fórmula Estructural I o II, un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones de la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para inhibir una actividad de IDH1 mutante. En una realización, el cáncer a ser tratado se caracteriza por un alelo mutante de IDH1 en donde la mutación de IDH1 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NAPH de α -cetoglutaratato a R(-)-2-hidroxi-glutarato en un sujeto. En un aspecto de esta realización, la

IDH1 mutante tiene una mutación R132X. En un aspecto de esta realización, la mutación R132X se selecciona entre R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. En otro aspecto, la mutación R132X es R132H o R132C. En aún otro aspecto, la mutación R132X es R132H.

5 También se proporcionan (a) un compuesto de Fórmula Estructural I o II, un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (b) una composición farmacéutica que comprende (a) y un portador farmacéuticamente aceptable para uso en métodos de tratamiento de un cáncer caracterizado por la presencia de un alelo mutante de IDH1.

10 En una realización, el cáncer a ser tratado se caracteriza por un alelo mutante de IDH1 en donde la mutación de IDH1 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NAPH de α -cetoglutarato a *R* (-)-2-hidroxioglutarato en un paciente. En un aspecto de esta realización, la mutación de IDH1 es una mutación R132X. En otro aspecto de esta realización, la mutación R132X se selecciona entre R132H, R132C, R132L, R132V, R132S y R132G. En otro aspecto, la mutación R132X es R132H. Se puede analizar un cáncer secuenciando muestras de células para determinar la presencia y la naturaleza específica de (por ejemplo, el aminoácido cambiado presente en) una mutación en el aminoácido 132 de IDH1.

15 Sin estar limitados por la teoría, los solicitantes creen que los alelos mutantes de IDH1 en los que la mutación de IDH1 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NAPH de α -cetoglutarato a *R* (-)-2-hidroxioglutarato y en particular las mutaciones R132H de IDH1, caracterizan un subconjunto de todos los tipos de cánceres, sin tener en cuenta su naturaleza celular o ubicación en el cuerpo. De este modo, los compuestos y métodos de esta invención son útiles para tratar cualquier tipo de cáncer que se caracteriza por la presencia de un alelo mutante de IDH1 que imparte tal actividad y en particular una mutación R132H de IDH1.

20 En un aspecto de esta realización, la eficacia del tratamiento del cáncer se controla midiendo los niveles de 2HG en el sujeto. Normalmente, los niveles de 2HG se miden antes del tratamiento, en donde un nivel elevado es indicativo del uso del compuesto de Fórmula I para tratar el cáncer. Una vez que los niveles elevados se establecen, el nivel de 2HG se determina durante el transcurso de y/o después de la terminación del tratamiento para establecer la eficacia. En ciertas realizaciones, el nivel de 2HG sólo se determina durante el transcurso de y/o después de la terminación del tratamiento. Una reducción de los niveles de 2HG durante el transcurso del tratamiento y después del tratamiento es indicativo de la eficacia. De manera similar, una determinación de que los niveles de 2HG no están elevados durante el transcurso del tratamiento o después de éste también es indicativo de la eficacia. Típicamente, estas mediciones de 2HG se utilizarán junto con otras determinaciones bien conocidas de la eficacia del tratamiento contra el cáncer, tales como la reducción en el número y el tamaño de los tumores y/o otras lesiones asociadas con el cáncer, la mejora del estado general salud del sujeto y alteraciones en otros biomarcadores que están asociados con la eficacia del tratamiento contra el cáncer.

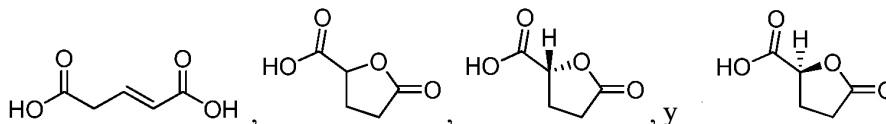
35 Se puede detectar 2HG en una muestra mediante LC/MS. La muestra se mezcla 80:20 con metanol y se centrifuga a 3.000 rpm durante 20 minutos a 4 grados Celsius. El sobrenadante resultante puede recogerse y almacenarse a -80 grados Celsius antes de LC-MS/MS para evaluar los niveles de 2-hidroxioglutarato. Se pueden usar diversos métodos de separación por cromatografía líquida (LC). Cada método puede ser acoplado mediante ionización por electroaspersión negativa (ESI, -3,0 kV) a los espectrómetros de masas de triple cuádruplo que operan en modo de control de reacción múltiple (MRM), con parámetros MS optimizados en soluciones estándar de metabolitos infundidos. Los metabolitos se pueden separar mediante cromatografía de fase inversa utilizando tributilamina 10 mM como un agente de apareamiento de iones en la fase móvil acuosa, de acuerdo con una variante de un método previamente descrito (Luo y colaboradores., J. Chromatogr A 1147, 153-64, 2007). Un método permite la resolución de los metabolitos del TCA: t = 0, 50% de B; t = 5, 95% de B; t = 7, 95% de B; t = 8, 0% B, donde B se refiere a una fase móvil orgánica de metanol al 100%. Otro método es específico para el 2-hidroxioglutarato, con un gradiente lineal rápido de 50% -95% de B (amortiguadores como se ha definido anteriormente) durante 5 minutos. Se puede usar como columna una Synergi Hydro-RP, 100 mm X 2 mm, 2,1 μ m de tamaño de partícula (Phenomenex), como se describió anteriormente. Los metabolitos se pueden cuantificar mediante la comparación de áreas bajo los picos con estándares de metabolitos puros de concentración conocida. Los estudios de flujo de metabolitos a partir de ¹³C-glutamina se pueden realizar como se describió, por ejemplo, en Munger y colaboradores, Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008.

50 En una realización x se evalúa directamente 2HG.

En otra realización se evalúa un derivado de 2HG formado en el proceso de realización del método analítico. A modo de ejemplo, tal derivado puede ser un derivado formado en el análisis por MS. Los derivados pueden incluir un aducto salino, por ejemplo, un aducto de Na, una variante de hidratación o una variante de hidratación que también es un aducto salino, por ejemplo, un aducto de Na, por ejemplo, tal como se forma en el análisis de MS.

En otra realización se evalúa un derivado metabólico de 2HG. Los ejemplos incluyen especies que se acumulan o se elevan, o se reducen, como resultado de la presencia de 2HG, tales como glutarato o glutamato que se correlacionará con 2HG, por ejemplo, R-2HG.

5 Los ejemplos de derivados de 2HG incluyen derivados deshidratados tales como los compuestos proporcionados a continuación o un aducto salino de los mismos:



En una realización, el cáncer es un tumor en donde al menos 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90% de las células tumorales portan una mutación de IDH1, y en particular una mutación R132H de IDH1, en el momento del diagnóstico o tratamiento.

10 Se sabe que las mutaciones R132X de IDH1 se producen en ciertos tipos de cánceres como se indica en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2. Mutaciones de IDH asociadas con ciertos cánceres

Tipo de cáncer	Mutación R132X de IDH1	Tipo de tumor
tumores de cerebro	R132H	tumor primario
	R132C	tumor primario
	R132S	tumor primario
	R132G	tumor primario
	R132L	tumor primario
	R132V	tumor primario
fibrosarcoma	R132C	línea celular de fibrosarcoma HT1080
Leucemia Mieloide Aguda (AML)	R132H	tumor primario
	R132G	tumor primario
	R132C	tumor primario
Cáncer de próstata	R132H	tumor primario
	R132C	tumor primario
Leucemia linfoblástica aguda (ALL)	R132C	tumor primario
paragangliomas	R132C	tumor primario

15 Se han identificado mutaciones R132H de IDH1 en glioblastoma, leucemia mielógena aguda, sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, colangiocarcinomas, condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasia mieloproliferativa (MPN), cáncer de colon y Linfoma no Hodgkin angioinmunoblástico (NHL). Por consiguiente, los métodos descritos en la presente memoria se usan para tratar glioma (glioblastoma), leucemia mielógena aguda, sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o colangiocarcinomas, condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasia mieloproliferativa (MPN) o cáncer de colon en un paciente.

20

Por lo tanto, en una realización, el cáncer es un cáncer seleccionado de cualquiera de los tipos de cánceres enumerados en la Tabla 2, y la mutación R132X de IDH es una o más de las mutaciones R132X de IDH enumeradas en la Tabla 2 para ese tipo de cáncer particular.

5 Los métodos de tratamiento descritos en la presente invención pueden comprender adicionalmente diversas etapas de evaluación antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula Estructural I o II o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria.

En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula Estructural I o II o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, el método comprende además la etapa de evaluar el crecimiento, tamaño, peso, invasividad, etapa y/o otro fenotipo del cáncer.

10 En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula I o I-a o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, el método comprende además la etapa de evaluar el genotipo de IDH1 del cáncer. Esto se puede lograr mediante métodos ordinarios en la técnica, tales como secuenciación de ADN, análisis inmunológico, y/o evaluación de la presencia, distribución o nivel de 2HG.

15 En una realización, antes y/o después del tratamiento con un compuesto de Fórmula I o I-a o un compuesto descrito en cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, el método comprende además la etapa de determinar el nivel de 2HG en el sujeto. Esto se puede lograr mediante análisis espectroscópico, por ejemplo, análisis basado en resonancia magnética, por ejemplo, medición de MRI y/o MRS, análisis de muestras de fluido corporal, tales como análisis de suero o fluido de médula espinal, o mediante análisis de material quirúrgico, por ejemplo, mediante espectroscopia de masas.

20 Terapias de combinación

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria comprenden la etapa adicional de administrar conjuntamente a un sujeto que lo necesite una segunda terapia, por ejemplo, un agente terapéutico adicional contra el cáncer o un tratamiento adicional contra el cáncer. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales contra el cáncer incluyen, por ejemplo, quimioterapia, terapia dirigida, terapias con anticuerpos, inmunoterapia y terapia hormonal. Otros tratamientos contra el cáncer incluyen, por ejemplo: cirugía y radioterapia. A continuación, se proporcionan ejemplos de cada uno de estos tratamientos.

25

El término "administración conjunta" tal como se utiliza en la presente memoria con respecto a otros agentes terapéuticos contra el cáncer significa que el agente terapéutico adicional contra el cáncer se puede administrarse junto con un compuesto de esta invención como parte de una forma de dosificación única (tal como una composición de esta invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como se describió anteriormente) o como formas de dosificación múltiples separadas. Alternativamente, el agente terapéutico adicional contra el cáncer se puede administrar antes, consecutivamente con, o después de la administración de un compuesto de esta invención. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de esta invención como el segundo agente o agentes terapéuticos se administran mediante métodos convencionales. La administración de una composición de esta invención, que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un sujeto, no excluye la administración separada de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de esta invención a dicho sujeto en otro momento durante un transcurso de tratamiento. El término "administración conjunta" tal como se usa en la presente memoria con respecto a un tratamiento adicional contra el cáncer significa que el tratamiento adicional contra el cáncer puede ocurrir antes de, consecutivamente con, simultáneamente con o después de la administración de un compuesto de esta invención.

30

35

40

En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente quimioterapéutico. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos utilizados en la terapia contra el cáncer incluyen, por ejemplo, antimetabolitos (por ejemplo, ácido fólico, purina y derivados de pirimidina), agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, platino, sulfonatos de alquilo, hidrazinas, triazenos, aziridinas, veneno del huso, agentes citotóxicos, inhibidores de la topoisomerasa y otros) y agentes hipometilantes (por ejemplo decitabina (5-aza-desoxicitidina), zebularina, isotiocianatos, azacitidina (5-azacitidina), 5-flouro-2'-desoxicitidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina y otros). Los ejemplos de agentes incluyen aclarrubicina, actinomicina, alitretinoína, altretamina, aminopterina, ácido aminolevulínico, amrubicina, amsacrina, anagrelida, trióxido de arsénico, asparaginasa, atrasentano, belotecano, bexaroteno, bendamustina, bleomicina, bortezomib, busulfán, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carboquona, carmofur, carmustina, celecoxib, clorambucilo, clormetina, cisplatino, cladribina, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, demecolcina, docetaxel, doxorubicina, efaproxiral, elesclomol, elsamitrucina, enocitabina, epirubicina, estramustina, etoglúcido, etopósido, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo (5-FU), fotemustina, gemcitabina, implantes de gliadel, hidroxycarbamida, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, irinotecano, irofulveno, ixabepilona, larotaxel, leucovorina, doxorubicina liposomal, daunorrubicina liposomal, lonidamina, lomustina, lucantona, manosulfano, masoprocol ,

45

50

55

- 5 melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, aminolevulinato de metilo, mitobronitol, mitoguazona, mitotano, mitomicina, mitoxantrona, nedaplatino, nimustina, oblimersen, omacetaxina, ortataxel, oxaliplatino, paclitaxel, pegaspargasa, pemetrexed, pentostatina, pirarrubicina, pixantrona, plicamicina, porfímero de sodio, prednimustina, procarbazona, raltitrexed, ranimustina, rubitecano, sapacitabina, semustina, sitimagene ceradenovec, estrataplino, estreptozocina, talaporfina, tegafur-uracilo, temporfina, temozolomida, tenipósido, tesetaxel, testolactona, tetranitrato, tiotepa, tiazofurina, tioguanina, tipifarnib, topotecano, trabectedina, triaziquona, trietilenmelamina, triplatio, tretinoina, treosulfano, trofosfamida, uramustina, valrubicina, verteporfina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, zorrubicina y otros agentes citostáticos o citotóxicos descritos en la presente memoria.
- 10 Debido a que algunos fármacos funcionan mejor juntos que solos, a menudo se administran dos o más fármacos al mismo tiempo. A menudo, se usan dos o más agentes quimioterapéuticos como quimioterapia de combinación.
- 15 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de diferenciación. Dicho agente de diferenciación incluye retinoides (tales como ácido completamente-trans-retinoico (ATRA), ácido 9-cis-retinoico, ácido 13-cis-retinoico (13-cRA) y 4-hidroxi-fenretinamida (4-HPR)); trióxido de arsénico; inhibidores de la histona desacetilasa HDAC (tales como azacitidina (Vidaza) y butiratos (por ejemplo, fenilbutirato de sodio)); compuestos híbridos polares (tales como hexametilén bisacetamida (HMBA)), vitamina D y citoquinas (tales como factores estimuladores de colonias incluyendo G-CSF y GM-CSF e interferones).
- 20 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente terapéutico dirigido. La terapia dirigida constituye el uso de agentes específicos para las proteínas desreguladas de las células cancerosas. Los fármacos de terapia dirigida de molécula pequeña son generalmente inhibidores de dominios enzimáticos en proteínas mutadas, sobreexpresadas o bien críticas dentro de la célula cancerosa. Los ejemplos destacados son los inhibidores de tirosina quinasa tales como axitinib, bosutinib, cediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, lestaurinib, nilotinib, semaxanib, sorafenib, sunitinib, y vandetanib, y también inhibidores de quinasa dependientes de ciclina tales como alvocidib y seliciclib. La terapia con anticuerpos monoclonales es otra estrategia
- 25 en la que el agente terapéutico es un anticuerpo que se une específicamente a una proteína en la superficie de las células cancerosas. Los ejemplos incluyen el anticuerpo anti-HER2/neu trastuzumab (HERCEPTIN®) típicamente usado en cáncer de mama, y el anticuerpo anti-CD20 rituximab y tositumomab típicamente usados en una variedad de neoplasias de células B. Otros ejemplos de anticuerpos incluyen cetuximab, panitumumab, trastuzumab, alemtuzumab, bevacizumab, edrecolomab y gemtuzumab. Los ejemplos de proteínas de fusión incluyen aflibercept y denileukin difitox. En algunas realizaciones, la terapia dirigida se puede usar en combinación con un compuesto descrito en la presente memoria, por ejemplo, una biguanida tal como metformina o fenformina, preferiblemente fenformina.
- 30 La terapia dirigida puede también implicar péptidos pequeños como "dispositivos de localización" que pueden unirse a receptores de superficie celular o a la matriz extracelular afectada que rodea al tumor. Los radionúclidos que están unidos a estos péptidos (por ejemplo, RGD) eventualmente matan a la célula cancerosa si el núclido se descompone en la vecindad de la célula. Un ejemplo de tal terapia incluye BEXXAR®.
- 35 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de inmunoterapia. La inmunoterapia del cáncer se refiere a un conjunto diverso de estrategias terapéuticas diseñadas para inducir el propio sistema inmunológico del sujeto a combatir el tumor. Los métodos contemporáneos para generar una respuesta inmune contra tumores incluyen la inmunoterapia intravesicular con BCG para el cáncer superficial de vejiga y el uso de interferones y otras citoquinas para inducir una respuesta inmune en pacientes con carcinoma de células renales y melanomas.
- 40 El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas puede considerarse una forma de inmunoterapia, ya que las células inmunitarias del donante atacan a menudo el tumor en un efecto de injerto contra tumor. En algunas realizaciones, los agentes de inmunoterapia pueden usarse en combinación con un compuesto o composición descritos en la presente memoria.
- 45 En algunas realizaciones, el agente terapéutico adicional contra el cáncer es un agente de terapia hormonal. El crecimiento de algunos cánceres puede ser inhibido proporcionando o bloqueando ciertas hormonas. Ejemplos comunes de tumores sensibles a hormonas incluyen ciertos tipos de cánceres de mama y de próstata. Eliminar o bloquear el estrógeno o la testosterona es a menudo un tratamiento adicional importante. En ciertos cánceres, la administración de agonistas hormonales, tales como progestágenos, puede ser terapéuticamente beneficiosa. En algunas realizaciones, los agentes de terapia hormonal pueden usarse en combinación con un compuesto o una composición descritos en la presente memoria.
- 50 Otras posibles modalidades terapéuticas adicionales incluyen imatinib, terapia génica, vacunas de péptidos y células dendríticas, clorotoxinas sintéticas y fármacos y anticuerpos marcados en forma radioactiva.
- 55

Ejemplos

Abreviaturas

anhi - anhidro

ac. - acuoso

5 min - minuto(s)

mL - mililitro

mmol - milimol(es)

mol - mol(es)

MS - espectrometría de masas

10 RMN - resonancia magnética nuclear

TLC - cromatografía de capa fina

HPLC - cromatografía líquida de alto rendimiento

Hz - hertz

δ - desplazamiento químico

15 J - constante de acoplamiento

s - singlete

d - doblete

t - triplete

q - cuarteto

20 m - multiplete

br - ancho

qd - cuarteto de dobletes

dquin - doblete de quintetos

dd - doblete de dobletes

25 dt - doblete de tripletes

CHCl₃ - cloroformo

DCM - diclorometano

DMF - dimetilformamida

Et₂O - éter dietílico

30 EtOH - alcohol etílico

EtOAc - acetato de etilo

- MeOH - alcohol metílico
- MeCN - acetonitrilo
- PE - éter de petróleo
- THF - tetrahidrofurano
- 5 AcOH - ácido acético
- HCl - ácido clorhídrico
- H₂SO₄ - ácido sulfúrico
- NH₄Cl - cloruro de amonio
- KOH - hidróxido de potasio
- 10 NaOH - hidróxido de sodio
- K₂CO₃ - carbonato de potasio
- Na₂CO₃ - carbonato de sodio
- TFA - ácido trifluoroacético
- Na₂SO₄ - sulfato de sodio
- 15 NaBH₄ - borohidruro de sodio
- NaHCO₃ - bicarbonato de sodio
- LiHMDS - hexametildisililamida de litio
- NaHMDS - hexametildisililamida de sodio
- LAH - hidruro de litio y aluminio
- 20 NaBH₄ - borohidruro de sodio
- LDA - diisopropilamida de litio
- Et₃N - trietilamina
- DMAP - 4-(dimetilamino)piridina
- DIPEA - N,N-diisopropiletilamina
- 25 NH₄OH - hidróxido de amonio
- EDCI - 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
- HOBt - 1-hidroxibenzotriazol
- HATU - O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio
- BINAP - 2,2'-bis(difenilfosfanil)-1,1'-binaftilo
- 30 En los siguientes ejemplos, los reactivos se adquirieron a través de fuentes comerciales (incluyendo Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI y Shanghai Chemical Reagent Company) y se usaron sin purificación adicional. La cromatografía instantánea se realizó en un Ez Purifier III usando una columna con partículas de gel de sílice de malla 200-300. Las

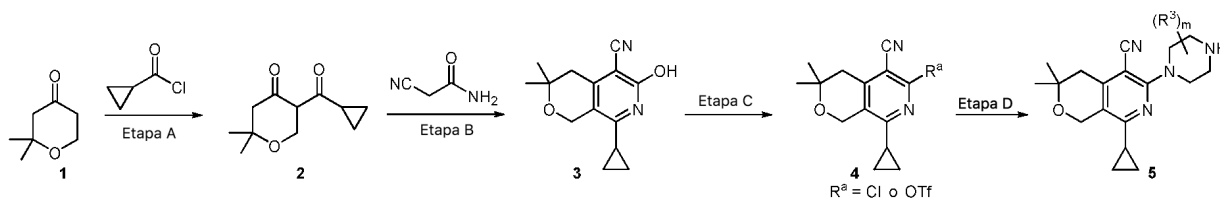
placas analíticas y preparativas de cromatografía de capa fina (TLC) fueron HSGF 254 (0,15-0,2 mm de espesor, Shanghai Anbang Company, China). Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en un RMN AMX-400 de Bruker (Bruker, Suiza). Los desplazamientos químicos se reportaron en partes por millón (ppm, δ) campo abajo del tetrametilsilano. Los espectros de masas se corrieron con ionización por electroaspersión (ESI) en un espectrómetro de masas LCT TOF de Waters (Waters, EE.UU.). Los cromatogramas de HPLC se registraron en un cromatógrafo líquido Agilent 1200 (Agilent, EE.UU., columna: Ultimate 4,6 mm x 50 mm, 5 μ m, fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua, fase móvil B: acetonitrilo). Las reacciones en microondas se realizaron en un sintetizador de microondas Initiator 2.5 (Biotage, Suecia).

Para los ejemplos de compuestos descritos en esta sección, la especificación de un estereoisómero (por ejemplo, un estereoisómero (R) o (S)) indica una preparación de ese compuesto de tal manera que el compuesto se enriquece en el estereocentro especificado en al menos aproximadamente 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99%.

Ejemplo 1. Síntesis de dimetil-ciclopropilpiranopiridina (5) opcionalmente sustituida.

Se usó dimetil-ciclopropilpiranopiridina 5 opcionalmente sustituida como un compuesto intermedio común sintético durante la preparación de compuestos de Fórmula Estructural I y II y se sintetizó a sí misma siguiendo el Esquema 1, a continuación.

Esquema 1.



Etapa A: 5-(ciclopropanocarbonil)-2,2-dimetildihidro-2H-pirano-4(3H)-ona (2). Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 mL equipado con una barra de agitación se cargó con 2,2-dimetildihidro-2H-pirano-4(3H)-ona (6 g, 46,8 mmol) y 120 mL de tolueno seco. La solución se purgó con nitrógeno y se enfrió a 0°C. Con agitación, se le añadió gota a gota una solución de LDA (solución 2M en THF/n-heptano, 24,5 mL, 15,6 mmol), y se continuó agitando la mezcla de reacción durante 5 min a 0°C antes de añadir cloruro de ciclopropanocarbonilo (2,8 mL, 31,2 mmol) con agitación vigorosa. Después de agitar a 0°C durante 20 minutos adicionales, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1N a pH <7. Después de la separación entre H₂O y cloruro de metileno, la capa orgánica combinada se lavó entonces con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 10%/éter de petróleo) proporcionó 6 g de compuesto del título sin purificar como un aceite amarillento. MS (ES) M + H esperado 197,1, encontrado 197,3.

Etapa B: 8-ciclopropil-6-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (3). A una solución de 5-(ciclopropanocarbonil)-2,2-dimetildihidro-2H-pirano-4(3H)-ona (2; 6 g, 30,6 mmol) y 2-cianoacetamida (4,1 g, 49,0 mmol) en 70 mL de EtOH se le añadió dietilamina (2,1 mL, 20,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas hasta que LC-MS indicó la formación completa del producto. La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo y se le añadió suficiente EtOH para obtener una solución transparente. Después de enfriar nuevamente a temperatura ambiente, el producto se precipitó de la solución de EtOH y se obtuvieron 3,3 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco después de filtración al vacío y se secó al aire. MS (ES) M + H esperado 245,1, encontrado 245. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,74 (s, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,68-1,78 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,30-1,32 (m, 2H), 1,24-1,26 (m, 2H).

Etapa C1: Trifluorometanosulfonato de 5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-ilo (4, R^a = OTf). A un matraz de fondo redondo de 250 mL se lo cargó con 8-ciclopropil-6-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (3; 3,7 g, 15,16 mmol), DMAP (185 mg, 1,52 mmol), trietilamina (2,74 mL, 19,7 mmol) y 150 mL de cloruro de metileno. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C en un baño de hielo seco-acetona, se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (3,3 mL, 19,7 mmol) a través de una jeringa. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de que se dejara calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Después de que la TLC indicara la conversión completa del material de partida en el producto, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo 1:10) para proporcionar 4,9 g del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,91 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 1,73-1,84 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,23-1,27 (m, 2H), 1,17-1,22 (m, 2H).

Etapa C2: 6-cloro-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (4, R^a = Cl). Una mezcla de 8-ciclopropil-6-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo, (3; 5 g, 20,5 mmol), 20 mL de

5 triclóruo de fosforilo y una gota de DMF se calentaron a reflujo durante la noche hasta que LC-MS indicó la conversión completa hasta el producto. Después de la evaporación del exceso de triclóruo de fosforilo a presión reducida, el residuo se redisolvió en cloruro de metileno y se neutralizó cuidadosamente con solución acuosa de KOH al 10% y se lavó posteriormente con HCl 1N y salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La separación por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo 1:10) proporcionó luego 1 g del compuesto del título como un sólido amarillento. MS (ES) M + H esperado 263,1, encontrado 263.

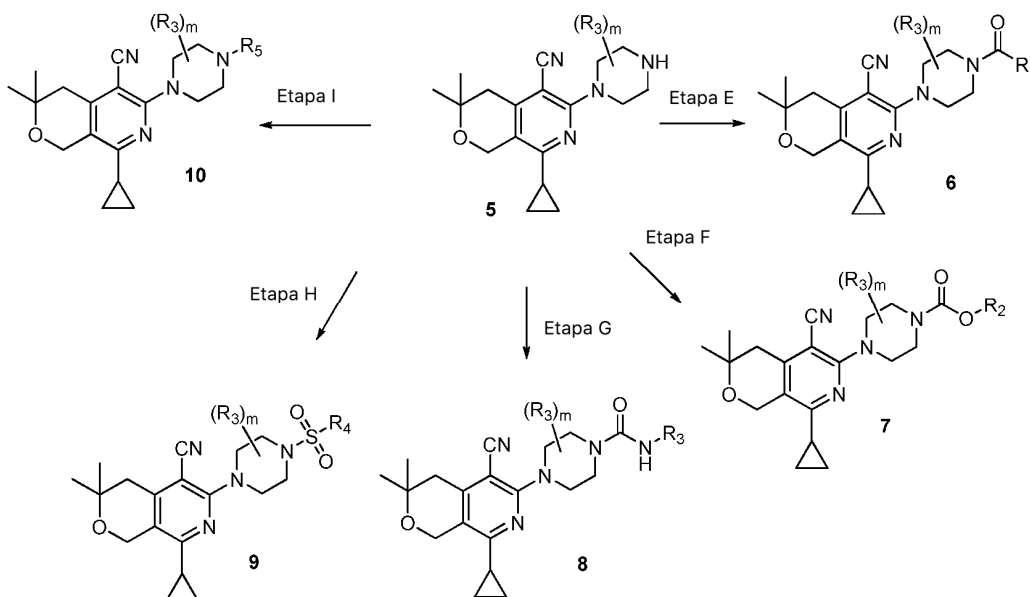
10 Etapa D: (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (5; R³ = 3-(R)-isopropilo; m = 1). Se cargó un tubo sellado con 4 de la Etapa C1 (600 mg, 1,60 mmol), (R)-2-isopropilpiperazina (170 mg, 1,33 mmol) y trietilamina (0,24 mL, 1,73 mmol) en 2 mL de EtOH. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después de concentrar bajo presión reducida, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno 1:10) para proporcionar 428 mg del compuesto del título. MS (ES) M + H esperado 355,2, encontrado 355,2. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,84 (s, 2H), 4,33 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,47 - 5,55 (m, 1H) 3,35 - 3,47 (m, 1H), 2,94 - 3,21 (m, 3H), 2,77 (s, 2H), 1,98 - 2,14 (m, 1H), 1,64 - 1,77 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,14 - 1,21 (m, 3H), 1,08 - 1,14 (m, 5H), 0,98 - 1,07 (m, 2H).

20 Alternativamente, se formó (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo combinando junto con 4 de la Etapa C1 (200 mg, 0,53 mmol), (R)-2-isopropilpiperazina (135 mg, 1,06 mmol), y trietilamina (0,2 mL, 1,59 mmol) suspendidos en 0,8 mL de acetonitrilo y se sometió la mezcla a reacción en microondas a 175°C durante 45 min. Después de concentrar la mezcla de reacción al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 189 mg del compuesto del título como un aceite amarillento.

Ejemplo 2. Preparación de compuestos de Fórmula II.

25 Diversos compuestos de Fórmula II, en los que cada R¹ es metilo y R² es ciclopropilo, se prepararon a partir del compuesto intermedio 5 de acuerdo con el Esquema 2, a continuación.

Esquema 2:



La etapa o etapas finales en la síntesis de los compuestos de esta invención se describen a continuación en forma detallada a continuación.

30 Etapa E1: (R)-8-ciclopropil-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 180). En un vial de vidrio color ámbar de 5 mL, se colocó 5 (30 mg, 0,08 mmol), ácido 3-furano carboxílico (38 mg, 0,34 mmol), EDCI (68,8 mg, 0,36 mmol), HOBt (48,6 mg, 0,36 mmol), trietilamina (36,8 mg, 0,36 mmol) y 1 mL de cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de HCl 1N, se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó por TLC preparativa (DCM:acetona/70:1) para proporcionar

35

29 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS (ES) M + H esperado 449,3, encontrado 449,1. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,71 (br. s., 1H), 7,45 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,75 - 4,91 (m, 2H), 3,49 - 4,48 (m, 5 H), 2,93 - 3,11 (m, 2 H), 2,77 (s, 2 H), 2,14 - 2,34 (m, 1H), 1,68 - 1,77 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,0 Hz, 6 H), 1,00 - 1,16 (m, 6 H), 0,81 - 0,94 (m, 4 H).

5 Etapa E2: (R)-6-(4-(2-cloroacetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 317). A una solución de 5 (30 mg, 0,08 mmol) en 1,5 mL de cloruro de metileno y trietilamina (0,02 mL, 0,16 mmol) se le añadió lentamente cloruro de cloroacetilo (2 gotas, 0,16 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó después con salmuera y se separó. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó por TLC preparativa (DCM:acetona/70:1) para proporcionar 23 mg del compuesto del título como un aceite amarillento. MS (ES) M + H esperado 431,2, encontrado 431,0. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,77 - 4,89 (m, 2H), 4,54 - 4,57 (m, 0,5H), 4,04 - 4,38 (m, 4,5H), 3,75 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,55 (td, J = 12,9, 3,1 Hz, 0,5H), 4,42 - 4,45 (m, 0,5H), 2,95 - 3,17 (m, 2,5H), 2,77 (s, 2H), 2,10 - 2,30 (m, 1H), 1,67 - 1,77 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,07 - 1,19 (m, 2H), 0,98 - 1,06 (m, 5H), 0,81 - 0,93 (m, 3H).

15 Etapa E3: (R)-6-(4-(2-(1H-pirazol-1-il) acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c] piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 325). A una solución de 1H-pirazol (10 mg, 0,14 mmol) y K₂CO₃ (20 mg, 0,14 mmol, en algunos casos, se usó Cs₂CO₃ como base alternativa) en 1 mL de MeCN, se le añadió 5 (30 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la dilución con cloruro de metileno, se lavó la mezcla con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante separación por TLC preparativa (DCM:acetona/70:1) para proporcionar 10 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS (ES) M + H esperado 463,3, encontrado 463,1. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,45 - 7,63 (m, 2H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,90 - 5,20 (m, 2H), 4,74 - 4,89 (m, 2H), 4,55 - 4,58 (m, 0,5H), 4,22 - 4,40 (m, 1,5H), 4,07 - 4,21 (m, 1H), 3,88 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,59 - 3,61 (m, 0,5H), 3,36 - 3,49 (m, 0,5H), 2,81 - 3,10 (m, 2,5H), 2,76 (s, 2H), 2,07 - 2,36 (m, 1H), 1,64 - 1,79 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 0,94 - 1,19 (m, 7H), 0,86 - 0,93 (m, 1,5H), 0,74 - 0,84 (m, 1,5H).

30 Etapa E4: (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-metoxiacetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 347). A una solución de 1,5 mL de MeCN de 5 (30 mg, 0,07 mmol) se le añadió MeOH (0,3 mL) y DIPEA (0,04 mL, 0,21 mmoles). La mezcla de reacción resultante se calentó a 65°C durante la noche. Después de la dilución con 5 mL de cloruro de metileno, la mezcla de reacción se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó después sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó por TLC preparativa (DCM:acetona/60:1) para proporcionar 14 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS (ES) M + H esperado 427,6, encontrado 427,3. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,77 - 4,90 (m, 2H), 4,56 - 4,58 (m, 0,5H), 3,99 - 4,36 (m, 4,5H), 3,79 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,37 - 3,52 (m, 4H), 2,91 - 3,11 (m, 2,5H), 2,70 - 2,82 (m, 2H), 2,08 - 2,33 (m, 1H), 1,64 - 1,77 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 0,96 - 1,19 (m, 7H), 0,80 - 0,93 (m, 3H).

40 Etapa E5: (R)-8-ciclopropil-6-(4-(2-(ciclopropilamina)acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-[3,4-c] piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 372). A una solución de 1,5 mL de MeCN de 5 (30 mg, 0,07 mmol) se le añadió ciclopropilamina (12 mg, 0,21 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 65°C durante la noche. Después de la dilución con 5 mL de cloruro de metileno, la mezcla de reacción se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó después sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante TLC preparativa (DCM:acetona/30:1) para proporcionar 11 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS (ES) M + H esperado 452,3, encontrado 452,4. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,78 - 4,90 (m, 2H), 4,52 - 4,74 (m, 0,5H), 4,28 - 4,45 (m, 1,5H), 4,11 - 4,23 (m, 1H), 3,49 - 3,71 (m, 2,5H), 3,30 - 3,49 (m, 1H), 2,93 - 3,11 (m, 3H), 2,72 - 2,80 (m, 2H), 2,20 - 2,33 (m, 1,5H), 1,98 - 2,18 (m, 1H), 1,67 - 1,75 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 7H), 1,06 - 1,17 (m, 2H), 0,97 - 1,05 (m, 5H), 0,86 - 0,93 (m, 1,5H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 0,43 - 0,56 (m, 3H).

50 Etapa E6: (R)-6-(4-(2-(1H-indazol-1-il)acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c] piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 405). En un tubo sellado se colocó una mezcla de 1H-indazol (25 mg, 0,21 mmol) y Cs₂CO₃ (68 mg, 0,21 mmol, en algunos casos, se usó K₂CO₃ como base alternativa), 5 (30 mg, 0,07 mmol) y 1,5 mL de MeCN. La mezcla de reacción resultante se agitó a 60°C durante la noche. Después de la dilución con cloruro de metileno, la mezcla se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó por TLC preparativa (DCM:acetona/70:1) para proporcionar 15 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS (ES) M + H esperado 513,3, encontrado 513,2. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,06 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,2, 4,1 Hz, 1H), 7,34 - 7,57 (m, 2H), 7,11 - 7,22 (m, 1H), 5,15 - 5,45 (m, 2H), 4,81 (br. s., 2H), 4,52 - 4,56 (m, 0,5H), 4,19 - 4,38 (m, 1,5H), 3,97 - 4,18 (m, 1,5H), 3,71 - 4,73 (m, 0,5H), 3,38 - 4,45 (m, 0,5H), 2,98 - 3,06 (m, 0,5H), 2,82 - 2,95 (m, 1H), 2,63 - 2,80 (m, 3H), 2,04 - 2,32 (m, 1H), 1,65 - 1,74 (m, 1H), 1,29 - 1,33 (m, 6H), 0,87 - 1,17 (m, 8,5H), 0,74 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H).

55 Etapa F1: 4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-metilo (Compuesto 346). A una solución de 5 (30 mg, 0,08 mmol) en 1,5 mL de cloruro de metileno se le añadió trietilamina (0,02 mL, 0,16 mmol) y cloroformiato de metilo (15 mg, 0,16 mmol). La mezcla de

reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la dilución con DCM, la mezcla se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante TLC preparativa (DCM:acetona/70:1) para proporcionar 12 mg del compuesto del título como un aceite amarillento. MS (ES) M + H esperado 413,3, encontrado 413,2. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,74 - 4,89 (m, 2H), 4,28 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,76 - 3,86 (m, 1H), 3,69 - 3,74 (m, 3H), 3,18 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,96 - 3,09 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,11 (dquin, J = 10,3, 6,6 Hz, 1H), 1,65 - 1,74 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 0,93 - 1,18 (m, 7H), 0,82 - 0,90 (m, 3H).

Etapa F2: 4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-2-hidroxietilo (Compuesto 368). A 0°C, a una solución de 5 (30 mg, 0,08 mmol) en 2 mL de acetonitrilo se le añadió piridina (12,7 mg, 0,16 mmol) seguido de trifosgeno (15 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 5 minutos antes de añadir una cantidad en exceso de etano-1,2-diol. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta temperatura ambiente y luego se calentó a 60°C durante la noche. Después de la dilución con cloruro de metileno, la mezcla de reacción se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante TLC preparativa (DCM/acetona: 10:1) para proporcionar 16 mg del compuesto del título como un aceite amarillento. MS (ES) M + H esperado 443,3, encontrado 443,4. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,90 (m, 2H), 4,22 - 4,39 (m, 3H), 4,00 - 4,21 (m, 2H), 3,73 - 3,96 (m, 3H), 3,21 (br. s., 1H), 2,99 - 3,11 (m, 2H), 2,66 - 2,84 (m, 2H), 2,09 - 2,20 (m, 1H), 1,66 - 1,76 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 1,06 - 1,17 (m, 2H), 0,94 - 1,05 (m, 5H), 0,82 - 0,92 (m, 3H).

Etapa F3: 4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (Compuesto 306). A una solución de 5 (30 mg, 0,08 mmol) en 1,5 mL de cloruro de metileno se le añadió trietilamina (0,02 mL, 0,16 mmol) y bicarbonato de di-terc-butilo (35 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de dilución de la mezcla de reacción con DCM, se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante TLC preparativa (DCM/acetona: 70:1) para proporcionar 18 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS (ES) M + H esperado 455,3, encontrado 399,1. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,75 - 4,88 (m, 2H), 4,29 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,95 - 4,19 (m, 2H), 3,68 - 3,88 (m, 1H), 2,94 - 3,19 (m, 3H), 2,71 - 2,80 (m, 2H), 2,09 (dq, J = 17,1, 6,6 Hz, 1H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,29 - 1,35 (m, 6H), 1,06 - 1,20 (m, 2H), 0,92 - 1,03 (m, 5H), 0,82 - 0,89 (m, 3H).

Etapa G1: (R)-N-alil-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 304). A una solución de 5 (100 mg, 0,282 mmol) en 3 mL de cloruro de metileno se le añadió isocianato de alilo (35,2 mg, 0,424 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió etano-1,2-diamina a la mezcla de reacción para destruir el exceso de isocianato agitando a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y después se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó por TLC preparativa (DCM/acetona: 60:1) para proporcionar 41,4 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS (ES) M + H esperado 438,3, encontrado 438,3. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,82 - 5,98 (m, 1H), 5,07 - 5,24 (m, 2H), 4,74 - 4,90 (m, 2H), 4,43 (br. s., 1H), 4,24 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,81 - 4,02 (m, 3H), 3,68 (br. s., 1H), 3,04 - 3,34 (m, 3H), 2,71 - 2,83 (m, 2H), 2,12 - 2,22 (m, 1H), 1,69 (td, J = 8,0, 3,9 Hz, 1H), 1,28 - 1,37 (m, 6H), 0,94 - 1,19 (m, 7H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapa G2: (R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropil-N-propilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 350). A 0°C, a una solución de 5 (30 mg, 0,08 mmol) en 3 mL de cloruro de metileno se le añadió trietilamina (0,03 mL, 0,16 mmol) seguido de trifosgeno (47 mg, 0,16 mmol). Después de agitar durante 5 min, se añadieron lentamente 0,5 mL de propilamina a la mezcla de reacción. Después de agitación adicional a 0°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y después se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó por TLC preparativa (DCM/acetona: 40:1) para proporcionar 20 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. EM (ES) M + H esperado 440,3, encontrado 440,3. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,75 - 4,89 (m, 2H), 4,39 (br. s., 1H), 4,23 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,04 - 3,30 (m, 5H), 2,70 - 2,80 (m, 2H), 2,10 - 2,19 (m, 1H), 1,65 - 1,74 (m, 1H), 1,53 (sxt, J = 7,3 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,06 - 1,17 (m, 2H), 0,96 - 1,03 (m, 5H), 0,86 - 0,95 (m, 6H).

Etapa H: (R)-8-ciclopropil-6-(4-(etilsulfonil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 391). A una solución de 5 (30 mg, 0,08 mmol) en 1,5 mL de cloruro de metileno se le añadió trietilamina (0,02 mL, 0,16 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (20 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y después se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó por TLC preparativa (DCM/acetona: 70:1) para proporcionar 11 mg del compuesto del título como un aceite incoloro. MS (ES) M + H esperado 447,2, encontrado 447,1. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,75 - 4,89 (m, 2H), 4,31 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,04 - 4,18 (m, 1H), 3,73 (dt, J = 14,2, 1,5 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,28 - 3,43 (m,

1H), 2,95 - 3,17 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,11 - 2,27 (m, 1H), 1,65 - 1,75 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,28 - 1,35 (m, 6H), 1,05 - 1,17 (m, 2H), 0,92-1,03 (m, 8H).

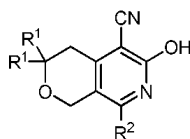
5 Etapa 11-1: (R)-8-ciclopropil-6-(4-(2-hidroxietil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 420). En un tubo sellado de 20 mL se colocaron 5 (200 mg, 0,565 mmol), 3-bromopropan-1-ol (157,1 mg, 1,13 mmol) y K₂CO₃ (171,5 mg, 1,243 mmol) y 5 mL de MeCN. La mezcla de reacción se sometió a reacción de microondas a 175°C durante 30 min. Después de evaporar el disolvente, el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/acetona: 4:1) para proporcionar 170 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS (ES) M + H esperado 412,3, encontrado 413,1. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,75 - 4,89 (m, 2H), 4,21 - 4,34 (m, 1H), 4,09 - 4,18 (m, 1H), 3,97 - 4,05 (m, 1H), 3,79 - 3,88 (m, 2H), 3,33 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,08 - 3,25 (m, 2H), 2,84 - 3,02 (m, 1H), 2,69 - 2,81 (m, 2H), 2,41 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,20 - 2,36 (m, 3H), 1,95 - 2,09 (m, 1H), 1,65 - 1,73 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 0,94 - 1,18 (m, 10H).

15 Etapa 11-2: Acetato de (R)-2-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)etilo (Compuesto 322). A una solución del Compuesto 420 (30 mg, 0,073 mmol) en 1,5 mL de cloruro de metileno se le añadió trietilamina (0,02 mL, 0,15 mmol) y cloruro de acetilo (11,2 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y después se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante TLC preparativa (DCM/acetona: 10:1) para proporcionar 17 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS (ES) M + H esperado 455,3, encontrado 455,3. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,72 - 4,89 (m, 2H), 4,07 - 4,18 (m, 3H), 4,03 (dd, J = 12,8, 2,3 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,94 - 3,03 (m, 1H), 2,89 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 2,71 - 2,78 (m, 2H), 2,35 - 2,48 (m, 2H), 2,24 - 2,32 (m, 1H), 2,10 - 2,20 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,81 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,65 - 1,73 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,10 - 1,19 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,99 (dd, J = 7,9, 1,9 Hz, 2H), 0,87 - 0,94 (m, 3H).

25 Etapa 12: 2-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)acetato de (R)-metilo (Compuesto 397). A una solución de 5 (30 mg, 0,073 mmol) en 1,5 mL de acetonitrilo y K₂CO₃ (33 mg, 0,24 mmol) se le añadió 2-bromoacetato de metilo (37 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y después se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante TLC preparativa (DCM/acetona: 70:1) para proporcionar 15 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS (ES) M + H esperado 427,3, encontrado 427,4. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,75 - 4,89 (m, 2H), 4,20 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 12,9, 2,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,34 - 3,58 (m, 2H), 3,17 (br. s., 1H), 2,82 - 3,01 (m, 3H), 2,75 (s, 2H), 2,69 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,02 - 2,15 (m, 1H), 1,65 - 1,74 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,09 - 1,16 (m, 2H), 1,03 - 1,08 (m, 3H), 0,96 - 1,01 (m, 2H), 0,89 - 0,96 (m, 3H).

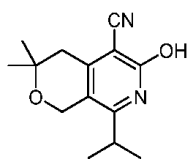
35 **Ejemplo 3:** Preparación de los compuestos intermedios de 6-hidroxi-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo sustituido en posición 8.

Se prepararon varios compuestos intermedios de 6-hidroxi-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo sustituidos en posición 8 de la fórmula general:



40 como se describe a continuación. Estos compuestos intermedios se usaron como un sustituto para el 8-ciclopropil-6-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (3) en el Esquema 1 para proporcionar compuestos adicionales de Fórmula I y II.

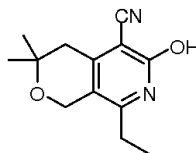
6-hidroxi-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo.



ES 2 618 637 T3

se preparó a partir de cloruro de ácido isobutírico y 2,2-dimetildihidro-2H-pirano-4(3H)-ona de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A y B. MS (ES) M + H esperado 247,1, encontrado 247,0. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,64 (s, 2H), 2,89 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 2,84 (s, 2H), 1,38-1,45 (m, 6H), 1,33 (s, 6H).

8-etil-6-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo.

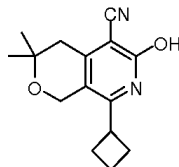


5

se preparó a partir de cloruro de propionilo y 2,2-dimetildihidro-2H-pirano-4(3H)-ona de acuerdo con los métodos descritos en los procedimientos experimentales de dimetil-ciclopropilpiranopiridina (Etapas A y B). MS (ES) M + H esperado 233,1, encontrado 233,1. Se preparó 6-hidroxi-3,3-dimetil-8-(1-metilciclopropil)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo a partir de cloruro de 1-metilciclopropanocarbonilo y 2,2-dimetildihidro-2H-pirano-4(3H)-ona según los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A y B. MS (ES) M + H esperado 259,1, encontrado 259,1. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,73 (s, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 0,83-0,98 (m, 4H).

10

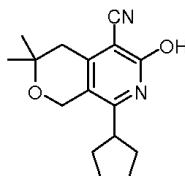
8-ciclobutil-6-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo.



15

se preparó a partir de cloruro de ciclobutanocarbonilo y 2,2-dimetildihidro-2H-pirano-4(3H)-ona de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A y B. MS (ES) M + H esperado 259,1, encontrado 259,2. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,54 (s, 2H), 3,43 - 3,55 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,46 - 2,62 (m, 2H), 2,30 - 2,42 (m, 2H), 2,03 - 2,18 (m, 2H), 1,30 (s, 6H).

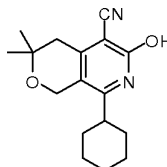
8-ciclopentil-6-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo.



20

se preparó a partir de cloruro de ciclopentanocarbonilo y 2,2-dimetildihidro-2H-pirano-4(3H)-ona de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A y B. MS (ES) M + H esperado 273,1, encontrado 273,1.

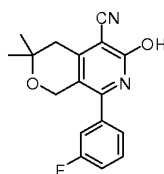
8-ciclohexil-6-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo.



25

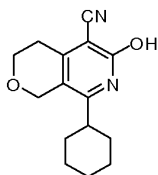
se preparó a partir de cloruro de ciclohexanocarbonilo y 2,2-dimetildihidro-2H-pirano-4(3H)-ona de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A y B. MS (ES) M + H esperado 287,2, encontrado 287,0. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,64 (s, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,42 - 2,57 (m, 1H), 1,86 - 2,02 (m, 4H), 1,80 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,54 - 1,65 (m, 1H), 1,34 - 1,41 (m, 2H), 1,33 (s, 6H).

8-(3-fluorofenil)-6-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo.



se preparó a partir de cloruro de 3-fluorobenzoilo y 2,2-dimetildihidro-2H-pirano-4(3H)-ona de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A y B. MS (ES) M + H esperado 299,1, encontrado 299,0.

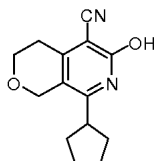
8-ciclohexil-6-hidroxi-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo.



5

se preparó a partir de cloruro de ciclohexanocarbonilo y dihidro-2H-pirano-4(3H)-ona de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A y B. MS (ES) M + H esperado 259,1, encontrado 258,9. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 12,9 (br. s., 1H), 4,63 (s, 2H), 3,94 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,31 - 2,54 (m, 1H), 1,87 - 2,04 (m, 4H), 1,79 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,54 - 1,66 (m, 1H), 1,24 - 1,43 (m, 2H).

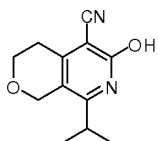
10 8-ciclopentil-6-hidroxi-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo.



se preparó a partir de cloruro de ciclopentanocarbonilo y dihidro-2H-pirano-4(3H)-ona de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A y B. MS (ES) M + H esperado 245,1, encontrado 245,1. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,61 - 4,68 (m, 2H), 3,90 - 3,98 (m, 2H), 2,98 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,79 - 2,91 (m, 1H), 2,10 - 2,19 (m, 2H), 1,96 - 2,06 (m, 2H), 1,86 - 1,95 (m, 2H), 1,78 - 1,85 (m, 2H).

15

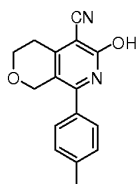
6-hidroxi-8-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo.



se preparó a partir de cloruro de isobutirilo y dihidro-2H-pirano-4(3H)-ona de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A y B. MS (ES) M + H esperado 219,1, encontrado 219,1. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,62 (s, 2H), 3,90 - 3,98 (m, 2H), 2,98 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,86 (spt, J = 6,9 Hz, 1H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

20

6-hidroxi-8-p-tolil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo.



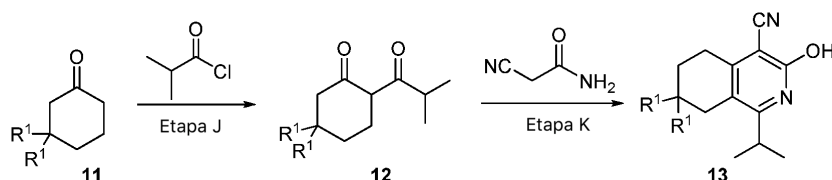
se preparó a partir de cloruro de 4-metilbenzoilo y dihidro-2H-pirano-4(3H)-ona de acuerdo con los métodos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A y B. MS (ES) M + H esperado 267,1, encontrado 267,1. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,34 (s, 4H), 4,31 (s, 2H), 3,87 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H).

25

Ejemplo 4. Preparación de los compuestos intermedios de 3-hidroxi-1-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-4-carbonitrilo.

Los compuestos intermedios de 3-hidroxi-1-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-4-carbonitrilo se prepararon de acuerdo con el Esquema 3. Estos compuestos intermedios se usaron también como un sustituto de 8-ciclopropil-6-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (3) en el Esquema 1 para proporcionar compuestos adicionales de la invención.

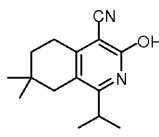
Esquema 3



10 Etapa J: 2-isobutirilciclohexanona (12; R = R = H). Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 mL equipado con una barra de agitación se cargó con ciclohexanona (4,91 g, 50 mmol) y 87 mL de tolueno seco. La solución se purgó con nitrógeno y se enfrió a 0°C. Con agitación, se le añadió gota a gota una solución de LiHMDS (solución 1,0 M en terc-butil éter metílico, 52,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min a 0°C antes de que se
15 añadiera cloruro de isobutirilo (2,66 g, 25 mmol) con agitación vigorosa. Después de 2 minutos adicionales a 0°C, se retiró el baño frío y después de 5 min, la mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (20 mL, AcOH/H₂O al 50%). Después de repartir entre H₂O y éter, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 30%/éter de petróleo) proporcionó 4,4 g del compuesto del título como un aceite amarillento. MS (ES) M + H esperado 169,1, encontrado 169,1. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 16,36 (s, 1H), 2,85 - 2,96 (m, 1H), 2,38 (qd, J = 6,4, 1,1 Hz, 4H), 1,69 - 1,73 (m, 4H) 1,13 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).

20 Etapa K: 3-hidroxi-1-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-4-carbonitrilo (13; R = R = H). A una solución de 2-isobutirilciclohexanona (12; 4,33 g, 25,76 mmol) y 2-cianoacetamida (2,17 g, 25,76 mmol) en 26 mL de EtOH se le añadió dietilamina (2,7 mL, 25,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas hasta que LC-MS indicó la formación completa del producto. La mezcla de reacción se calentó entonces a reflujo y se le añadió suficiente EtOH para hacer una solución transparente. Después de enfriar de nuevo a temperatura
25 ambiente, el producto deseado y su regioisómero se precipitaron de la solución de EtOH. Después de filtración al vacío y secado al aire, se obtuvieron 4,1 g del compuesto del título junto con su regioisómero en forma de una mezcla de sólido blanco y se usaron sin purificación adicional en la siguiente etapa. MS (ES) M + H esperado 217,1, encontrado 217,1.

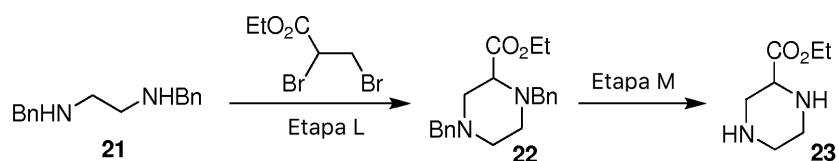
3-hidroxi-1-isopropil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-4-carbonitrilo (13; R = R = CH₃).

30  El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de isobutirilo y 4,4-dimetilciclohexanona de acuerdo con los métodos descritos en las Etapas J y K anteriores, como una mezcla de dos productos regioisómeros. MS (ES) M + H esperado 245,2, encontrado 245,0.

Ejemplo 5. Preparación de varios compuestos intermedios de piperazina sustituidos

35 Se utilizaron diversos compuestos intermedios de piperazina sustituidos útiles como sustitutos de la (R)-2-isopropilpiperazina en la Etapa D del Esquema 1 para sintetizar otros compuestos de Fórmula I y II. Uno de estos compuestos intermedios 23 de piperazina sustituidos se preparó de acuerdo con el Esquema 4A.

Esquema 4A



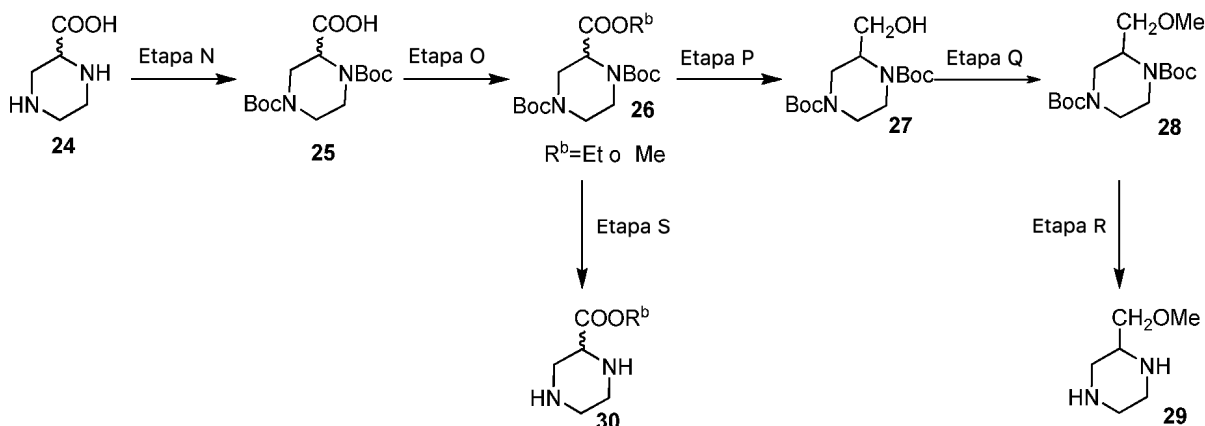
5 Etapa L: 1,4-dibencilpiperazina-2-carboxilato de etilo 22. A 80°C, a una solución agitada de N,N'-dibenciletano-1,2-diamina (21; 7,2 g, 30 mmol) y Et₃N (10 mL) en tolueno (30 mL) se le añadió gota a gota 2,3-dibromopropanoato de etilo (8 g, 31 mmol) en tolueno (30 mL). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas hasta que la TLC indicó la formación completa del producto. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró. El filtrado se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo al 5%) proporcionó 7,5 g del compuesto del título en forma de un aceite pálido. MS (ES) M + H esperado 339,2, encontrado 339.

10 Etapa M: piperazina-2-carboxilato de etilo 23. A 40°C, una mezcla de 1,4-dibencilpiperazina-2-carboxilato de etilo (22; 4 g, 12 mmol) y Pd/C al 10% (60 mg) en EtOH (30 mL) se agitó bajo atmósfera de H₂ durante 24 horas hasta que la TLC indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y el sólido se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar 2 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 4,07 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,31 (dd, J = 8,3, 3,0 Hz, 2H), 2,29 - 2,32 (m, 2H), 2,76 - 2,92 (m, 2H), 2,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,52 (s, 1H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

15

Se prepararon compuestos intermedios 29 y 30 adicionales de piperazinas sustituidas de acuerdo con el Esquema 4B.

Esquema 4B



20 Etapa N: ácido 1,4-bis(terc-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico 25. A una solución acuosa de Na₂CO₃ (40 g, 380 mmol, en 200 mL de agua) a temperatura ambiente se le añadió diclorhidrato del ácido piperazin-2-carboxílico (como una mezcla enantiomérica o un estereoisómero específico) (24; 10 g, 50 mmol), seguido de bicarbonato de di-terc-butilo (41 g, 183 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se removieron los volátiles a presión reducida. La mezcla resultante se extrajo luego con éter dietílico (100 mL). Se trató la capa acuosa con HCl 3,0 M hasta ser ligeramente ácida (pH = 4) y después se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 16 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

25

Etapa O:

30 2-metilpiperazin-1,2,4-tricarboxilato de 1,4-di-terc-butilo (26; R^b = Me). A una mezcla de ácido 1,4-bis(terc-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (25; 3,6 g, 11 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió K₂CO₃ (2 g, 18 mmol). La suspensión resultante se enfrió a 0°C y se la trató con yodometano (1,5 mL, 12 mmol). La mezcla se dejó entonces calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 6 horas. Después de inactivar con agua (200 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL), y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3,6 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

35 2-etilpiperazin-1,2,4-tricarboxilato de 1,4-di-terc-butilo (26; R^b = etilo). A una mezcla de ácido 1,4-bis(terc-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (ya sea una mezcla enantiomérica o un estereoisómero específico) (25; 0,5 g,

1,38 mmol) en 10 mL de DMF se le añadió K_2CO_3 (0,6 g, 4,4 mmol). La suspensión resultante se enfrió a 0°C y se trató con bromoetano (1 mL, 9,34 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 24 horas. Después de enfriar con agua (10 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL), y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 0,48 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Etapa P: 2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo 27. A una solución de 1,4-di-terc-butil-2-metilpiperazin-1,2,4-tricarboxilato (26; 2 g, 56 mmol) en etanol (10 mL) se le añadió CaCl_2 (5 g, 45 mmol) a 0°C , seguido de NaBH_4 (1,1 g, 28 mmol) en dos porciones. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. Después de enfriar a 0°C , la mezcla se inactivó con solución acuosa de ácido cítrico (6 g de ácido cítrico en 50 mL de agua). La mezcla resultante se extrajo luego con acetato de etilo (200 mL), y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1,8 g del compuesto del título sin purificar como un sólido blanco.

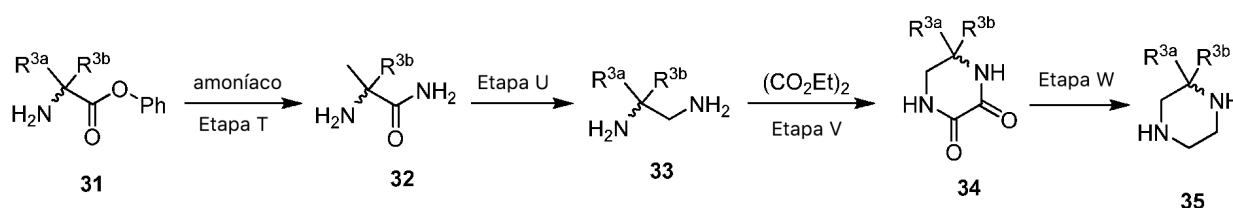
Etapa Q: 2-(metoximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo 28. A una solución de 2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo (27; 1,5 g, 4,74 Mmol) en THF anhidro se le añadió NaH (210 mg, dispersión al 60% en aceite mineral) en porciones a -20°C en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 5 min, se le añadió yodometano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se vertió en agua (20 mL). La mezcla se extrajo luego con acetato de etilo (2 x 100 mL), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1,6 g del compuesto del título sin purificar como un sólido blanco.

Etapa R: 2-(metoximetil)piperazina 29. A una solución de 2-(metoximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de di-terc-butilo (28; 1,5 g, 4,5 mmol) en metanol (5 mL) a temperatura ambiente se le añadió una solución de HCl (10 mL, 4,0 M en EtOAc). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró al vacío para proporcionar 1,2 g de 2-(metoximetil)piperazina como la sal clorhidrato, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa S: piperazina-2-carboxilato de etilo 30 ($\text{R}^b = \text{etilo}$). A una solución de 2-etil-piperazin-1,2,4-tricarboxilato de 1,4-di-terc-butilo (26, $\text{R}^b = \text{etilo}$, 1,2 g, 4,5 mmol) en metanol (4 mL) a temperatura ambiente se le añadió HCl (5 mL, 4,0 M en EtOAc). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró para proporcionar 1 g de 2-(metoximetil)piperazina como la sal clorhidrato, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Esta reacción se realizó por separado con los isómeros (S) y (R) de 26 para proporcionar los isómeros correspondientes de 29.

Todavía se prepararon otros compuestos intermedios 35 de piperazinas sustituidas de acuerdo con el Esquema 4c.

Esquema 4c:



Etapa T: 2-amino-2-fenilacetamida 32. A clorhidrato de 2-amino-2-fenilacetato de metilo (enantiomérico o un estereoisómero específico) (31; 5,0 g, 25 mmol) en 5 mL de agua se le añadió hidróxido de amonio (25 mL, 28%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de que la TLC indicara la finalización de la reacción, la mezcla se evaporó a sequedad. Después de repartir entre agua y cloruro de metileno, la capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2,34 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS (ES) M + H esperado 151,1, encontrado 151.

Etapa U: 1-feniletano-1,2-diamina 33. A una suspensión de 32 (2,34 g, 15,6 mmol) en 50 mL de THF anhidro se le añadió LiAlH_4 (1,78 g, 46,8 mmol) en porciones en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a 0°C , el exceso de LAH se descompuso con agitación vigorosa mediante adición lenta de 8 mL de solución de KOH al 10%. El sólido se separó por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 2 g de 33 en forma de aceite amarillento. MS (ES) M + H esperado 137,1, encontrado 137.

Etapa V:

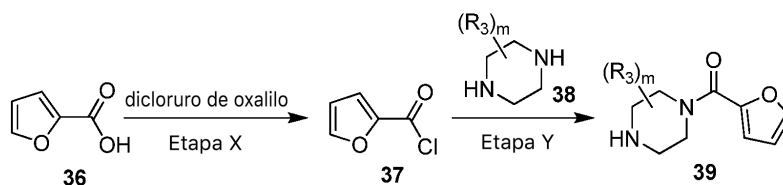
5-fenilpiperazin-2,3-diona 34. A una solución de 33 (1,9 g, 14 mmol) en 200 mL de EtOH se le añadió oxalato de dietilo (2,04 g, 14 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con salmuera, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar 2,15 g de 34 en forma de aceite amarillento. MS (ES) M + H esperado 191,1, encontrado 191.

5 5,5-dimetilpiperazin-2,3-diona se preparó a partir de 2-metilpropano-1,2-diamina de acuerdo con los métodos descritos en el Etapa V. MS (ES) M + H esperado 143,1, encontrado 143.

Etapa W: 2-fenilpiperazina 35. A una suspensión de 34 (2,15 g, 11 mmol) en 50 mL de THF anhidro se le añadió LiAlH₄ (2,58 g, 68 mmol) en porciones en un baño de hielo-agua. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a 0°C, el exceso de LAH se descompuso con agitación vigorosa por adición lenta de 8 mL de solución de KOH al 10%. El sólido se separó por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 1,65 g de 35 en forma de un aceite amarillento. Se preparó la 2,2-dimetilpiperazina a partir de 5,5-dimetilpiperazin-2,3-diona de acuerdo con los métodos descritos en la Etapa W. MS (ES) M + H esperado 115,1, encontrado 115.

15 Aún otros compuestos intermedios de piperazina sustituidos útiles en la síntesis de compuestos de Fórmula I 39 fueron preparados como se expone en el Esquema 4d.

Esquema 4d:



Etapa X: Cloruro de furan-2-carbonilo 37. A una solución de ácido furan-2-carboxílico (36; 0,5 g, 4,5 mmol) en 5 mL de DCM se le añadió lentamente dicloruro de oxalilo (0,5 mL) a 0°C en hielo seguido por la adición de una gota de DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se calentó lentamente a la temperatura de reflujo durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se concentró al vacío para proporcionar 0,59 g del compuesto del título sin purificar.

Etapa Y: Furan-2-il(3-metilpiperazin-1-il)metanona 39. A una mezcla de 2-metilpiperazina (mezcla enantiomérica o un estereoisómero específico) (38; 0,41 g, 4,1 mmol) y NaHCO₃ (1,56 g, 18,5 mmol) en 5 mL de H₂O y 2,5 mL de acetona a 0°C se le añadió lentamente cloruro de furano-2-carbonilo (37; 0,59 g, 4,5 mmol) en 1,5 mL de acetona. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se inactivó con salmuera, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/acetato de etilo al 25%) para proporcionar 0,32 g del compuesto del título. MS (ES) M + H esperado 195,1, encontrado 195. La furan-2-il(3-fenilpiperazin-1-il)metanona se preparó a partir de 2-fenilpiperazina (mezcla enantiomérica o un estereoisómero específico) de acuerdo con el método descrito en la Etapa Y. MS (ES) M + H esperado 257,1, encontrado 257.

Ejemplo 6: Compuestos adicionales de Fórmula I producidos de acuerdo con el Esquema 2, Etapa E1.

Utilizando los compuestos intermedios apropiados de piranopiridina y piperazina sustituidos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención de manera equivalente a los compuestos preparados usando el Etapa E1 del Esquema 2.

3-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-1-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-4-carbonitrilo (Compuesto 125).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,45 - 7,59 (m, 1H), 7,03 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,86 (br. s., 1H), 4,48 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,15 - 4,24 (m, 1H), 4,11 (dt, J = 13,1, 2,0 Hz, 1H), 3,55 (br. s., 1H), 3,28 (dd, J = 13,1, 3,8 Hz, 1H), 3,06 - 3,23 (m, 2H), 2,84 - 2,96 (m, 2H), 2,58 - 2,74 (m, 2H), 1,78 - 1,87 (m, 4H), 1,44 - 1,53 (m, 3H), 1,15 - 1,23 (m, 6H). LC-MS: m/z 393,0 (M+H)⁺.

3-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1il)-1-isopropil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-4-carbonitrilo (Compuesto 116).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,53 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 3,4, 0,9 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 3,98 (br. s., 4H), 3,61 - 3,78 (m, 4H), 3,08 - 3,23 (m, 1H), 2,92 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,56 - 1,62 (m, 2H), 1,16 - 1,22 (m, 6H), 0,98 - 1,05 (m, 6H). LC-MS: m/z 406,9 (M+H)⁺.

- (R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-(5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 187).
- 5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,23 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,13 - 4,25 (m, 2H), 3,94 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,51 (br. s., 1H), 3,22 (dd, J = 13,1, 3,5 Hz, 1H), 3,05 (td, J = 12,5, 3,3 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,42 (tt, J = 11,2, 3,6 Hz, 1H), 1,81 - 1,88 (m, 2H), 1,75 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,62 - 1,71 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,26 - 1,40 (m, 4H). LC-MS: m/z 450,1 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclohexil-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-carbonitrilo (Compuesto 160).
- 10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,75 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,55 - 6,64 (m, 1H), 4,72 (s, 3H), 4,14 - 4,41 (m, 3H), 3,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,49 (br. s., 1H), 3,26 (dd, J = 13,1, 3,3 Hz, 1H), 3,09 (td, J = 12,5, 3,3 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,33 - 2,51 (m, 1H), 1,85 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,65 - 1,72 (m, 2H), 1,60 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,30 - 1,39 (m, 3H). LC-MS: m/z 435,1 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclohexil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 240).
- 15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,89 (br. s., 1H), 4,69 (s, 2H), 4,12 - 4,26 (m, 2H), 3,90 - 3,97 (m, 2H), 3,66 - 3,83 (m, 3H), 3,47 - 3,66 (m, 1H), 3,33 - 3,41 (m, 3H), 2,99 - 3,28 (m, 2H), 2,92 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,63 - 2,80 (m, 1H), 2,52 - 2,63 (m, 1H), 2,41 (tt, J = 11,1, 3,7 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,62 - 1,71 (m, 3H), 1,26 - 1,41 (m, 7H). LC-MS: m/z 427,2 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclohexil-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-carbonitrilo (Compuesto 183).
- 20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,72 (br. s., 1H), 7,40 - 7,49 (m, 1H), 6,51 - 6,66 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,45 - 4,64 (m, 2H), 4,27 (br. s., 1H), 3,87 - 4,16 (m, 3H), 3,54 - 3,75 (m, 1H), 3,11 (dd, J = 13,3, 3,0 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,41 (tt, J = 11,1, 3,5 Hz, 1H), 2,17 - 2,34 (m, 1H), 1,84 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,70 - 1,77 (m, 2H), 1,54 - 1,65 (m, 3H), 1,29 - 1,39 (m, 3H), 0,84 - 1,07 (m, 4H). LC-MS: m/z 463,2 (M + H)⁺.
- 25 8-ciclohexil-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 133).
- 30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,70 - 7,80 (m, 1H), 7,39 - 7,54 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,72 (s, 3H), 4,13 - 4,42 (m, 3H), 3,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,50 (br. s., 1H), 3,26 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,04 - 3,17 (m, 1H), 2,95 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,56 - 1,80 (m, 5H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,25 - 1,37 (m, 3H). LC-MS: m/z 435,1 (M + H)⁺.
- 4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-1-(3-(metiltio)propanoil)piperazina-carboxilato de etilo (Compuesto 313).
- 35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,21 - 5,32 (m, 1H), 4,72 - 4,84 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,11 - 4,28 (m, 2H), 4,02 - 4,09 (m, 1H), 3,78 - 4,01 (m, 4H), 3,32 (dd, J = 13,6, 4,5 Hz, 1H), 3,02 - 3,18 (m, 1H), 2,82 - 2,97 (m, 4H), 2,69 - 2,79 (m, 2H), 2,36 - 2,46 (m, 1H), 2,13 - 2,20 (m, 3H), 1,85 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,66 (br. s., 1H), 1,60 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,27 - 1,41 (m, 4H), 1,14 - 1,22 (m, 3H). LC-MS: m/z 501,0 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 185).
- 40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,21 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 6,87 - 6,99 (m, 2H), 4,91 (br. s., 1H), 4,69 (s, 2H), 4,22 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,86 - 3,98 (m, 4H), 3,77 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,50 - 3,67 (m, 1H), 3,11 - 3,23 (m, 1H), 2,88 - 3,05 (m, 3H), 2,33 - 2,48 (m, 1H), 1,84 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,62 - 1,69 (m, 3H), 1,26 - 1,38 (m, 7H). LC-MS: m/z 465,1 (M + H)⁺.
- 4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-1-(furan-3-carbonil)piperazina-2-carboxilato de etilo (Compuesto 258).
- 45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,79 (br. s., 1H), 7,40 - 7,52 (m, 1H), 6,49 - 6,70 (m, 1H), 5,39 (br. s., 0,5H), 4,79 (br. s., 0,5H), 4,65 - 4,74 (m, 2H), 4,21 (dq, J = 10,7, 7,1 Hz, 2H), 4,03 - 4,16 (m, 2H), 3,81 - 4,03 (m, 3H), 3,39 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,03 - 3,17 (m, 1H), 2,92 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,34 - 2,47 (m, 1H), 1,50 - 1,84 (m, 10H), 1,09 - 1,39 (m, 3H). LC-MS: m/z 493,2 (M + H)⁺.

8-ciclohexil-6-(4-(furan-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 120).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,77 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,96 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,87 (br. s., 4H), 3,69 (br. s., 4H), 2,95 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,57 - 1,81 (m, 5H), 1,31 - 1,42 (m, 3H). LC-MS: m/z 420,9 (M + H)⁺.

5 8-ciclohexil-6-(3-etil-4-(furan-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 175).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,74 (s, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 1H), 6,54 - 6,64 (m, 1H), 4,53 - 5,02 (m, 2H), 4,11 - 4,41 (m, 3H), 3,89 - 4,08 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,21 (dd, J = 13,1, 3,5 Hz, 1H), 3,01 - 3,15 (m, 1H), 2,94 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,43 (tt, J = 11,1, 3,5 Hz, 1H), 1,73 - 1,96 (m, 6H), 1,53 - 1,65 (m, 2H), 1,29 - 1,43 (m, 4H), 0,85 - 1,03 (m, 3H). LC-MS: m/z 449,2 (M+H)⁺.

10 4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-1-(furan-2-carbonil)piperazina-2-carboxilato de etilo (Compuesto 314).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,52 (br. s., 1H), 7,11 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,51 (br. s., 1H), 5,34 (br. s., 1H), 4,70 (s, 3H), 4,53 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,16 - 4,31 (m, 2H), 4,12 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,86 - 4,05 (m, 3H), 3,50 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,23 (br. s., 1H), 2,93 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,41 (br. s., 1H), 1,84 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,65 (br. s., 3H), 1,29 - 1,38 (m, 4H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 495,2 (M + H)⁺.

15 4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-1-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazina-carboxilato de etilo (Compuesto 277).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,69 (br. s., 1H), 7,46-7,51 (m, 1H), 5,39 (br. s., 0,5H), 4,80 (br. s., 0,5H), 4,72 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,25 (dq, J = 9,7, 7,3 Hz, 2H), 4,01 - 4,15 (m, 2H), 3,93 (br. s., 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,03 - 3,18 (m, 1H), 2,92 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,54 - 2,57 (s, 3H), 2,34 - 2,47 (m, 1H), 1,50 - 1,84 (m, 10H), 1,09 - 1,39 (m, 3H). LC-MS: m/z 507,2 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-(tiofeno-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 242).

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,53 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 4,9, 2,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,59 - 4,83 (m, 3H), 4,08 - 4,38 (m, 3H), 3,88 - 3,99 (m, 2H), 3,46 (br. s., 1H), 3,23 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,07 (td, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 2,87 - 2,97 (m, 2H), 2,41 (tt, J = 11,0, 3,5 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,74 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,68 (br. s., 1H), 1,53 - 1,61 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,27 - 1,39 (m, 4H). LC-MS: m/z 451,0 (M + H)⁺.

30 8-ciclohexil-6-(3-etil-4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 174).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,44 - 7,59 (m, 1H), 7,05 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 4,72 (s, 3H), 4,48 (br. s., 1H), 4,23 - 4,38 (m, 2H), 3,87 - 4,04 (m, 2H), 3,47 (br. s., 1H), 3,30 (dd, J = 13,2, 3,6 Hz, 1H), 3,16 (td, J = 12,4, 3,3 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,43 (tt, J = 10,9, 3,6 Hz, 1H), 1,89 - 2,08 (m, 1H), 1,74 - 1,88 (m, 4H), 1,52 - 1,64 (m, 2H), 1,21 - 1,44 (m, 5H), 0,83 - 1,04 (m, 3H). LC-MS: m/z 449,1 (M + H)⁺.

35 (R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-(2-(piridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 238).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,57 (dd, J = 5,0, 0,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 14,1, 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,89 (br. s., 0,5H), 4,69 (s, 2H), 4,53 (d, J = 13,8 Hz, 0,5H), 4,09 - 4,24 (m, 2,5H), 3,89 - 4,07 (m, 3H), 3,54 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,09 - 3,23 (m, 1H), 2,78 - 3,05 (m, 2,5H), 2,29 - 2,47 (m, 1H), 1,83 (d, J = 12,5 Hz, 4H), 1,75 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 1,62 - 1,70 (m, 2H), 1,46 - 1,62 (m, 2H), 1,12 - 1,40 (m, 3H). LC-MS: m/z 460,1 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-(4-metiloxazol-5-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 225).

45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,83 (s, 1H), 4,70 (s, 3H), 4,12 - 4,32 (m, 3H), 3,85 - 3,99 (m, 2H), 3,53 (br. s., 1H), 3,30 (dd, J = 13,1, 3,5 Hz, 1H), 3,14 (td, J = 12,5, 3,5 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,36 - 2,47 (m, 4H), 1,80 - 1,89 (m, 2H), 1,75 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,53 - 1,63 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,26 - 1,41 (m, 5H). LC-MS: m/z 450,2 (M + H)⁺.

- (R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 184).
- 5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,14 - 4,25 (m, 2H), 3,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,44 (br. s., 1H), 3,22 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,00 - 3,09 (m, 1H), 2,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,35 - 2,47 (m, 4H), 1,84 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,63 - 1,70 (m, 3H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,27 - 1,35 (m, 4H). LC-MS: m/z 449,1 (M + H)⁺.
- 8-ciclohexil-6-((3R)-3-metil-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 263).
- 10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,89 (br. s., 1H), 4,70 (s, 2H), 4,13 - 4,27 (m, 2H), 3,80 - 4,08 (m, 7H), 3,42 - 3,67 (m, 1H), 3,12 - 3,42 (m, 2H), 2,99 - 3,10 (m, 1H), 2,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,42 (tt, J = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 1,98 - 2,24 (m, 2H), 1,84 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,63 - 1,70 (m, 3H), 1,28 - 1,43 (m, 7H). LC-MS: m/z 439,1 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclohexil-6-(4-(2-(2-metoxifenil)acetil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 224).
- 15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,19 - 7,26 (m, 2H), 6,86 - 6,95 (m, 2H), 4,92 (br. s., 1H), 4,69 (s, 2H), 4,22 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,81 - 4,03 (m, 4H), 3,71 - 3,81 (m, 2H), 3,34 - 3,51 (m, 1H), 3,09 - 3,34 (m, 1H), 2,87 - 3,04 (m, 3H), 2,40 (tt, J = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,74 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 1,59 - 1,68 (m, 3H), 1,26 - 1,37 (m, 5H). LC-MS: m/z 489,1 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclohexil-6-(4-(2-(3-metoxifenil)acetil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 189).
- 20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 - 6,89 (m, 3H), 4,91 (br. s., 1H), 4,68 (s, 2H), 4,21 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,72 - 3,83 (m, 4H), 3,44 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,07 - 3,23 (m, 1H), 2,96 - 3,07 (m, 1H), 2,90 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,39 (tt, J = 11,0, 3,5 Hz, 1H), 1,72 - 1,86 (m, 4H), 1,61 - 1,67 (m, 2H), 1,51 - 1,61 (m, 2H), 1,25 - 1,34 (m, 5H). LC-MS: m/z 489,1 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclohexil-6-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-carbonitrilo (Compuesto 162).
- 25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,52 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 3,5, 0,8 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,88 (br. s., 1H), 4,71 (s, 2H), 4,49 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,18 (dt, J = 13,1, 2,1 Hz, 1H), 3,87 - 4,05 (m, 2H), 3,55 (br. s., 1H), 3,34 (dd, J = 13,1, 3,8 Hz, 1H), 3,17 (td, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,43 (tt, J = 11,1, 3,7 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,54 - 1,79 (m, 5H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,31 - 1,42 (m, 3H). LC-MS: m/z 435,2 (M+H)⁺.
- (R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-(3-(metiltio)propanoil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 264).
- 35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,88 (br. s., 1H), 4,70 (s, 2H), 4,52 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,90 - 3,97 (m, 2H), 3,52 - 3,82 (m, 1H), 3,00 - 3,30 (m, 3H), 2,80 - 2,97 (m, 4H), 2,56 - 2,78 (m, 2H), 2,37 - 2,46 (m, 1H), 2,11 - 2,21 (m, 3H), 1,84 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 1,52 - 1,63 (m, 2H), 1,26 - 1,42 (m, 7H). LC-MS: m/z 443,2 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-(tiofeno-2-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 241).
- 40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,46 (dd, J = 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 3,6, 1,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 5,0, 3,8 Hz, 1H), 4,77 (br. s., 1H), 4,70 (s, 2H), 4,37 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,12 - 4,28 (m, 2H), 3,91 - 3,98 (m, 2H), 3,53 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 13,1, 3,5 Hz, 1H), 3,12 (td, J = 12,5, 3,3 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,41 (tt, J = 11,1, 3,6 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,68 (br. s., 1H), 1,55 - 1,59 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,27 - 1,40 (m, 5H). LC-MS: m/z 451,0 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 190).
- 45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,60 - 4,87 (m, 3H), 4,23 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,88 - 4,08 (m, 3H), 3,55 - 3,76 (m, 1H), 3,32 (d, J = 11,3

ES 2 618 637 T3

Hz, 1H), 3,08 (br. s., 1H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,42 (tt, J = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,57 - 1,79 (m, 5H), 1,45 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,27 - 1,38 (m, 3H). LC-MS: m/z 499,1 (M + H)⁺.

8-ciclohexil-6-((3S,5R)-4-(furan-2-carbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 128).

- 5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,47 - 7,56 (m, 1H), 7,07 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 4,87 (br. s., 2H), 4,73 (s, 2H), 4,31 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,23 (dd, J = 12,9, 4,1 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,39 - 2,52 (m, 1H), 1,86 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,60 - 1,80 (m, 5H), 1,57 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,30 - 1,43 (m, 3H). LC-MS: m/z 449,2 (M + H)⁺.

- 10 (R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 262).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,79 (br. s., 1H), 7,32 (br. s., 1H), 4,79 (br. s., 1H), 4,71 (s, 2H), 4,35 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,11 - 4,27 (m, 2H), 3,91 - 3,99 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,55 (br. s., 1H), 3,21 - 3,28 (m, 1H), 3,03 - 3,14 (m, 1H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,42 (tt, J = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 1,75 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 1,69 (br. s., 1 H), 1,54 - 1,62 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,27 - 1,41 (m, 5H). LC-MS: m/z 449,1 (M + H)⁺.

- 15 8-ciclohexil-6-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 110).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,47 - 7,57 (m, 1H), 7,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,87 - 4,11 (m, 6H), 3,66 - 3,78 (m, 4H), 2,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,42 (tt, J = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 1,80 - 1,89 (m, 2H), 1,53 - 1,78 (m, 5H), 1,27 - 1,41 (m, 3H). LC-MS: m/z 421,0 (M + H)⁺.

- 20 (R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-(2-(piridin-3-il)acetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 260).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,54 (br. s., 2H), 7,72 (br. s., 1H), 7,34 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 1H), 4,89 (br. s., 1H), 4,69 (s, 3H), 4,53 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,02 - 4,31 (m, 3H), 3,89 - 3,97 (m, 2H), 3,72 - 3,80 (m, 3H), 3,37 - 3,63 (m, 1H), 3,17 (t, J = 13,7 Hz, 2H), 2,89 - 3,05 (m, 3H), 2,41 (tt, J = 11,1, 3,5 Hz, 1H), 1,28 - 1,37 (m, 7H). LC-MS: m/z 480,1 (M + H)⁺.

- 25 (R)-8-ciclohexil-6-(4-(furan-2-carbonil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-carbonitrilo (Compuesto 182).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,44 - 7,59 (m, 1H), 7,03 (br. s., 1H), 6,50 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,21 - 4,58 (m, 4H), 3,85 - 4,04 (m, 2H), 3,60 (br. s., 1H), 3,08 - 3,28 (m, 2H), 2,92 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,41 (tt, J = 11,0, 3,7 Hz, 1H), 2,18 - 2,32 (m, 1H), 1,84 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,54 - 1,75 (m, 5H), 1,06 (br. s., 3H), 0,80 - 0,95 (m, 3H). LC-MS: m/z 463,1 (M + H)⁺.

- 30 8-ciclohexil-6-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 132).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,52 (s, 1H), 7,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,46 - 6,58 (m, 1H), 4,88 (br. s., 1H), 4,72 (s, 2H), 4,50 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,56 (br. s., 1H), 3,34 (dd, J = 13,2, 3,6 Hz, 1H), 3,10 - 3,26 (m, 1H), 2,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,55 - 1,77 (m, 5H), 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,31 - 1,42 (m, 3H). LC-MS: m/z 435,1 (M + H)⁺.

- 35 6-(4-(1H-indol-5-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 134).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,88 (br. s., 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 6,59 (br. s., 1H), 4,72 (s, 3H), 4,08 - 4,37 (m, 3H), 3,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,04 - 3,18 (m, 1H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,42 (tt, J = 11,0, 3,5 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,55 - 1,79 (m, 5H), 1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,30 - 1,39 (m, 3H). LC-MS: m/z 484,1 (M + H)⁺.

8-ciclohexil-6-(4-(2,5-dimetilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 121).

- 45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,97 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,80 (br. s., 4H), 3,67 (br. s., 4H), 2,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,40 - 2,48 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,85 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,61 - 1,76 (m, 5H), 1,30 - 1,42 (m, 3H). LC-MS: m/z 448,9 (M + H)⁺.

- 6-(4-(1H-indol-4-carbonil)piperazin-1-il)-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 119).
- 5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,87 (br. s., 1H), 7,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,14 - 7,27 (m, 3H), 6,55 (br. s., 1H), 4,72 (s, 2H), 4,06 (br. s., 2H), 3,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,80 (br. s., 2H), 3,56 (br. s., 4H), 2,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,36 - 2,48 (m, 1H), 1,80 - 1,89 (m, 2H), 1,53 - 1,79 (m, 5H), 1,29 - 1,41 (m, 3H). LC-MS: m/z 469,9 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-(tiazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 239).
- 10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,81 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,88 - 5,04 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,57 (br. s., 1H), 4,13 - 4,41 (m, 2H), 3,89 - 3,97 (m, 2H), 3,55 - 3,77 (m, 1H), 3,36 (br. s., 1H), 3,18 (br. s., 1H), 2,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,41 (tt, J = 11,1, 3,7 Hz, 1H), 1,80 - 1,91 (m, 2H), 1,74 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,63 - 1,68 (m, 2H), 1,41 - 1,45 (m, 3H), 1,26 - 1,40 (m, 5H). LC-MS: m/z 452,1 (M + H)⁺.
- (S)-8-ciclohexil-6-(4-(furan-2-carbonil)-2-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 201).
- 15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,47 - 7,54 (m, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,66 - 4,76 (m, 2H), 4,58 (br. s., 1H), 4,46 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 13,3, 1,5 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,36 - 3,59 (m, 3H), 2,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,41 (tt, J = 11,2, 3,5 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,52 - 1,79 (m, 5H), 1,29 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 435,2 (M + H)⁺.
- (R)-6-(4-(benzo[b]tiofeno-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 243).
- 20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,87 - 7,94 (m, 1H), 7,77 - 7,84 (m, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 1H), 7,37 - 7,46 (m, 2H), 5,26 - 5,38 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,17 (d, J = 14,1 Hz, 3H), 3,90 - 3,96 (m, 2H), 3,49 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,08 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,88 - 2,96 (m, 2H), 2,40 (tt, J = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,60 - 1,69 (m, 3H), 1,56 (br. s., 1H), 1,43 (dd, J = 3,9, 1,9 Hz, 3H), 1,28 - 1,36 (m, 3H). LCMS: m/z 501,1 (M + H)⁺.
- 25 4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-1-(3-metoxipropanoil)piperazina-2-carboxilato de etilo (Compuesto 278).
- 30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,29 (d, J = 2,0 Hz, 0,5H), 4,76 (s, 0,5H), 4,71 (s, 2H), 4,15 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,83 - 4,00 (m, 2H), 3,72 - 3,83 (m, 2H), 3,63 - 3,71 (m, 4H), 3,36 - 3,41 (m, 3H), 3,25 - 3,36 (m, 2H), 2,92 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,58 - 2,74 (m, 3H), 1,85 (d, J = 11,8 Hz, 3H), 1,47 - 1,75 (m, 4H), 1,27 - 1,42 (m, 3H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 485,1 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclohexil-6-(4-(2-(3-fluorofenil)acetil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 191).
- 35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,27 - 7,35 (m, 1H), 6,93 - 7,08 (m, 3H), 4,69 (s, 2H), 4,55 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,02 - 4,17 (m, 2H), 3,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,75 (br. s., 2H), 3,12 - 3,35 (m, 1H), 3,02 - 3,12 (m, 1H), 2,91 (t, J = 5,6 Hz, 3H), 2,33 - 2,47 (m, 1H), 1,83 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,67 (br. s., 1H), 1,50 - 1,61 (m, 2H), 1,26-1,40 (m, 7H). LC-MS: m/z 477,1 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclohexil-6-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 227).
- 40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,02 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,93 (br. s., 1H), 4,71 (s, 2H), 4,49 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,14 - 4,32 (m, 2H), 3,87 - 4,00 (m, 2H), 3,65 (br. s., 1H), 3,32 (dd, J = 13,1, 3,5 Hz, 1H), 3,17 (td, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,42 (tt, J = 11,0, 3,7 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 1,56 - 1,62 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 - 1,42 (m, 5H). LC-MS: m/z 385,1 (M + H)⁺.
- 45 (R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-(3-metilfuran-2-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 186).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,62 - 4,85 (m, 3H), 4,13 - 4,42 (m, 3H), 3,94 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,51 (br. s., 1H), 3,32 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,06 - 3,21 (m, 1H), 2,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H),

2,42 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,84 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,5 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,27 - 1,38 (m, 5H). LC-MS: m/z 449,0 (M + H)⁺.

6-(4-(1H-indol-5-carbonil)piperazin-1-il)-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 122).

5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,74 (br. s., 1H), 7,78 (s, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 6,51 - 6,67 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,95 (t, J = 5,8 Hz, 3H), 3,84 (br. s., 2H), 3,70 (br. s., 5H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,43 (tt, J = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 1,81 - 1,89 (m, 2H), 1,55 - 1,81 (m, 5H), 1,30 - 1,41 (m, 3H). LC-MS: m/z 470,2 (M + H)⁺.

6-(4-(1H-indol-3-carbonil)piperazin-1-il)-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 118).

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,78 (br. s., 1H), 7,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,39 - 7,47 (m, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,94 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,88 (br. s., 4H), 3,69 (br. s., 4H), 2,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,34 - 2,48 (m, 1H), 1,83 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,74 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,67 (br. s., 2H), 1,53 - 1,60 (m, 2H), 1,28 - 1,38 (m, 3H). LC-MS: m/z 469,9 (M + H)⁺.

8-ciclohexil-6-(4-(3-metilfuran-2-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 129).

15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,38 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,96 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,85 - 3,93 (m, 4H), 3,68 - 3,81 (m, 4H), 2,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,38 - 2,50 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,86 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,56 - 1,81 (m, 5H), 1,29 - 1,44 (m, 3H). LC-MS: m/z 435,1 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclohexil-6-(4-(2-(2-fluorofenil)acetil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 188).

20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,27 - 7,37 (m, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,03 - 7,15 (m, 2H), 4,91 (br. s., 1H), 4,69 (s, 2H), 4,18 - 4,27 (m, 1H), 4,14 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,86 - 4,04 (m, 2H), 3,71 - 3,86 (m, 3H), 3,53 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,17 (t, J = 14,7 Hz, 1H), 2,87 - 3,04 (m, 3H), 2,40 (tt, J = 11,1, 3,7 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,65 (br. s., 4H), 1,27 - 1,37 (m, 6H). LC-MS: m/z 477,1 (M + H)⁺.

6-(4-(1H-indol-6-carbonil)piperazin-1-il)-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 123).

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,54 (br. s., 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (br. s., 1H), 7,34 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,70 - 3,97 (m, 10H), 2,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,38 - 2,52 (m, 1H), 1,85 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,55 - 1,80 (m, 5H), 1,30 - 1,41 (m, 3H). LC-MS: m/z 469,9 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 261).

30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,71 - 8,79 (m, 1H), 8,64 (dd, J = 4,0, 1,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 6,9, 4,1 Hz, 1H), 4,70 (s, 3H), 4,11 - 4,41 (m, 3H), 3,88 - 3,98 (m, 2H), 3,57 (br. s., 1H), 3,43 (dd, J = 13,1, 3,5 Hz, 1H), 3,26 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,86 - 2,98 (m, 2H), 2,41 (tt, J = 11,0, 3,7 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,74 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,69 (br. s., 1H), 1,54 - 1,63 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,26 - 1,38 (m, 4H). LC-MS: m/z 486,2 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-(oxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 226).

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,20 - 8,26 (m, 1H), 7,86 - 7,93 (m, 1H), 4,81 - 5,04 (m, 1H), 4,70 (s, 3H), 4,15 - 4,34 (m, 2H), 3,87 - 3,97 (m, 2H), 3,55 - 3,76 (m, 1H), 3,30 - 3,37 (m, 1H), 3,09 - 3,24 (m, 1H), 2,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,41 (tt, J = 11,0, 3,7 Hz, 1H), 1,81 - 1,87 (m, 2H), 1,75 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,54 - 1,63 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,27 - 1,38 (m, 4H). LC-MS: m/z 436,1 (M + H)⁺.

8-ciclopentil-6-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 124).

45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,48 - 7,60 (m, 1H), 7,07 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,85 - 4,14 (m, 6H), 3,67 - 3,83 (m, 4H), 2,87 - 3,06 (m, 3H), 1,76 - 1,99 (m, 5H), 1,62 - 1,75 (m, 3H). LC-MS: m/z 406,9 (M + H)⁺.

8-ciclopentil-6-((3S,5R)-4-(furan-2-carbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo

(Compuesto 126).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,52 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,87 (br. s., 2H), 4,74 (s, 2H), 4,28 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,22 (dd, J = 12,9, 4,4 Hz, 2H), 2,91 - 3,03 (m, 3H), 1,80 - 1,96 (m, 5H), 1,56 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,33 (br. s., 3H). LC-MS: m/z 435,1 (M + H)⁺.

5 (R)-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 140).

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,71 - 7,80 (m, 1H), 7,47 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,54 - 6,67 (m, 1H), 4,72 (s, 3H), 4,14 - 4,42 (m, 3H), 3,89 - 4,01 (m, 2H), 3,50 (br. s., 1H), 3,27 (dd, J = 12,9, 3,4 Hz, 1H), 3,10 (td, J = 12,5, 3,5 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,83 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,15 - 1,24 (m, 6H). LC-MS: m/z 395,0 (M + H)⁺.

8-isopropil-6-(4-(2-metilfuran-3-carbonil)-2-fenilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 177).

15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,38 (br. s., 1H), 7,22 - 7,33 (m, 5H), 7,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,26 (br. s., 1H), 4,58 - 4,76 (m, 2H), 4,15 (br. s., 1H), 3,86 - 4,05 (m, 3H), 3,78 (br. s., 3H), 3,47 - 3,61 (m, 1H), 2,88 - 3,03 (m, 2H), 2,62 - 2,77 (m, 1H), 2,30 - 2,43 (m, 3H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,85 (br. s., 3H). LC-MS: m/z 471,1 (M + H)⁺.

6-(4-(1H-indol-3-carbonil)piperazin-1-il)-8-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 104).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,18 (br. s., 1H), 7,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,36 - 7,50 (m, 2H), 7,14 - 7,34 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,83 - 4,01 (m, 6H), 3,73 (br. s., 4H), 2,96 (br. s., 2H), 2,75 - 2,89 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 430,4 (M + H)⁺.

20 6-(4-(furan-2-carbonil)-2-fenilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 111).

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,51 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,37 (br. s., 2H), 7,25 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,13 - 7,20 (m, 1H), 7,06 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 5,20 (br. s., 1H), 4,55 - 4,74 (m, 2H), 4,31 (br. s., 2H), 3,78 - 4,08 (m, 5H), 3,61 (br. s., 1H), 2,89 - 3,01 (m, 2H), 2,57 - 2,77 (m, 1H), 1,09 - 1,19 (m, 3H), 0,81 (d, J = 6,3 Hz, 3H). LC-MS: m/z 456,9 (M + H)⁺.

6-(4-(3,4-diclorobenzoil)piperazin-1-il)-8-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 105).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,48 - 7,63 (m, 2H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,96 (t, J = 5,8 Hz, 4H), 3,62 - 3,74 (m, 6H), 2,96 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,83 (dt, J = 13,4, 6,5 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 459,1 (M + H)⁺.

30 6-(4-(2,4-diclorobenzoil)piperazin-1-il)-8-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 106).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,38 (m, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,99 - 4,09 (m, 1H), 3,86 - 3,98 (m, 3H), 3,70 - 3,81 (m, 2H), 3,56 - 3,70 (m, 2H), 3,43 - 3,52 (m, 1H), 3,33 - 3,42 (m, 1H), 2,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,83 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 459,1 (M + H)⁺.

35 6-(4-(furan-2-carbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 114).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,50 (s, 1H), 7,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,50 (br. s., 1H), 4,65 - 4,95 (m, 4H), 4,29 (br. s., 1H), 4,17 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,59 (dd, J = 13,6, 3,3 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,81 (dt, J = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 1,43 (br. s., 3H), 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 408,9 (M + H)⁺.

40 (R)-6-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 139).

45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,52 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,88 (br. s., 1H), 4,72 (s, 2H), 4,49 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,14 - 4,24 (m, 1H), 3,92 - 4,03 (m, 2H), 3,55 (br. s., 1H), 3,35 (dd, J = 13,1, 3,8 Hz, 1H), 3,19 (td, J = 12,4, 3,5 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,72 - 2,88 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,15 - 1,25 (m, 6H). LC-MS: m/z 395,0 (M + H)⁺.

- 8-isopropil-6-(4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 113).
- 5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,25 - 7,34 (m, 1H), 6,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,80 (br. s., 4H), 3,68 (br. s., 4H), 2,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,82 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,16 - 1,25 (m, 6H). LC-MS: m/z 394,9 (M + H)⁺.
- 6-(4-(furan-2-carbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-8-p-tolilisoctroman-5-carbonitrilo (Compuesto 112).
- 10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,52 - 7,58 (m, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 2H), 7,24 - 7,35 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 3,5, 0,8 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,88 (br. s., 2H), 4,70 (s, 2H), 4,31 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,25 (dd, J = 12,9, 4,1 Hz, 2H), 3,07 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 6H). LC-MS: m/z 456,9 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 270).
- 15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,77 - 4,89 (m, 2H), 4,65 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,40 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,27 - 4,36 (m, 1H), 4,07 - 4,26 (m, 1H), 3,64 - 3,87 (m, 2,5H), 3,39 - 3,58 (m, 1H), 3,36 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 2,90 - 3,09 (m, 2,5H), 2,76 (s, 2H), 2,52 - 2,74 (m, 2H), 2,19 - 2,30 (m, 0,5H), 2,10 (dt, J = 10,4, 6,7 Hz, 0,5H), 1,67 - 1,74 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,05 - 1,17 (m, 2H), 0,97 - 1,04 (m, 5H), 0,84 - 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 441,2 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(3-etil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 297).
- 20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,83 (s, 2H), 4,69 (br. s., 0,5H), 4,58 (d, J = 12,8 Hz, 0,5H), 4,05 - 4,22 (m, 2H), 3,90 (br. s., 0,5H), 3,67 - 3,81 (m, 2,5H), 3,42 - 3,54 (m, 0,5H), 3,36 (s, 3H), 2,88 - 3,18 (m, 2,5H), 2,76 (s, 2H), 2,51 - 2,74 (m, 2H), 1,66 - 1,80 (m, 3H), 1,31 (d, J = 1,5 Hz, 6H), 1,09 - 1,17 (m, 2H), 0,99 - 1,04 (m, 2H), 0,90 (dt, J = 18,1, 7,5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 427,0 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(3-(metiltio)propanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 269).
- 25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,89 (m, 2H), 4,64 (d, J = 9,2 Hz, 0,5H), 4,39 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,32 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,10 - 4,24 (m, 1H), 3,74 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,39 - 3,54 (m, 1H), 2,90 - 3,08 (m, 2,5H), 2,80 - 2,89 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,59 - 2,72 (m, 2H), 2,20 - 2,33 (m, 0,5H), 2,04 - 2,13 (m, 0,5H), 1,67 - 1,75 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,05 - 1,19 (m, 2H), 0,96 - 1,05 (m, 5H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 457,2 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(4-(2-ciclopropilacetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 382).
- 30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,89 (m, 2H), 4,66-4,68 (m, 0,5H), 4,32-4,43 (m, 1,5H), 4,18 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 3,38 - 3,51 (m, 1H), 2,89 - 3,12 (m, 2,5H), 2,76 (s, 2H), 2,10 - 2,43 (m, 3H), 1,64 - 1,75 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,06 - 1,18 (m, 3H), 0,96 - 1,05 (m, 5H), 0,79 - 0,91 (m, 3H), 0,59 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 0,13 - 0,29 (m, 2H). LC-MS: m/z 437,3 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(3-etil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 237).
- 35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,32 - 6,40 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,85 - 4,82 (m, 4H), 3,34 (br. s., 1H), 3,13 (dd, J = 13,2, 3,6 Hz, 1H), 2,90 - 3,04 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,37 - 2,40 (m, 3H), 1,83 - 1,96 (m, 1H), 1,66 - 1,79 (m, 2H), 1,29 - 1,35 (m, 6H), 1,08 - 1,15 (m, 2H), 0,98 - 1,04 (m, 2H), 0,84 - 0,94 (m, 3H). LC-MS: m/z 449,1 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(3-etil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 236).
- 40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,20 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 6,87 - 6,99 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,69 (br. s., 0,5H), 4,46 - 4,64 (m, 0,5H), 4,01 - 4,17 (m, 2H), 3,87 - 3,94 (m, 1H), 3,77 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,39 - 3,56 (m, 1H), 3,01 - 3,14 (m, 1H), 2,81 - 3,01 (m, 2H), 2,72 - 2,79 (m, 2H), 1,66 - 1,84 (m, 3H), 1,30 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,10 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 0,98 - 1,05 (m, 2H), 0,82 - 0,94 (m, 3H). LC-MS: m/z 465,1 (M + H)⁺.
- 45

- (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 194).
- 5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,16 - 7,26 (m, 1H), 6,85 - 6,99 (m, 2H), 4,75 - 4,88 (m, 2H), 4,64 - 4,65 (m, 0,5H), 4,40 (d, J = 10,5 Hz, 0,51H), 4,24 - 4,33 (m, 1H), 4,08 - 4,18 (m, 1H), 3,79 - 4,05 (m, 3H), 3,32 - 3,50 (m, 1H), 2,92 - 3,04 (m, 1H), 2,78 - 2,90 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,06 - 2,275 (m, 1H), 1,62 - 1,71 (m, 1H), 1,31 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 0,93 - 1,19 (m, 7H), 0,76-0,90 (m, 3H). LC-MS: m/z 479,1 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 181).
- 10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,24 - 7,34 (m, 1H), 6,35 (br. s., 1H), 4,78 - 4,92 (m, 2H), 4,13-4,56 (m, 3H), 3,87 (d, J = 12,3 Hz, 0,5H), 3,46-3,54 (m, 1H), 2,92 - 3,16 (m, 2,5H), 2,78 (s, 2H), 2,35 - 2,48 (m, 3H), 2,18 - 2,32 (m, 1H), 1,69 - 1,77 (m, 1H), 1,33 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,00-1,21 (m, 6H), 0,79 - 0,98 (m, 4H). LC-MS: m/z 463,1 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(3-etil-4-(furan-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 235).
- 15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,65 - 7,76 (m, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 1H), 6,46 - 6,60 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,98 - 4,52 (m, 4H), 3,98 (br. s., 1H), 3,40 (br. s., 1H), 3,13 (dd, J = 13,1, 3,8 Hz, 1H), 2,92 - 3,05 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 1,66 - 1,96 (m, 3H), 1,29 - 1,38 (m, 6H), 1,08 - 1,15 (m, 2H), 0,98 - 1,04 (m, 2H), 0,85 - 0,96 (m, 3H). LC-MS: m/z 435,2 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(piridin-3-il)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 265).
- 20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,46 - 8,57 (m, 2H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,63 - 4,65 (m, 0,5H), 4,40 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,23 - 4,34 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 1H), 3,72 - 3,80 (m, 2,5H), 3,39 - 3,55 (m, 1H), 2,92 - 3,04 (m, 1H), 2,79 - 2,91 (m, 1,5H), 2,75 (s, 2H), 2,07 - 2,30 (m, 1H), 1,66 - 1,73 (m, 1H), 1,29 - 1,33 (m, 6H), 0,96 - 1,16 (m, 7H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 0,79 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 474,2 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)isochroman-5-carbonitrilo (Compuesto 230).
- 25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,27 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,52 - 5,22 (m, 3H), 3,98 - 4,28 (m, 3H), 3,41 (br. s., 1H), 3,15 (dd, J = 12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,97 (td, J = 12,5, 3,5 Hz, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,35 - 2,45 (m, 3H), 1,66 - 1,75 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,09 - 1,15 (m, 2H), 0,98 - 1,04 (m, 2H). LC-MS: m/z 435,1 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)isochroman-5-carbonitrilo (Compuesto 231).
- 30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,16 - 7,24 (m, 1 H), 6,85 - 6,99 (m, 2 H), 4,89 (br. s., 0,5 H), 4,82 (s, 2 H), 4,51 - 4,54 (m, 0,5 H), 4,10 - 4,22 (m, 0,5 H), 3,97 - 4,12 (m, 2 H), 3,88 - 3,97 (m, 2 H), 3,74 (d, J=13,3 Hz, 0,5 H), 3,52 (t, J=11,9 Hz, 0,5 H), 2,99 - 3,22 (m, 1,5 H), 2,82 - 2,96 (m, 1 H), 2,76 (s, 2 H), 1,68 - 1,75 (m, 1 H), 1,26 - 1,36 (m, 9 H), 1,07 - 1,15 (m, 2 H), 0,95-1,04 (m, 2 H). LC-MS: m/z 451,1 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(3-fenoxipropanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 366).
- 40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,25 - 7,32 (m, 2H), 6,84 - 7,02 (m, 3H), 4,76 - 4,89 (m, 2H), 4,67 (d, J = 10,5 Hz, 0,5H), 4,42 (d, J = 10,5 Hz, 0,5H), 4,29 - 4,38 (m, 3H), 4,10 - 4,25 (m, 1H), 3,87 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,59 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 3,48 (td, J = 12,8, 3,0 Hz, 0,5H), 2,84-3,10 (m, 4,5H), 2,71 - 2,79 (m, 2H), 2,29 (dt, J = 10,3, 6,7 Hz, 0,5H), 2,05 - 2,18 (m, 0,5H), 1,67 - 1,76 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,07 - 1,18 (m, 2H), 0,96 - 1,05 (m, 5H), 0,89 - 0,96 (m, 1,5H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 503,2 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(piridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 211).
- 45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,46 - 8,62 (m, 1H), 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 6,9, 4,4 Hz, 1H), 4,76 - 4,92 (m, 2H), 4,61 - 4,64 (m, 0,5H), 4,37 (d, J = 10,5 Hz, 0,5H), 4,24 - 4,34 (m, 1H), 4,02 - 4,19 (m, 2H), 3,99 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,79 - 3,95 (m, 1H), 3,31 - 3,43 (m, 0,5H), 2,87 - 3,02 (m, 1,5H), 2,82 (dd, J = 12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,72 - 2,78 (m, 2H), 1,99-2,27 (m, 2H), 1,64 - 1,75 (m, 1H), 1,31 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 0,95 - 1,18 (m, 7H), 0,79 (dd, J = 12,8, 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 474,3 (M + H)⁺.

- (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(oxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 209).
- 5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,23 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,76 - 4,96 (m, 3H), 4,61-4,64 (m, 0,5H), 4,36 - 4,51 (m, 1,5H), 4,15 - 4,32 (m, 1H), 3,44 - 3,60 (m, 0,5H), 3,02 - 3,20 (m, 2,5H), 2,77 (s, 2H), 2,19 - 2,34 (m, 1H), 1,66 - 1,74 (m, 1H), 1,29 - 1,35 (m, 6H), 0,82 - 1,18 (m, 10H). LC-MS: m/z 450,2 (M + H)⁺.
- (S)-8-ciclopropil-6-(4-(furan-2-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 273).
- 10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,27 (br. s., 1H), 7,23 - 7,26 (m, 1H), 6,99 (br. s., 1H), 6,41 - 6,49 (m, 1H), 5,87 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 4,76 - 4,88 (m, 2H), 4,59 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 13,8, 4,5 Hz, 1H), 3,60 (br. s., 1H), 3,42 - 3,52 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,67 - 1,75 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 1,06 - 1,20 (m, 2H), 1,02 (dd, J = 8,0, 3,5 Hz, 2H). LC-MS: m/z 483,1 (M + H)⁺.
- 8-ciclopropil-6-((3R)-3-isopropil-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 266).
- 15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,78 - 4,90 (m, 2H), 4,28 - 4,46 (m, 1,5H), 4,12 - 4,24 (m, 1H), 3,81 - 4,09 (m, 4,5H), 3,40 - 3,60 (m, 1H), 3,24 - 3,36 (m, 1H), 2,92 - 3,07 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,22 - 2,34 (m, 1H), 1,98 - 2,21 (m, 3H), 1,69 - 1,76 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 0,95-1,19 (m, 6H), 0,77 - 0,92 (m, 4H). LC-MS: m/z 453,3 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(tiofeno-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 255).
- 20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,45 - 7,60 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 5,0, 3,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 1H), 4,77 - 4,90 (m, 2H), 4,10 - 4,55 (m, 3H), 3,85 (d, J = 10,8 Hz, 0,5H), 3,50 (br. s., 1H), 3,07 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,87 - 3,03 (m, 0,5H), 2,76 (s, 2H), 2,20 - 2,33 (m, 1H), 1,65 - 1,77 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 0,93 - 1,18 (m, 8H), 0,78 - 0,93 (m, 2H). LC-MS: m/z 465,2 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(3-etil-4-(tiofeno-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 292).
- 25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,47 - 7,53 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 4,9, 2,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 5,0, 1,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,16 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 3,42 (br. s., 1H), 3,14 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,92 - 3,05 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 1,64 - 2,02 (m, 4H), 1,29 - 1,35 (m, 6H), 1,07 - 1,15 (m, 2H), 0,98 - 1,05 (m, 2H), 0,77 - 0,98 (m, 3H). LC-MS: m/z 451,1 (M + H)⁺.
- 4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-1-(furan-3-carbonil)piperazina-2-carboxilato de metilo (Compuesto 387).
- 30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,79 (br. s., 1H), 7,46 (s, 1H), 6,63 (br. s., 1H), 5,39 (br. s., 1H), 4,83 (s, 2H), 4,66 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,01 - 4,21 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,28 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,03 (td, J = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 2,77 (s, 2H), 1,63 - 1,80 (m, 1H), 1,29 - 1,39 (m, 6H), 1,14 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 2H), 1,03 (dt, J = 5,1, 2,7 Hz, 2H). LC-MS: m/z 465,2 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(2-metoxifenil)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 208).
- 35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,18 - 7,27 (m, 2H), 6,79 - 6,96 (m, 2H), 4,76 - 4,88 (m, 2H), 4,64 - 4,66 (m, 0,5H), 4,41 (d, J = 10,5 Hz, 0,5H), 4,20 - 4,34 (m, 1H), 4,03 - 4,17 (m, 1H), 3,81 - 3,91 (m, 3,5H), 3,71 - 3,81 (m, 1,5H), 3,51 - 3,71 (m, 1H), 3,29 - 3,42 (m, 0,5H), 2,89 - 3,01 (m, 1,5H), 2,71 - 2,84 (m, 3H), 2,06 - 2,25 (m, 1H), 1,66 - 1,71 (m, 1H), 1,30 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 0,95 - 1,18 (m, 7H), 0,84 (dd, J = 16,6, 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 503,2 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(4-(furan-2-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 272).
- 40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,45 - 7,51 (m, 1H), 7,37 - 7,44 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,20 - 7,27 (m, 2H), 6,99 (br. s., 1H), 6,46 (br. s., 1H), 5,87 (br. s., 1H), 4,75 - 4,89 (m, 2H), 4,60 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 13,8, 4,3 Hz, 1H), 3,60 (br. s., 1H), 3,38 - 3,52 (m, 1H), 2,70 - 2,81 (m, 2H), 1,68 - 1,73 (m, 1H), 1,29 - 1,33 (m, 6H), 1,07 - 1,19 (m, 2H), 1,02 (dd, J = 7,9, 3,4 Hz, 2H). LC-MS: m/z 483,1 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(3-etil-4-(2-(piridin-3-il)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 294).

- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,46 - 8,61 (m, 2H), 7,62 - 7,73 (m, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,70 (d, J = 11,8 Hz, 0,5H), 4,58 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 4,01 - 4,21 (m, 2H), 3,68-3,88 (m, 3H), 3,38 - 3,59 (m, 0,5H), 2,81 - 3,11 (m, 2,5H), 2,76 (s, 2H), 1,66 - 1,92 (m, 3H), 1,29 - 1,35 (m, 6H), 1,06 - 1,16 (m, 2H), 0,97 - 1,05 (m, 2H), 0,80 - 0,97 (m, 3H). LC-MS: m/z 460,1 (M + H)⁺.
- 5 (R)-8-ciclopropil-6-(3-etil-4-(oxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 291).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,24 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 5,13 (br. s., 0,5H), 4,80 - 4,98 (m, 3H), 4,49 - 4,69 (m, 0,5H), 4,20 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,49 - 3,56 (m, 0,5H), 3,22 (dd, J = 13,3, 3,8 Hz, 1,5H), 2,99 - 3,12 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 1,60 - 1,87 (m, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,10 - 1,17 (m, 2H), 0,99 - 1,05 (m, 2H), 0,80 - 0,98 (m, 3H). LC-MS: m/z 436,1 (M + H)⁺.
- 10 (R)-8-ciclopropil-6-(3-etil-4-(2-(3-metoxifenil)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 296).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,22 - 7,28 (m, 1H), 6,78 - 6,89 (m, 3H), 4,83 (s, 2H), 4,73 (br. s., 0,5H), 4,60 - 4,63 (m, 0,5H), 3,96 - 4,16 (m, 2H), 3,87 (br. s., 0,5H), 3,81 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,68 - 3,75 (m, 1H), 3,31 - 3,46 (m, 0,5H), 2,97 - 3,15 (m, 1H), 2,79 - 2,95 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 1,66 - 1,81 (m, 3H), 1,28 - 1,36 (m, 6H), 1,11 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 0,96 - 1,04 (m, 2H), 0,88 (td, J = 7,3, 3,1 Hz, 3H). LC-MS: m/z 489,2 (M + H)⁺.
- 15 (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(3-metoxifenil)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 254).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,18 - 7,28 (m, 1H), 6,71 - 6,88 (m, 3H), 4,73 - 4,89 (m, 2H), 4,41 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,40 - 4,42 (m, 0,5H), 4,02 - 4,30 (m, 2H), 3,69 - 3,87 (m, 6H), 3,48 - 3,51 (m, 0,5H), 3,33 (t, J = 11,7 Hz, 0,5H), 2,88 - 3,00 (m, 1H), 2,64 - 2,81 (m, 3H), 2,04 - 2,22 (m, 1H), 1,64 - 1,75 (m, 1H), 1,30 (d, J = 3,5 Hz, 6H), 0,94 - 1,16 (m, 7H), 0,75 - 0,88 (m, 3H). LC-MS: m/z 503,2 (M + H)⁺.
- 20 (R)-8-ciclopropil-6-(3-etil-4-(2-(2-metoxifenil)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 295).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,20 - 7,26 (m, 2H), 6,81 - 6,96 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,71 (br. s., 0,5H), 4,60 (d, J = 13,1 Hz, 0,5H), 3,97 - 4,18 (m, 2H), 3,81 - 3,92 (m, 4H), 3,69 - 3,79 (m, 2H), 3,33 - 3,47 (m, 0,5H), 2,97 - 3,12 (m, 1H), 2,79 - 2,96 (m, 1,5H), 2,71 - 2,78 (m, 2H), 1,63 - 1,81 (m, 3H), 1,30 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 1,06 - 1,14 (m, 2H), 0,96 - 1,03 (m, 2H), 0,83 - 0,92 (m, 3H). LC-MS: m/z 489,2 (M + H)⁺.
- 25 (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(4-metiloxazol-5-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 210).
- 30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,84 (s, 1H), 4,77 - 4,89 (m, 2H), 4,14 - 4,45 (m, 3H), 3,99 (d, J = 12,5 Hz, 0,5H), 3,43 - 3,77 (m, 1H), 2,99 - 3,22 (m, 2,5H), 2,77 (s, 2H), 2,37 - 2,47 (m, 3H), 2,20 - 2,31 (m, 1H), 1,66 - 1,75 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 0,96 - 1,18 (m, 7H), 0,77-0,96 (m, 3H). LC-MS: m/z 464,1 (M + H)⁺.
- 4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-1-(3-metoxipropanoil)-piperazina-2-carboxilato de metilo (Compuesto 388).
- 35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,16 - 5,35 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,62 (dt, J = 13,6, 2,0 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 12,7, 2,1 Hz, 1H), 3,71 - 3,91 (m, 3H), 3,61 - 3,70 (m, 2H), 3,34 - 3,41 (m, 3H), 3,27 (br. s., 1H), 3,21 (dd, J = 13,4, 4,4 Hz, 1H), 3,04 (td, J = 12,0, 3,5 Hz, 1H), 2,72 - 2,79 (m, 3H), 2,60 - 2,71 (m, 1H), 1,57 - 1,78 (m, 1H), 1,27 - 1,39 (m, 6H), 1,10 - 1,18 (m, 2H), 0,96-1,10 (m, 2H). LC-MS: m/z 457,3 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 164).
- 40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,71 - 7,80 (m, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 1H), 6,59 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,69 (br. s., 1H), 4,30 (br. s., 1H), 4,00 - 4,17 (m, 2H), 3,47 (br. s., 1H), 3,18 (dd, J = 13,1, 3,5 Hz, 1H), 3,01 (td, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 2,79 (s, 2H), 1,69 - 1,77 (m, 1H), 1,40 - 1,50 (m, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,08 - 1,19 (m, 2H), 0,98 - 1,07 (m, 2H). LC-MS: m/z 421,2 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(3-etil-4-(2-(piridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 290).
- 45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,44 - 8,63 (m, 1H), 7,67 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,68 (br. s., 0,5H), 4,57 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 3,85 - 4,18 (m, 5H), 3,32 - 3,52 (m, 0,5H), 2,95 - 3,09 (m, 1H), 2,78 - 2,93 (m, 1,5H), 2,75 (s, 2H), 1,62 - 1,82 (m, 3H), 1,28 - 1,34 (m, 6H), 1,05 - 1,13 (m, 2H), 0,94 -

1,03 (m, 2H), 0,81-0,92 (m, 3H). LC-MS: m/z 460,1 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(1-metilciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 377).

5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,83 (s, 2H), 4,17 - 4,41 (m, 4H), 3,38 - 3,51 (m, 1H), 2,87-3,06 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,13 (dt, J = 10,5, 6,5 Hz, 1H), 1,65 - 1,74 (m, 1H), 1,28 - 1,39 (m, 9H), 1,06 - 1,19 (m, 2H), 0,96 - 1,06 (m, 6H), 0,84 - 0,94 (m, 2H), 0,79 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 0,54 - 0,68 (m, 2H). LC-MS: m/z 481,2 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-nicotinoilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 271).

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,71 (br. s., 2H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,51 (m, 1H), 4,77 - 4,92 (m, 2H), 4,07 - 4,65 (m, 3H), 3,55 - 3,67 (m, 1H), 2,95 - 3,34 (m, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,21 - 2,38 (m, 1H), 1,65 - 1,76 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 0,95 - 1,16 (m, 8H), 0,80 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 460,2 (M + H)⁺.

8-ciclopropil-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 156).

15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,63 (br. s., 1H), 7,34 - 7,45 (m, 5H), 7,29 - 7,32 (m, 1H), 6,53 (br. s., 1H), 4,74 - 4,90 (m, 2H), 4,46 (br. s., 2H), 4,18 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,58 (br. s., 1H), 3,43 (br. s., 1H), 2,76 (s, 2H), 1,70 - 1,72 (m, 1H), 1,33 (d, J = 3,5 Hz, 6H), 1,15 (dd, J = 7,8, 4,5 Hz, 1H), 1,03 (d, J = 7,8 Hz, 3H), LCMS: m/z 483,3 (M + H)⁺.

8-ciclopropil-6-((3S,5R)-4-(3-metoxipropanoil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 356).

20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,84 (s, 2H), 4,78 (br. s., 1H), 4,13 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 3,75 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,33 - 3,43 (m, 3H), 3,01 (br. s., 2H), 2,78 (s, 2H), 2,49 - 2,74 (m, 2H), 1,67-1,82 (m, 1H), 1,36 - 1,52 (m, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,09 - 1,18 (m, 2H), 0,99 - 1,05 (m, 2H). LC-MS: m/z 427,2 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclopropil-6-(4-(2-(2-fluorofenil)acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 228).

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 6,99 - 7,15 (m, 2H), 4,75 - 4,88 (m, 2H), 4,64 (d, J = 10,5 Hz, 0,5H), 4,40 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,22 - 4,34 (m, 1H), 4,06 - 4,21 (m, 1H), 3,71 - 3,80 (m, 2H), 3,50 - 3,54 (m, 0,5H), 3,32 - 3,46 (m, 1,5H), 2,93 - 3,01 (m, 1H), 2,81 - 2,89 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,24 (dt, J = 9,7, 6,6 Hz, 0,5H), 2,10 (dt, J = 10,4, 6,7 Hz, 0,5H), 1,66 - 1,72 (m, 1H), 1,31 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 1,06 - 1,19 (m, 2H), 0,94 - 1,05 (m, 5H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 491,3 (M + H)⁺.

8-ciclopropil-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 136).

30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,75 (s, 1H), 7,42 - 7,53 (m, 1H), 6,59 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,68 (br. s., 1H), 4,28 (br. s., 1H), 4,01 - 4,16 (m, 2H), 3,46 (br. s., 1H), 3,18 (dd, J = 12,9, 3,4 Hz, 1H), 3,01 (td, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 2,79 (s, 2H), 1,68 - 1,80 (m, 1H), 1,39 - 1,49 (m, 3H), 1,33 (s, 6H), 1,09 - 1,18 (m, 2H), 0,99 - 1,07 (m, 2H). LC-MS: m/z 421,1 (M + H)⁺.

(R)-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-8-(1-metilciclopropil)isochroman-5-carbonitrilo (Compuesto 386).

35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,71 (br. s., 1H), 7,45 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,40 - 6,64 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,53-4,56 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,00 - 3,24 (m, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,26 - 1,36 (m, 9H), 1,04 - 1,16 (m, 2H), 0,79 - 0,98 (m, 6H), 0,63 - 0,79 (m, 2H). LC-MS: m/z 463,2 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclopropil-6-(4-(furan-2-carbonil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 192).

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,50 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,02 (br. s., 1H), 6,50 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 4,77 - 4,89 (m, 2H), 4,20 - 4,54 (m, 4H), 3,58 (br. s., 1H), 3,00 - 3,21 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,18 - 2,34 (m, 1H), 1,65 - 1,76 (m, 1H), 1,32 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 0,92 - 1,19 (m, 8H), 0,79 - 0,92 (m, 2H). LC-MS: m/z 449,2 (M + H)⁺.

(R)-6-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-8-(1-metilciclopropil)isochroman-5-carbonitrilo (Compuesto 385).

- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,87 (s, 2H), 4,55 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 4,28 (dd, J = 12,9, 1,9 Hz, 1H), 3,64 - 3,91 (m, 3H), 3,39 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 2,88 - 3,18 (m, 3H), 2,79 (s, 2H), 2,47-2,76 (m, 1H), 1,28 - 1,37 (m, 6H), 1,07 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,86 - 0,92 (m, 3H), 0,78 - 0,86 (m, 2H), 0,65 - 0,76 (m, 2H). LC-MS: m/z 455,2 (M + H)⁺.
- 5 8-ciclopropil-6-((2S,5R)-2,5-dimetil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 309).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,21 (br. s., 1H), 6,90 - 6,96 (m, 2H), 4,90 (br. s., 0,5H), 4,81 (br. s., 2H), 4,59 (br. s., 1H), 4,34 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 4,20 (br. s., 0,5H), 3,81 - 4,07 (m, 3H), 3,64 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,33 - 3,58 (m, 1H), 3,21 (d, J = 11,3 Hz, 0,5H), 2,75 (br. s., 2H), 1,69 (br. s., 1H), 1,25 - 1,43 (m, 8H), 0,99 - 1,17 (m, 8H). LC-MS: m/z 465,0 (M + H)⁺.
- 10 (S)-8-ciclopropil-6-(3-isobutil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 389).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,87 (br. s., 0,5H), 4,83 (s, 2H), 4,55 - 4,58 (m, 0,5H), 3,98-4,18 (m, 2,5H), 3,65 - 3,81 (m, 2,5H), 3,42 - 3,57 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,90 - 3,20 (m, 2,5H), 2,73 - 2,81 (m, 2H), 2,49 - 2,73 (m, 2H), 1,47 - 1,74 (m, 4H), 1,31 (s, 6H), 1,07 - 1,16 (m, 2H), 0,99 - 1,04 (m, 2H), 0,89 - 0,97 (m, 6H). LC-MS: m/z 455,4 (M + H)⁺.
- 15 (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 305).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,78 - 4,88 (m, 2H), 4,62 - 4,64 (m, 0,5H), 4,30 - 4,47 (m, 1,5H), 4,13 - 4,26 (m, 1H), 3,96 - 4,09 (m, 2H), 3,79 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 3,39 - 3,55 (m, 3H), 2,88-3,08 (m, 2,5H), 2,71 - 2,82 (m, 3H), 2,08 - 2,34 (m, 2H), 1,77 - 2,06 (m, 2H), 1,67 - 1,74 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,07 - 1,18 (m, 2H), 0,97 - 1,05 (m, 5H), 0,84 - 0,90 (m, 1,5H), 0,79 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 467,1 (M + H)⁺.
- 20 (R)-8-ciclopropil-6-(3-etil-4-(tiazole-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 293).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,44 - 4,83 (m, 4H), 4,09 - 4,24 (m, 2H), 3,54 - 3,56 (m, 0,5H), 3,25 (dd, J = 13,2, 3,6 Hz, 1,5H), 3,09 (td, J = 12,4, 3,3 Hz, 1H), 2,77 (s, 2H), 1,89 - 2,05 (m, 1H), 1,65 - 1,75 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,08 - 1,18 (m, 2H), 0,95 - 1,04 (m, 4H), 0,79 (br. s., 1H). LC-MS: m/z 452,1 (M + H)⁺.
- 25 (R)-8-ciclopropil-6-(4-(2,5-dimetiljuran-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 244).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,88 - 5,96 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,65 (br. s., 1H), 3,99 - 4,29 (m, 3H), 3,39 (br. s., 1H), 3,14 (dd, J = 12,9, 3,4 Hz, 1H), 2,96 (td, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,31 - 2,37 (m, 3H), 2,22 - 2,28 (m, 3H), 1,64 - 1,75 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,09 - 1,16 (m, 2H), 0,97 - 1,04 (m, 2H). LC-MS: m/z 449,1 (M + H)⁺.
- 30 (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(3-metilfuran-2-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 193).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,34 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,30 - 6,37 (m, 1H), 4,75 - 4,92 (m, 2H), 3,40 - 4,42 (m, 5H), 3,00 - 3,21 (m, 2H), 2,69 - 2,82 (m, 2H), 2,17 - 2,33 (m, 4H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,32 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 0,72 - 1,19 (m, 10H). LC-MS: m/z 463,2 (M + H)⁺.
- 35 (S)-8-ciclopropil-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 275).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,57 - 7,69 (m, 1H), 7,32 - 7,42 (m, 5H), 7,27 - 7,31 (m, 1H), 6,51 (br. s., 1H), 5,67 (br. s., 1H), 4,73 - 4,88 (m, 2H), 4,43 (br. s., 2H), 4,16 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,50 - 3,63 (m, 1H), 3,40 (br. s., 1H), 2,68 - 2,81 (m, 2H), 1,66 - 1,74 (m, 1H), 1,30 (d, J = 3,8 Hz, 6H), 1,03 - 1,17 (m, 2H), 1,01 (m, 2H). LC-MS: m/z 483,1 (M + H)⁺.
- 40 8-ciclopropil-6-(3,3-dimetil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 321).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,79 - 3,84 (m, 2H), 3,74 - 3,79 (m, 4H), 2,70 - 2,82 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,70 (td, J = 8,2, 4,0 Hz, 1H), 1,60 (s, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,12 (dt, J = 7,3, 3,7 Hz, 2H), 0,97 - 1,03 (m, 2H). LC-MS: m/z 449,0 (M + H)⁺.
- 45

(R)-8-ciclopropil-6-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 167).

5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,51 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 3,4, 1,9 Hz, 1H), 4,84 (s, 3H), 4,46 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,00 - 4,22 (m, 2H), 3,50 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 13,1,3,5 Hz, 1H), 3,09 (td, J = 12,4, 3,5 Hz, 1H), 2,78 (s, 2H), 1,67 - 1,77 (m, 1H), 1,41 - 1,50 (m, 3H), 1,26 - 1,38 (m, 6H), 1,13 (dd, J = 6,3, 4,3 Hz, 2H), 0,97 - 1,06 (m, 2H). LC-MS: m/z 421,3 (M + H)⁺.

8-ciclopropil-6-(4-(furan-2-carbonil)-3,3-dimetilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 319).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,45 - 7,53 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 3,4, 0,6 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,95 - 4,04 (m, 2H), 3,87 - 3,95 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,68 - 1,76 (m, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,09 - 1,15 (m, 2H), 0,97 - 1,03 (m, 2H). LC-MS: m/z 435,0 (M + H)⁺.

10 8-ciclopropil-6-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 135).

15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,52 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,85 (s, 3H), 4,48 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,08 (dt, J = 13,1, 2,0 Hz, 1H), 3,53 (br. s., 1H), 3,26 (dd, J = 12,9, 3,6 Hz, 1H), 3,10 (td, J = 12,4, 3,5 Hz, 1H), 2,79 (s, 2H), 1,70 - 1,77 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,34 (s, 6H), 1,11 - 1,18 (m, 2H), 0,97 - 1,07 (m, 2H). LC-MS: m/z 421,1 (M + H)⁺.

4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-1-(furan-3-carbonil)piperazina-2-carboxilato de etilo (Compuesto 259).

20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,80 (br. s., 1H), 7,37 - 7,51 (m, 1H), 6,64 (br. s., 1H), 5,38 (br. s., 1H), 4,78 - 4,89 (m, 2H), 4,69 (br. s., 1H), 4,00 - 4,27 (m, 4H), 3,29 (br. s., 1H), 3,03 (td, J = 12,2, 3,4 Hz, 1H), 2,68 - 2,86 (m, 2H), 1,64 - 1,79 (m, 1H), 1,18 - 1,35 (m, 9H), 1,14 (br. s., 2H), 0,94 - 1,08 (m, 2H). LC-MS: m/z 479,1 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclopropil-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 274).

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,54 - 7,72 (m, 1H), 7,33-7,44 (m, 5H), 7,27-7,29(m,1H), 6,51 (br. s., 1H), 5,67 (br. s., 1H), 4,74 - 4,87 (m, 2H), 4,43 (br. s., 2H), 4,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,72 - 3,87 (m, 1H), 3,50 - 3,64 (m, 1H), 3,33 - 3,46 (m, 1H), 2,68 - 2,79 (m, 2H), 1,68 - 1,75 (m, 1H), 1,30 (d, J = 3,5 Hz, 6H), 1,03 - 1,17 (m, 2H), 0,98 - 1,02 (m, 2H). LC-MS: m/z 483,1 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-metilindolizine-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 229).

30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,39 (br. s., 1H), 7,58 (br. s., 1H), 7,27 - 7,40 (m, 1H), 6,88 (br. s., 1H), 4,77 - 4,89 (m, 2H), 4,10 - 4,55 (m, 3H), 3,52 - 3,85 (m, 1H), 3,21 (br. s., 2H), 2,77 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,21 - 2,35 (m, 2H), 1,67 - 1,78 (m, 1H), 1,29 - 1,38 (m, 6H), 0,67 - 1,20 (m, 10H). LC-MS: m/z 513,3 (M + H)⁺.

8-ciclopropil-6-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 142).

35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,45 - 7,55 (m, 1H), 7,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,95 (br. s., 4H), 3,60 - 3,70 (m, 4H), 2,79 (s, 2H), 1,68 - 1,77 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,14 (quin, J = 3,7 Hz, 2H), 0,98 - 1,06 (m, 2H). LC-MS: m/z 407,2 (M + H)⁺.

8-ciclopropil-6-((2S,5R)-4-(3-metoxipropanoil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 310).

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,85 - 4,96 (m, 0,5H), 4,82 (s, 2H), 4,53 - 4,65 (m, 1H), 4,32 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 4,18 (br. s., 0,5H), 3,88 - 4,07 (m, 1H), 3,69 - 3,77 (m, 2H), 3,65 (dd, J = 13,4, 3,6 Hz, 0,5H), 3,40 - 3,55 (m, 1,5H), 3,34 - 3,39 (m, 3H), 3,20 (dd, J = 13,4, 3,6 Hz, 0,5H), 2,72 - 2,85 (m, 2,5H), 2,53 - 2,64 (m, 1,5H), 1,66 - 1,74 (m, 1H), 1,51 - 1,58 (m, 1H), 1,41 - 1,48 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 1,19 - 1,27 (m, 3H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 1,10 (dd, J = 9,5, 5,0 Hz, 2H), 0,97 - 1,03 (m, 2H). LC-MS: m/z 427,0 (M + H)⁺.

45 (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(5-metilnicotinoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 245).

- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,4 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,76 - 4,92 (m, 2H), 4,28 - 4,54 (m, 2H), 4,02 - 4,16 (m, 1H), 3,50 - 3,61 (m, 1H), 2,90 - 3,15 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,19 - 2,33 (m, 1H), 1,92 - 2,06 (m, 1H), 1,67 - 1,78 (m, 1H), 1,29 - 1,38 (m, 6H), 0,96-1,18 (m, 8H), 0,81 - 0,91 (m, 2H). LC-MS: m/z 474,2 (M + H)⁺.
- 5 8-ciclopropil-6-(3,3-dimetil-4-(3-(metiltio)propanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 320).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,82 (s, 2H), 3,85 - 3,94 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,69 - 3,75 (m, 2H), 2,77 - 2,85 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,56 - 2,67 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,68 - 1,74 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,08 - 1,14 (m, 2H), 0,96 - 1,03 (m, 2H). LC-MS: m/z 443,0 (M + H)⁺.
- 10 (S)-8-ciclopropil-6-(4-(furan-2-carbonil)-2-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 203).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,50 (s, 1H), 7,03 - 7,10 (m, 1H), 6,50 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,38 - 4,56 (m, 2H), 4,23 - 4,32 (m, 1H), 3,89 - 3,98 (m, 1H), 3,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,33 - 3,50 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 1,92 - 2,10 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,25 (s, 3H), 1,09 - 1,17 (m, 2H), 0,99 - 1,03 (m, 2H). LC-MS: m/z 422,9 (M + H)⁺.
- 15 8-ciclopropil-6-((2S,5R)-4-(furan-3-carbonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 308).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,62 7,82 (m, 1H), 7,38 - 7,50 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,76-5,04 (m, 2,5H), 4,31 - 4,60 (m, 2H), 3,97 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,37 - 3,51 (m, 2,5H), 2,76 (s, 2H), 1,65 - 1,79 (m, 1H), 1,31 (d, J = 3,5 Hz, 6H), 1,20 - 1,28 (m, 6H), 1,05 - 1,15 (m, 2H), 0,96-1,04 (m, 2H). LC-MS: m/z 435,0 (M + H)⁺.
- 20 8-ciclopropil-6-(4-(furan-3-carbonil)-3,3-diinetilpiperazin-1-il)-3,3-diinetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 318).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,69 7,74 (m, 1H), 7,43 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,52 - 6,56 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,87 - 3,92 (m, 2H), 3,83 - 3,87 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,22 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 1,59 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,12 (quin, J = 3,7 Hz, 2H), 0,98 - 1,05 (m, 2H). LC-MS: m/z 435,1 (M + H)⁺.
- 25 (R)-8-ciclopropil-6-(4-(furan-2-carbonil)-2-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 204).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,47 - 7,53 (m, 1H), 7,02 - 7,09 (m, 1H), 6,50 (dd, J = 3,4, 1,9 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,38 - 4,56 (m, 2H), 4,22 - 4,31 (m, 1H), 3,88 - 3,98 (m, 1H), 3,34 - 3,61 (m, 3H), 2,77 (s, 2H), 1,67 - 1,76 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,25 (s, 3H), 1,08 - 1,14 (m, 2H), 0,98-1,04 (m, 2H). LC-MS: m/z 421,2 (M + H)⁺.
- 30 (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c] piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 232).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,73 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,64 (br. s., 1H), 8,43 (s, 1H), 6,87-7,04 (m, 1H), 4,78 - 4,90 (m, 2H), 4,35 - 4,62 (m, 2,5H), 4,16 (d, J = 12,5 Hz, 0,5H), 3,55 - 3,97 (m, 2H), 3,06 - 3,29 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,21 - 2,38 (m, 1H), 1,64 - 1,75 (m, 1H), 1,28 - 1,36 (m, 6H), 0,96 - 1,21 (m, 8H), 0,69 - 0,84 (m, 2H). LC-MS: m/z 500,1 (M + H)⁺.
- 35 (R)-6-(4-(furan-2-carbonil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 171).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,52 (s, 1H), 7,04 (br. s., 1H), 6,52 (dd, J = 3,4, 1,6 Hz, 1H), 4,68 - 4,81 (m, 2H), 4,37 - 4,68 (m, 4H), 3,63 (br. s., 1H), 3,10 - 3,32 (m, 2H), 2,83 - 2,91 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,72 (br. s., 1H), 1,30 - 1,36 (m, 6H), 1,16 - 1,25 (m, 6H), 1,06 (br. s., 3H), 0,91 (br. s., 3H). LC-MS: m/z 451,2 (M + H)⁺.
- 40 (R)-6-(3-etil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 207).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,28 - 6,42 (m, 1H), 4,72 (s, 3H), 3,93-4,37 (m, 3H), 3,43 (br. s., 1H), 3,20 (dd, J = 13,1, 3,5 Hz, 1H), 2,96 - 3,10 (m, 1H), 2,80 - 2,89 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,84 - 1,98 (m, 1H), 1,76 (dt, J = 14,2, 7,0 Hz, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,15 - 1,23 (m, 6H), 0,85 - 0,95 (m, 3H). LC-MS: m/z 451,2 (M + H)⁺.
- 45 (R)-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-

carbonitrilo (Compuesto 165).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,74 (br. s., 1H), 7,47 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,47 - 6,68 (m, 1H), 4,69 - 4,79 (m, 2H), 4,30 - 4,58 (m, 3H), 3,50 - 4,03 (m, 2H), 3,14 (dd, J = 13,3, 3,3 Hz, 2H), 2,83 - 2,90 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,26 (br. s., 1H), 1,28 - 1,34 (m, 6H), 1,17 - 1,25 (m, 6H), 1,07 (br. s., 2H), 0,91 (br. s., 4H). LC-MS: m/z 451,2 (M + H)⁺.

5 (R)-6-(3-etil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 206).

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,21 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 6,89 - 6,99 (m, 2H), 4,70 (s, 2,5H), 4,61 (d, J = 12,5 Hz, 0,5H), 4,13 - 4,34 (m, 2H), 3,78 - 4,07 (m, 3H), 3,39 - 3,60 (m, 0,5H), 2,88 - 3,18 (m, 2,5H), 2,74 - 2,87 (m, 3H), 1,77 - 1,86 (m, 1H), 1,72 (dd, J = 14,9, 7,7 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,16 - 1,21 (m, 6H), 0,83 - 0,96 (m, 3H). LC-MS: m/z 467,1 (M + H)⁺.

(R)-6-(3-etil-4-(furan-3-carbonil)piperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 205).

15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,72 (s, 1H), 7,46 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,72 (s, 3H), 4,10 - 4,39 (m, 3H), 3,29 - 3,58 (m, 1H), 3,20 (dd, J = 13,2, 3,4 Hz, 1H), 3,07 (td, J = 12,4, 3,0 Hz, 1H), 2,74 - 2,88 (m, 3H), 1,75 - 1,97 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,16 - 1,23 (m, 6H), 0,86 - 0,99 (m, 3H). LC-MS: m/z 437,2 (M + H)⁺.

(R)-8-isopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 195).

20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,17 - 7,24 (m, 1H), 6,83 - 7,04 (m, 2H), 4,67 - 4,75 (m, 2H), 4,38 - 4,57 (m, 1,5H), 4,17 - 4,32 (m, 1H), 3,81 - 4,10 (m, 3H), 3,46 - 3,47 (m, 1H), 2,79 - 3,53 (m, 3,5H), 2,76 (s, 2H), 2,10 - 2,30 (m, 1H), 1,29 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,13 - 1,22 (m, 6H), 0,97-1,08 (m, 3H), 0,79 - 0,91 (m, 3H). LC-MS: m/z 481,2 (M + H)⁺.

(R)-8-isopropil-6-(3-isopropil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 176).

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,37 (br. s., 1H), 4,69 - 4,79 (m, 2H), 4,26 - 4,67 (m, 3H), 3,90 (d, J = 9,8 Hz, 0,5H), 3,52 (br. s., 1H), 2,99 - 3,22 (m, 2,5H), 2,86 (quin, J = 6,7 Hz, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,20 - 2,33 (m, 1H), 1,31 - 1,36 (m, 6H), 1,15 - 1,26 (m, 6H), 1,09 (br. s., 2H), 0,84 - 1,02 (m, 4H). LC-MS: m/z 465,2 (M + H)⁺.

4-(5-ciano-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-1-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazina-2-carboxilato de etilo (Compuesto 332).

30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,19 - 7,25 (m, 1H), 6,89 - 7,01 (m, 2H), 5,24 - 5,40 (m, 1H), 4,63 - 4,82 (m, 3H), 3,98 - 4,24 (m, 5H), 3,77 - 3,93 (m, 2H), 3,25 - 3,36 (m, 1H), 2,94 - 3,10 (m, 1H), 2,74 - 2,89 (m, 3H), 1,29 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 1,14 - 1,22 (m, 9H). LC-MS: m/z 511,4 (M + H)⁺.

4-(5-ciano-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-1-(furan-3-carbonil)piperazina-2-carboxilato de etilo (Compuesto 276).

35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,79 (br. s., 1H), 7,46 (s, 1H), 6,63 (br. s., 1H), 5,39 (br. s., 0,5H), 4,80 (br. s., 0,5H), 4,72 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,21 (dq, J = 10,7, 7,1 Hz, 2H), 4,01 - 4,15 (m, 2H), 3,93 (br. s., 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,03 - 3,18 (m, 1H), 2,76 - 2,89 (m, 3H), 1,11-1,34 (m, 15H). LC-MS: m/z 481,2 (M + H)⁺.

(R)-8-isopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 163).

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,56 - 4,83 (m, 3H), 4,03 - 4,32 (m, 3H), 3,47 (br. s., 1H), 3,18 - 3,31 (m, 1H), 3,07 (td, J = 12,6, 3,1 Hz, 1H), 2,83 - 2,92 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,36 - 2,46 (m, 3H), 1,38 - 1,46 (m, 3H), 1,30 - 1,37 (m, 6H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 437,2 (M + H)⁺.

(R)-8-isopropil-3,3-diinetil-6-(3-metil-4-(5-metilisoxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 217).

45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,24 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,12 - 4,29 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,23 (dd, J = 13,1, 3,5 Hz, 1H), 3,01 - 3,14 (m, 1H), 2,77 - 2,91 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,16 - 1,23 (m, 6H). LC-MS: m/z 438,1 (M + H)⁺.

(R)-8-isopropil-6-(3-isopropil-4-(oxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 212).

5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,25 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,66 (d, J = 9,8 Hz, 0,5H), 4,60 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,33 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,12 - 3,32 (m, 2H), 2,81 - 2,89 (m, 1H), 2,74 - 2,81 (m, 2H), 2,19 - 2,34 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,00 - 1,09 (m, 3H), 0,80 - 0,94 (m, 3H). LC-MS: m/z 452,2 (M + H)⁺.

(R)-8-isopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(3-(metiltio)propanoil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 267).

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,89 (br. s., 0,5H), 4,72 (s, 2H), 4,52 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 4,02 - 4,32 (m, 2,5H), 3,74 (d, J = 13,1 Hz, 0,5H), 3,59 (t, J = 11,3 Hz, 0,5H), 3,01 - 3,30 (m, 2,5H), 2,84 (quin, J = 6,6 Hz, 3H), 2,79 (s, 2H), 2,56 - 2,73 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,30 - 1,44 (m, 9H), 1,20 (d, J = 6,3 Hz, 6H). LC-MS: m/z 431,2 (M + H)⁺.

(R)-8-isopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(piridin-3-il)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 250).

15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,55 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 4,62 - 4,75 (m, 2,5H), 4,37 - 4,57 (m, 1,5H), 4,16 - 4,33 (m, 1H), 3,72 - 3,87 (m, 2,5H), 3,42 - 3,61 (m, 1H), 2,91 - 3,12 (m, 2,5H), 2,83 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,08 - 2,37 (m, 1H), 1,30 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,15 - 1,24 (m, 6H), 1,03 (dd, J = 13,4, 6,4 Hz, 3H), 0,89 (dd, J = 10,3, 6,8 Hz, 1,5H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 476,2 (M + H)⁺.

20 (R)-8-isopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(piridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 214).

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,54 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,77 (m, 1H), 7,41 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,24 (m, 1H), 4,58 - 4,74 (m, 2,5H), 4,49 (dt, J = 13,6, 2,0 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,18 - 4,34 (m, 1H), 3,87 - 4,15 (m, 3H), 3,33 - 3,51 (m, 0,5H), 2,96 - 3,06 (m, 1,5H), 2,85 - 2,94 (m, 1H), 2,82 (quin, J = 6,7 Hz, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,09 - 2,30 (m, 1H), 1,29 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,17 (dd, J = 10,4, 6,7 Hz, 6H), 1,01 (dd, J = 9,9, 6,7 Hz, 3H), 0,80 (dd, J = 12,7, 6,9 Hz, 3H). LC-MS: m/z 476,2 (M + H)⁺.

(R)-8-isopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 268).

30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,89 (br. s., 0,5H), 4,71 (s, 2H), 4,53 (d, J = 12,8 Hz, 0,5H), 4,09 - 4,31 (m, 2,5H), 3,66 - 3,82 (m, 2,5H), 3,50 - 3,63 (m, 0,5H), 3,37 (s, 3H), 3,01 - 3,29 (m, 2,5H), 2,81 - 2,88 (m, 1H), 2,76 - 2,81 (m, 2H), 2,53 - 2,74 (m, 2H), 1,30 - 1,44 (m, 9H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 415,2 (M + H)⁺.

(R)-8-isopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 158).

35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,23 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 6,86 - 7,07 (m, 2H), 4,93 (br. s., 0,5H), 4,73 (s, 2H), 4,57 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 4,09 - 4,35 (m, 2,5H), 3,90 - 4,05 (m, 2H), 3,79 (d, J = 12,8 Hz, 0,5H), 3,57 (t, J = 12,0 Hz, 0,5H), 3,13 - 3,32 (m, 1,5H), 3,00 (q, J = 11,7 Hz, 1H), 2,82 - 2,88 (m, 1H), 2,75 - 2,82 (m, 2H), 1,28 - 1,39 (m, 9H), 1,14 - 1,24 (m, 6H). LC-MS: m/z 453,0 (M + H)⁺.

4-(5-ciano-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-1-(3-metoxipropanoil)piperazina-2-carboxilato de etilo (Compuesto 311).

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,29 (dd, J = 4,3, 2,0 Hz, 1H), 4,74 - 4,86 (m, 1H), 4,63 - 4,74 (m, 2H), 4,25 (dd, J = 12,8, 2,0 Hz, 3H), 3,97 - 4,21 (m, 2H), 3,62 - 3,89 (m, 3H), 3,37 - 3,40 (m, 2H), 3,33 - 3,37 (m, 1H), 3,11 (ddd, J = 12,9, 10,7, 4,5 Hz, 1H), 2,76 - 2,87 (m, 3H), 2,60 - 2,71 (m, 1H), 1,29 (d, J = 3,5 Hz, 6H), 1,09 - 1,23 (m, 9H). LC-MS: m/z 473,3 (M + H)⁺.

45 (S)-6-(4-(furan-2-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 223).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,46 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,22-7,25 (m, 1H), 6,95 - 7,02 (m, 1H), 6,45 (br. s., 1H), 5,91 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,68 - 4,75 (m, 2H), 4,57 - 4,67 (m, 2H), 4,27 (d, J = 10,5 Hz,

1H), 3,96 (dd, J = 13,8, 4,5 Hz, 1H), 3,56 - 3,67 (m, 1H), 3,50 - 3,56 (m, 1H), 2,83 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 2,76 (s, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,13 - 1,19 (m, 3H). LC-MS: m/z 485,1 (M + H)⁺.

6-(4-(furan-2-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 154).

5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,42 - 7,51 (m, 3H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 7,00 (br. s., 1H), 6,47 (br. s., 1H), 5,94 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,58 - 4,69 (m, 2H), 4,30 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 13,9, 4,1 Hz, 1H), 3,46 - 3,73 (m, 2H), 2,81-2,90 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 485,3 (M + H)⁺.

10 4-(5-ciano-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-1-(furan-2-carbonil)piperazina-2-carboxilato (Compuesto 298).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,52 (br. s., 1H), 7,12 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,52 (br. s., 1H), 5,34 (t, J = 3,1 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,72 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,15 - 4,34 (m, 2H), 3,42 - 3,57 (m, 1H), 3,23 (br. s., 1H), 2,75 - 2,91 (m, 3H), 1,30 (d, J = 4,5 Hz, 6H), 1,10 - 1,23 (m, 6H),

15 (R)-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 149).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,75 (s, 1H), 7,47 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,55 - 6,64 (m, 1H), 4,74 (s, 3H), 4,12 - 4,42 (m, 3H), 3,49 (br. s., 1H), 3,26 (dd, J = 12,9, 3,9 Hz, 1H), 3,10 (td, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 2,86 (quin, J = 6,7 Hz, 1H), 2,81 (s, 2H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 423,1 (M + H)⁺.

20 (R)-8-isopropil-6-(3-isopropil-4-(4-metiloxazol-5-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 213).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,97 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,51 - 4,66 (m, 1,5H), 4,29 - 4,49 (m, 2H), 3,99 (d, J = 14,1 Hz, 0,5H), 3,62 - 3,77 (m, 1H), 3,08 - 3,28 (m, 2H), 2,81 - 2,93 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,41 - 2,49 (m, 3H), 2,20 - 2,32 (m, 1H), 1,28 - 1,36 (m, 6H), 1,18 - 1,22 (m, 6H), 0,83 - 1,08 (m, 6H). LC-MS: m/z 466,2 (M + H)⁺.

25 (R)-8-isopropil-6-(4-(2-(3-metoxifenil)acetil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 221).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,24 (dd, J = 8,5, 7,8 Hz, 1H), 6,77 - 6,88 (m, 3H), 4,92 (br. s., 1H), 4,70 (s, 2H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 4,09 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,56 - 3,76 (m, 2H), 3,44 (br. s., 1H), 3,19 (dd, J = 13,3, 3,3 Hz, 1H), 2,92 - 3,10 (m, 1H), 2,70 - 2,92 (m, 4H), 1,29 (d, J = 1,8 Hz, 9H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 477,1 (M + H)⁺.

30 (R)-8-isopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 220).

35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,47 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,58 (br. s., 1H), 7,30 (br. s., 1H), 6,89 (br. s., 1H), 4,62 - 4,92 (m, 3H), 4,23 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,99 (br. s., 1H), 3,65 (br. s., 1H), 3,32 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,08 (br. s., 1H), 2,75 - 2,91 (m, 3H), 2,53 (br. s., 3H), 1,41 - 1,51 (m, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,19 (dd, J = 6,7, 1,6 Hz, 6H). LC-MS: m/z 487,1 (M + H)⁺.

(R)-8-isopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(2-metoxifenil)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 216).

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,27 - 7,30 (m, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 6,85 - 6,96 (m, 2H), 4,60 - 4,79 (m, 2,5H), 4,37 - 4,57 (m, 1,5H), 4,17 - 4,28 (m, 1H), 3,57 - 3,92 (m, 6H), 3,38 (t, J = 11,4 Hz, 0,5H), 2,77 - 3,07 (m, 3,5H), 2,76 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 2,09 - 2,27 (m, 1H), 1,29 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 1,13 - 1,22 (m, 6H), 1,01 (dd, J = 6,4, 1,6 Hz, 3H), 0,85 (dd, J = 17,1, 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 505,2 (M + H)⁺.

(R)-8-isopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(tiofeno-2-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 246).

45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,46 (dd, J = 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 3,8, 1,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 5,0, 3,8 Hz, 1H), 4,78 (br. s., 1H), 4,72 (s, 2H), 4,38 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,07 - 4,28 (m, 2H), 3,43 - 3,63 (m, 1H), 3,28 (dd, J = 13,1, 3,5 Hz, 1H), 3,12 (td, J = 12,5, 3,5 Hz, 1H), 2,84 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 2,79 (s, 2H), 1,42 - 1,51 (m, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,15 - 1,22 (m, 6H). LC-MS: m/z 439,1 (M + H)⁺.

- (S)-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 257).
- 5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,61 (br. s., 1H), 7,39 (br. s., 3H), 7,34 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 6,51 (br. s., 1H), 5,71 (br. s., 1H), 4,52 - 4,74 (m, 4H), 4,24 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,81 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,27 - 1,31 (m, 6H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 485,1 (M + H)⁺.
- 6-(4-(furan-3-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 155).
- 10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,63 (br. s., 1H), 7,32 - 7,46 (m, 5H), 7,25 - 7,31 (m, 1H), 6,53 (br. s., 1H), 5,73 (br. s., 1H), 4,60 - 4,81 (m, 4H), 4,26 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,41 - 3,70 (m, 2H), 2,83 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 2,77 (s, 2H), 1,31 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,19 - 1,24 (m, 3H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 485,4 (M + H)⁺.
- (R)-8-isopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(tiofeno-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 251).
- 15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,37 (dd, J = 4,9, 2,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 4,59 - 4,87 (m, 3H), 4,09 - 4,39 (m, 3H), 3,48 (br. s., 1H), 3,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,07 (td, J = 12,5, 3,3 Hz, 1H), 2,84 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 2,79 (s, 2H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 439,1 (M + H)⁺.
- (R)-6-(4-(2-(2-fluorofenil)acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 215).
- 20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,30 - 7,38 (m, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 1H), 7,03 - 7,14 (m, 2H), 4,62 - 4,78 (m, 2H), 4,40 - 4,56 (m, 1,5H), 4,20 - 4,32 (m, 1H), 3,55 - 3,92 (m, 3H), 3,32 - 3,47 (m, 1H), 2,88 - 3,10 (m, 2H), 2,83 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,10 - 2,32 (m, 1,5H), 1,30 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,14 - 1,23 (m, 6H), 1,02 (dd, J = 9,0, 6,5 Hz, 3H), 0,88 (dd, J = 6,9, 4,9 Hz, 1,5H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 493,2 (M + H)⁺.
- 6-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 138).
- 25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,76 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,60 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 4,74 (s, 3H), 4,13 - 4,42 (m, 3H), 3,50 (br. s., 1H), 3,26 (dd, J = 13,1, 3,0 Hz, 1H), 3,10 (td, J = 12,4, 3,3 Hz, 1H), 2,86 (quin, J = 6,7 Hz, 1H), 2,81 (s, 2H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 423,0 (M + H)⁺.
- (R)-6-(4-(2-(3-fluorofenil)acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 234).
- 30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,28 - 7,33 (m, 1H), 6,91 - 7,09 (m, 3H), 4,62 - 4,79 (m, 2,5H), 4,37 - 4,55 (m, 1,5H), 4,12 - 4,32 (m, 1H), 3,66 - 3,84 (m, 3H), 3,33 - 3,47 (m, 1H), 2,96 - 3,11 (m, 1H), 2,78 - 2,91 (m, 2H), 2,76 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 2,06 - 2,28 (m, 1H), 1,29 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,15 - 1,22 (m, 6H), 1,01 (dd, J = 6,4, 2,1 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 7,0 Hz, 1,5H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 493,3 (M + H)⁺.
- (R)-8-isopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(3-metilfuran-2-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 173).
- 35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,36 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,73 (s, 3H), 4,14 - 4,44 (m, 3H), 3,43 - 3,63 (m, 1H), 3,33 (dd, J = 13,1, 3,5 Hz, 1H), 3,17 (td, J = 12,3, 3,3 Hz, 1H), 2,76 - 2,92 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,32 (s, 7H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 437,1 (M + H)⁺.
- (R)-6-(4-(2-(2-fluorofenil)acetil)-3-metilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 219).
- 40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,28 - 7,36 (m, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,03 - 7,14 (m, 2H), 4,71 (s, 3H), 4,01 - 4,26 (m, 2H), 3,70 - 3,95 (m, 3H), 3,10 - 3,37 (m, 2H), 2,98 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,75 - 2,88 (m, 3H), 1,27 - 1,33 (m, 9H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 465,1 (M + H)⁺.
- (R)-8-isopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(3-metoxifenil)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 233).
- 45

- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,24 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 - 6,88 (m, 2H), 6,76 - 6,82 (m, 1H), 4,61 - 4,78 (m, 2,5H), 4,35 - 4,54 (m, 1,5H), 4,14 - 4,28 (m, 1H), 3,72 - 3,86 (m, 5,5H), 3,31 - 3,54 (m, 1H), 2,95 - 3,08 (m, 1,5H), 2,71 - 2,86 (m, 4H), 2,07 - 2,30 (m, 1H), 1,29 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,14 - 1,22 (m, 6H), 1,00 (dd, J = 6,5, 2,0 Hz, 3H), 0,75 - 0,87 (m, 3H). LC-MS: m/z 505,3 (M + H)⁺.
- 5 (R)-6-(4-(2-(3,5-difluorofenil)acetil)-3-metilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 159).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 6,79 - 6,89 (m, 2H), 6,69 - 6,78 (m, 1H), 4,92 (br. s., 0,5H), 4,73 (s, 2H), 4,57 (d, J = 13,8 Hz, 0,5H), 4,05 - 4,30 (m, 2,5H), 3,63 - 3,86 (m, 2,5H), 3,46 - 3,62 (m, 0,5H), 3,11 - 3,26 (m, 1,5H), 2,92 - 3,08 (m, 1H), 2,85 (quin, J = 6,7 Hz, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,29 - 1,38 (m, 9H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 483,0 (M + H)⁺.
- 10 6-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 137).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,52 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,88 (br. s., 1H), 4,74 (s, 2H), 4,50 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 13,1, 2,0 Hz, 1H), 3,56 (br. s., 1H), 3,35 (dd, J = 13,1, 3,8 Hz, 1H), 3,18 (td, J = 12,4, 3,5 Hz, 1H), 2,79 - 2,90 (m, 3H), 1,48 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,18 - 1,23 (m, 6H). LC-MS: m/z 423,0 (M + H)⁺.
- 15 (R)-8-isopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(2-oxo-2-fenilacetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 157).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,95 - 8,03 (m, 2H), 7,65 - 7,73 (m, 1H), 7,51 - 7,59 (m, 2H), 4,95 - 5,08 (m, 0,5H), 4,74 (s, 2H), 4,64 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 4,35 (d, J = 13,1 Hz, 0,5H), 4,25 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 4,08 - 4,19 (m, 1H), 3,92 (br. s., 0,5H), 3,64 (td, J = 12,8, 3,3 Hz, 0,5H), 3,49 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 3,30 - 3,43 (m, 1H), 3,03 - 3,27 (m, 1,5H), 2,76 - 2,92 (m, 3H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 1,32 (s, 6H), 1,16 - 1,24 (m, 6H), LCMS : m/z 461,1 (M + H)⁺.
- 20 (R)-8-isopropil-6-(4-(2-(2-metoxifenil)acetil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 199).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,17 - 7,29 (m, 2H), 6,83 - 7,00 (m, 2H), 4,93 (br. s., 0,5H), 4,71 (s, 2H), 4,57 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 4,22 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 12,8 Hz, 1,5H), 3,81-3,89 (m, 3H), 3,67 - 3,78 (m, 2,5H), 3,46 (t, J = 11,7 Hz, 0,5H), 3,07 - 3,26 (m, 1,5H), 2,88-3,05 (m, 1H), 2,73 - 2,87 (m, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 477,3 (M + H)⁺.
- 25 6-(3-etil-4-(furan-3-carbonil)piperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 172).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,73 (s, 1H), 7,41 - 7,54 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,73 (s, 3H), 4,12 - 4,41 (m, 3H), 3,50 (br. s., 1H), 3,22 (dd, J = 13,2, 3,4 Hz, 1H), 3,04 - 3,15 (m, 1H), 2,75 - 2,93 (m, 3H), 1,78 - 2,02 (m, 2H), 1,32 (s, 6H), 1,15 - 1,24 (m, 6H), 0,87 - 1,03 (m, 3H). LC-MS: m/z 437,3 (M + H)⁺.
- 30 (R)-6-(4-(benzo[b]tiofeno-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 247).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,86 - 7,95 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 6,5, 2,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,36 - 7,48 (m, 2H), 4,71 (s, 3H), 4,15 - 4,20 (m, 3H), 3,49 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,73 - 2,91 (m, 3H), 1,44 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,28 - 1,35 (m, 6H), 1,16 - 1,19 (m, 6H), LC-MS: m/z 489,1 (M + H)⁺.
- 40 (R)-8-isopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-nicotinoilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 249).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,70 (br. s., 2H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 4,72 (s, 3H), 4,03 - 4,33 (m, 3H), 3,50 (br. s., 1H), 3,25 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,73 - 2,93 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 434,2 (M + H)⁺.
- 45 (R)-6-(4-(2-(3-clorofenil)acetil)-3-metilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 161).

- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,21 - 7,35 (m, 3H), 7,12 - 7,21 (m, 1H), 4,93 (br. s., 0,5H), 4,73 (s, 2H), 4,57 (d, J = 12,8 Hz, 0,5H), 4,11-4,25 (m, 2,5H), 3,67 - 3,84 (m, 3H), 3,51 (t, J = 11,3 Hz, 0,5H), 3,09 - 3,25 (m, 1,5H), 2,89 - 3,06 (m, 1H), 2,75 - 2,88 (m, 3H), 1,30 - 1,34 (m, 9H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 481,2 (M + H)⁺.
- 5 (R)-8-isopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(oxazol-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 198).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,24 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,62 - 5,21 (m, 4H), 4,27 (br. s., 1H), 4,19 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,34 - 3,66 (m, 2H), 3,18 (br. s., 1H), 2,73 - 2,92 (m, 3H), 1,39 - 1,50 (m, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 424,2 (M + H)⁺.
- 10 (R)-6-(4-(imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 222).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 9,03 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,98 (br. s., 1H), 7,84 (br. s., 1H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,98 - 7,08 (m, 1H), 4,94 (br. s., 1H), 4,73 (s, 2H), 4,49 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,16 - 4,32 (m, 2H), 3,66 (br. s., 1H), 3,32 (dd, J = 13,1, 3,3 Hz, 1H), 3,17 (td, J = 12,4, 3,3 Hz, 1H), 2,71 - 2,93 (m, 3H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,17 - 1,21 (m, 6H). LC-MS: m/z 473,0 (M + H)⁺.
- 15 (R)-6-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 148).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,47 - 7,57 (m, 1H), 7,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,47 - 6,59 (m, 1H), 4,88 (br. s., 1H), 4,73 (s, 2H), 4,50 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,56 (br. s., 1H), 3,35 (dd, J = 13,2, 3,6 Hz, 1H), 3,18 (td, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 2,74 - 2,94 (m, 3H), 1,42 - 1,54 (m, 3H), 1,30 - 1,37 (m, 6H), 1,17 - 1,24 (m, 6H). LC-MS: m/z 423,1 (M + H)⁺.
- 20 (R)-8-isopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(4-metiloxazol-5-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 197).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,94 (s, 1H), 4,72 (s, 3H), 4,12 - 4,41 (m, 3H), 3,50 (br. s., 1H), 3,31 (dd, J = 12,9, 3,1 Hz, 1H), 3,15 (td, J = 12,4, 3,0 Hz, 1H), 2,71 - 2,93 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 - 1,38 (m, 6H), 1,20 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 438,1 (M + H)⁺.
- 25 (R)-8-isopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(tiazole-4-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 252).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,82 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,96 (br. s., 1H), 4,72 (s, 2H), 4,56 (br. s., 1H), 4,19 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,64 (br. s., 1H), 3,38 (br. s., 1H), 3,19 (br. s., 1H), 2,71 - 2,91 (m, 3H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 440,1 (M + H)⁺.
- 30 (R)-6-(4-(2,5-dimetilfuran-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 196).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,94 (s, 1H), 4,55 - 4,84 (m, 3H), 4,12 - 4,31 (m, 3H), 3,42 (br. s., 1H), 3,17 - 3,29 (m, 1H), 2,98 - 3,11 (m, 1H), 2,73 - 2,89 (m, 3H), 2,31 - 2,39 (m, 3H), 2,22 - 2,30 (m, 3H), 1,35 - 1,42 (m, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 451,2 (M + H)⁺.
- 35 (R)-6-(4-(furan-2-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 200).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,47 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 6,98 (br. s., 1H), 6,46 (br. s., 1H), 5,92 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,55 - 4,67 (m, 2H), 4,27 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 13,8, 4,0 Hz, 1H), 3,48 - 3,74 (m, 2H), 2,83 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 2,76 (s, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 485,1 (M + H)⁺.
- 40 (R)-6-(4-(2,4-diclorobenzoi)-3-metilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 166).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,46 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 1H), 5,07 (d, J = 4,0 Hz, 0,5H), 4,65 - 4,80 (m, 2,5H), 4,21 - 4,38 (m, 1H), 4,06 - 4,21 (m, 1H), 3,68 (td, J = 12,8, 3,3 Hz, 1H), 3,23 - 3,41 (m, 2H), 3,07 - 3,23 (m, 1H), 2,75 - 2,91 (m, 3H), 1,44 - 1,50 (m, 1,5H), 1,32 (s, 7,5H), 1,21 (dt, J = 6,7, 3,2 Hz, 6H). LC-MS: m/z 501,2 (M + H)⁺.
- 45

- (R)-8-isopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(2-(piridin-3-il)acetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 248).
- 5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,48 - 8,61 (m, 2H), 7,70 (br. s., 1H), 7,32 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 4,89 (br. s., 0,5H), 4,71 (s, 2H), 4,53 (d, J = 13,1 Hz, 0,5H), 4,05 - 4,31 (m, 2,5H), 3,68-3,87 (m, 2,5H), 3,57 (t, J = 11,3 Hz, 0,5H), 3,17 (t, J = 13,2 Hz, 1,5H), 2,92 - 3,09 (m, 1H), 2,71 - 2,89 (m, 3H), 1,37 (d, J = 6,0 Hz, 1,5H), 1,30 (s, 7,5H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 448,1 (M + H)⁺.
- 8-isopropil-3,3-dimetil-6-(4-(2-metilfuran-3-carbonil)-2-fenilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 179).
- 10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,71 (br. s., 1H), 7,39 - 7,49 (m, 2H), 7,36 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,25 (br. s., 2H), 7,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,52 - 6,62 (m, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 4,91 - 5,16 (m, 1H), 4,59 - 4,73 (m, 2H), 4,21 (br. s., 2H), 3,82 (br. s., 2H), 3,57 (br. s., 1H), 2,77 - 2,87 (m, 2H), 2,67 - 2,77 (m, 1H), 1,29 - 1,30 (m, 6H), 1,16 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,83 (br. s., 3H). LC-MS: m/z 499,1 (M + H)⁺.
- (R)-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 256).
- 15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,61 (br. s., 1H), 7,44 (br. s., 1H), 7,39 (br. s., 2H), 7,27 - 7,36 (m, 3H), 6,51 (br. s., 1H), 5,71-5,79 (br. s., 1H), 4,45 - 4,74 (m, 4H), 4,24 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,81 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 5,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 485,1 (M + H)⁺.
- 20 6-(4-(furan-3-carbonil)-2-fenilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 178).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,38-7,54 (m, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 3H), 7,18 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,37 (br. s., 1H), 4,91 - 5,14 (m, 1H), 4,60 - 4,73 (m, 2H), 4,05 (br. s., 2H), 3,79 (br. s., 2H), 3,58 (br. s., 1H), 2,77 - 2,86 (m, 2H), 2,68 - 2,77 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,29 - 1,31 (m, 6H), 1,17 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,89 - 0,92 (m, 3H). LC-MS: m/z 485,1 (M + H)⁺.
- 25 (R)-8-isopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(2-(piridin-2-il)acetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 218).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,57 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,76 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 14,4, 7,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 6,8, 5,3 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,52 (br. s., 1H), 3,94 - 4,24 (m, 5H), 3,06 - 3,27 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 13,1, 3,0 Hz, 1H), 2,73 - 2,90 (m, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 448,1 (M + H)⁺.
- 30 8-isopropil-3,3-dimetil-6-((3R)-3-metil-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 253).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,90 (br. s., 0,5H), 4,72 (s, 2H), 4,54 (d, J = 13,1 Hz, 0,5H), 4,12 - 4,37 (m, 2,5H), 3,81 - 4,08 (m, 4,5H), 3,59 (q, J = 11,5 Hz, 0,5H), 3,12 - 3,35 (m, 2,5H), 2,95-3,10 (m, 1H), 2,76 - 2,90 (m, 3H), 2,04 - 2,25 (m, 2H), 1,39 - 1,48 (m, 1,5H), 1,30 (s, 7,5H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 427,2 (M + H)⁺.
- 35 8-isopropil-3,3-dimetil-6-(4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 145).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,24 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 5,3, 3,5 Hz, 1H), 6,95 (br. s., 1H), 4,73 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,83 (br. s., 2H), 3,68 (d, J = 18,3 Hz, 4H), 3,60 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,75 - 2,90 (m, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,21 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 439,2 (M + H)⁺.
- 40 6-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 145).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,48 - 7,57 (m, 1H), 7,07 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,99 (br. s., 4H), 3,69 - 3,85 (m, 4H), 2,77 - 2,96 (m, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,22 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 409,1 (M + H)⁺.
- 45 (S)-6-(4-(furan-2-carbonil)-2-metilpiperazin-1-il)-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 202).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,51 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 3,4, 0,6 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,60 (br. s., 1H), 4,47 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,29 (dt, J = 13,2, 1,4 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,51 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,84 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,20 - 2,25 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,20 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 2,5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 423,2 (M + H)⁺.

- 5 (R)-8-ciclohexil-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 151).

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,69 - 7,83 (m, 1H), 7,39 - 7,52 (m, 1H), 6,59 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 3H), 4,13 - 4,42 (m, 3H), 3,50 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 13,2, 3,4 Hz, 1H), 3,08 (td, J = 12,5, 3,5 Hz, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,46 (tt, J = 11,2, 3,6 Hz, 1H), 1,82 - 1,90 (m, 2H), 1,56 - 1,79 (m, 6H), 1,43 - 1,48 (m, 3H), 1,29 - 1,39 (m, 8H). LC-MS: m/z 463,1 (M + H)⁺.

8-ciclohexil-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 169).

15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,76 (s, 1H), 7,41 - 7,52 (m, 1H), 6,60 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 3H), 4,13 - 4,43 (m, 3H), 3,51 (br. s., 1H), 3,25 (dd, J = 12,8, 3,0 Hz, 1H), 3,09 (td, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 2,75 - 2,85 (m, 2H), 2,46 (tt, J = 11,1, 3,7 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,59-1,73 (m, 6H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,29 - 1,40 (m, 8H), LCMS : m/z 463,2 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclohexil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 312).

20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,90 (br. s., 0,5H), 4,71 (s, 2H), 4,53 (d, J = 12,5 Hz, 0,5H), 4,04 - 4,33 (m, 2,5H), 3,68 - 3,84 (m, 2,5H), 3,49 - 3,64 (m, 0,5H), 3,38 (s, 3H), 2,99 - 3,27 (m, 2,5H), 2,64 - 2,84 (m, 3H), 2,52 - 2,62 (m, 1H), 2,44 (tt, J = 11,0, 3,5 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,60 - 1,68 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,29 (s, 9H). LC-MS: m/z 455,1 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclohexil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 153).

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,19 - 7,26 (m, 1H), 6,87 - 7,04 (m, 2H), 4,94 (br. s., 0,5H), 4,72 (s, 2H), 4,57 (d, J = 12,8 Hz, 0,5H), 4,09 - 4,34 (m, 2,5H), 3,88 - 3,99 (m, 2H), 3,79 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 3,51 - 3,67 (m, 0,5H), 3,11 - 3,31 (m, 1,5H), 2,91 - 3,08 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,45 (tt, J = 11,1, 3,6 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,54 - 1,72 (m, 6H), 1,30 - 1,36 (m, 10H). LC-MS: m/z 493,1 (M + H)⁺.

- 30 8-ciclohexil-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-fenilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 143).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,64 (br. s., 1H), 7,39 - 7,47 (m, 3H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 6,53 (br. s., 1H), 5,76 (br. s., 1H), 4,45 - 4,75 (m, 4H), 4,25 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,39 - 3,66 (m, 2H), 2,71 - 2,81 (m, 2H), 2,44 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 1,74 - 1,91 (m, 3H), 1,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 1,29 - 1,43 (m, 11H). LC-MS: m/z 525,0 (M + H)⁺.

- 35 (R)-8-ciclohexil-6-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 150).

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,52 (s, 1H), 7,05 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,46 - 6,63 (m, 1H), 4,89 (br. s., 1H), 4,73 (s, 2H), 4,50 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,56 (br. s., 1H), 3,34 (dd, J = 12,8, 3,0 Hz, 1H), 3,12 - 3,24 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,37 - 2,55 (m, 1H), 1,86 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 1,56 - 1,77 (m, 6H), 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,34-1,42 (m, 2H), 1,32 (s, 6H). LC-MS: m/z 463,1 (M + H)⁺.

8-ciclohexil-6-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 168).

45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,45 - 7,58 (m, 1H), 7,04 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 4,87 (br. s., 1H), 4,71 (s, 2H), 4,49 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 13,1, 2,0 Hz, 1H), 3,54 (br. s., 1H), 3,32 (dd, J = 13,1, 3,8 Hz, 1H), 3,16 (td, J = 12,4, 3,5 Hz, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,45 (tt, J = 11,0, 3,8 Hz, 1H), 1,79 - 1,91 (m, 3H), 1,54 - 1,79 (m, 5H), 1,43 - 1,52 (m, 3H), 1,27 - 1,36 (m, 8H). LC-MS: m/z 463,2 (M + H)⁺.

8-ciclohexil-6-(4-(furan-2-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 117).

- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,53 (dd, J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 3,4, 0,6 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,99 (br. s., 4H), 3,61 - 3,80 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,39 - 2,53 (m, 1H), 1,82 - 1,90 (m, 2H), 1,55 - 1,80 (m, 6H), 1,34 - 1,45 (m, 2H), 1,30 - 1,33 (m, 6H). LC-MS: m/z 448,9 (M + H)⁺.
- 5 8-(3-fluorofenil)-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 130).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,73 - 7,84 (m, 1H), 7,39 - 7,54 (m, 2H), 7,13 - 7,26 (m, 3H), 6,53 - 6,66 (m, 1H), 4,75 (br. s., 1H), 4,68 (s, 2H), 4,18 - 4,41 (m, 3H), 3,52 (br. s., 1H), 3,30 (dd, J = 12,9, 3,6 Hz, 1H), 3,12 (td, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 2,90 (s, 2H), 1,44 - 1,53 (m, 3H), 1,37 (s, 6H). LC-MS: m/z 475,1 (M + H)⁺.
- 10 (R)-8-ciclobutil-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 288).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,72 (br. s., 1H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 6,52 - 6,61 (m, 1H), 4,46 - 4,70 (m, 4H), 4,31 (br. s., 1H), 4,04 (br. s., 0,5H), 3,81 (br. s., 0,5H), 3,57 (br. s., 0,5H), 3,46 (quin, J = 8,2 Hz, 1H), 3,03 - 3,26 (m, 2H), 2,71 - 2,83 (m, 2H), 2,32 - 2,46 (m, 2H), 2,21 - 2,31 (m, 3H), 1,98 - 2,12 (m, 1H), 1,84 - 1,95 (m, 1H), 1,29 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 0,99 - 1,14 (m, 2H), 0,85 - 0,99 (m, 4H). LC-MS: m/z 463,2 (M + H)⁺.
- 15 (R)-8-ciclobutil-6-(3-isopropil-4-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 289).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,20 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,88 - 7,01 (m, 2H), 4,41 - 4,65 (m, 4H), 4,19 - 4,35 (m, 1H), 3,83 - 4,07 (m, 2,5H), 3,38 - 3,61 (m, 2H), 2,87 - 3,17 (m, 2,5H), 2,68-2,83 (m, 2H), 2,30 - 2,48 (m, 2H), 2,19 - 2,29 (m, 2H), 1,98 - 2,16 (m, 1H), 1,23 - 1,30 (m, 6H), 0,99 - 1,11 (m, 3H), 0,85 (dd, J = 19,6, 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 493,2 (M + H)⁺.
- 20 8-ciclopentil-6-((3S,5R)-4-(furan-3-carbonil)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 146).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,70 - 7,80 (m, 1H), 7,47 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 1,8, 0,8 Hz, 1H), 4,75 (s, 4H), 4,22 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 3,16 (dd, J = 13,1, 4,3 Hz, 2H), 2,93 - 3,08 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 1,80 - 1,87 (m, 3H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,33 (s, 6H), 1,26 - 1,31 (m, 3H). LC-MS: m/z 463,1 (M + H)⁺.
- 25 8-ciclopentil-6-(4-(furan-2-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 147).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,47 - 7,58 (m, 1H), 7,01 - 7,10 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 4,88 (br. s., 1H), 4,74 (s, 2H), 4,49 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,11 - 4,18 (m, 1H), 3,55 (br. s., 1H), 3,32 (dd, J = 13,1, 3,8 Hz, 1H), 3,16 (td, J = 12,4, 3,5 Hz, 1H), 2,95 - 3,05 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,87 - 1,96 (m, 2H), 1,77 - 1,86 (m, 4H), 1,63 - 1,74 (m, 2H), 1,44 - 1,51 (m, 3H), 1,30 - 1,36 (m, 6H). LC-MS: m/z 449,1 (M + H)⁺.
- 30 (R)-8-etil-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 414).
- RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,72 (br. s., 1H), 7,39 - 7,55 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,45 - 4,74 (m, 4H), 4,27 (br. s., 1H), 4,02 (d, J = 12,0 Hz, 0,5H), 3,55 (br. s., 1H), 3,12 (dd, J = 13,4, 3,4 Hz, 2,5H), 2,71 - 2,82 (m, 2H), 2,55 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,11 - 2,39 (m, 1H), 1,27 - 1,32 (m, 6H), 1,23 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,06 (br. s., 2H), 0,82 - 0,98 (m, 4H). LC-MS: m/z 437,3 (M + H)⁺.
- 35 (R)-8-etil-6-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 413).
- 40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,61 - 4,75 (m, 2,5H), 4,52 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,25 - 4,36 (m, 1H), 3,79 - 3,89 (m, 0,5H), 3,69 - 3,78 (m, 2H), 3,56 (d, J = 9,8 Hz, 0,5H), 3,41 - 3,52 (m, 0,5H), 3,34 - 3,40 (m, 3H), 2,92 - 3,18 (m, 2,5H), 2,51 - 2,81 (m, 6H), 2,03 - 2,32 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,25 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H).
- 45 (S)-etil-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-1-(furan-3-carbonil)piperazina-2-carboxilato (Compuesto 411).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,79 (br. s., 1H), 7,46 (s, 1H), 6,63 (br. s., 1H), 5,39 (br. s., 0,5H), 4,80 (br. s., 0,5H), 4,72 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,21 (dq, J = 10,7, 7,1 Hz, 2H), 4,01 - 4,15 (m, 2H), 3,93 (br. s., 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,03 - 3,18 (m, 1H), 2,76 - 2,89 (m, 3H), 1,11-1,34 (m, 15H). LC-MS: m/z 481,4 (M + H)⁺.

5 (R)-etil4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-1-(furan-3-carbonil)piperazina-2-carboxilato (Compuesto 410).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,79 (br. s., 1H), 7,46 (s, 1H), 6,63 (br. s., 1H), 5,39 (br. s., 0,5H), 4,80 (br. s., 0,5H), 4,72 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,21 (dq, J = 10,7, 7,1 Hz, 2H), 4,01 - 4,15 (m, 2H), 3,93 (br. s., 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,03 - 3,18 (m, 1H), 2,76 - 2,89 (m, 3H), 1,11-1,34 (m, 15H). LC-MS: m/z 481,2 (M + H)⁺.

10 8-ciclopropil-6-(3-(metoximetil)-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 403).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,91 (s, 0,5H), 4,83 (s, 2H), 4,56 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 4,18 (d, J = 13,3 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,58 - 3,84 (m, 5H), 3,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,33 - 3,41 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,99 - 3,20 (m, 2H), 2,94 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,62 - 1,76 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,13 (br. s., 2H), 0,94 - 1,08 (m, 2H). LC-MS: m/z 443,2 (M + H)⁺.

15 8-ciclopropil-6-(4-(furan-3-carbonil)-3-(metoximetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 402).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,82 (br. s., 1H), 7,43 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 6,65 (br. s., 1H), 4,84 (s, 2H), 4,07 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 3,77 (br. s., 1H), 3,59 - 3,73 (m, 1H), 3,35 (s, 4H), 3,01 (td, J = 12,5, 3,3 Hz, 2H), 2,68 - 2,84 (m, 3H), 1,70 (td, J = 8,2, 3,9 Hz, 1H), 1,27 - 1,37 (m, 6H), 1,08-1,17 (m, 2H), 0,95 - 1,08 (m, 2H). LC-MS: m/z 451,1 (M + H)⁺.

20 (R)-8-ciclobutil-6-(3-isopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 395).

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,50 - 4,75 (m, 3,5H), 4,39 - 4,50 (m, 0,5H), 4,24 - 4,37 (m, 1H), 3,84 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,68 - 3,79 (m, 2H), 3,53 - 3,62 (m, 0,5H), 3,40 - 3,52 (m, 1,5H), 3,37 (d, J = 3,3 Hz, 3H), 2,95 - 3,22 (m, 2,5H), 2,53 - 2,83 (m, 4H), 2,32 - 2,48 (m, 2H), 2,19-2,31 (m, 2H), 1,99 - 2,19 (m, 2H), 1,85 - 1,96 (m, 1H), 1,29 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,00 - 1,11 (m, 3H), 0,87 - 0,94 (m, 1,5H), 0,80 - 0,87 (m, 1,5H). LC-MS: m/z 455,4 (M + H)⁺.

4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-1-(2-metilfuran-3-carbonil)piperazina-2-carboxilato de metilo (Compuesto 394).

30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,17 - 7,37 (m, 2H), 6,43 (br. s., 0,5H), 5,40 (br. s., 0,5H), 4,83 (s, 2H), 4,67 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,84 - 3,98 (m, 1H), 3,81 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,27 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,90 - 3,07 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,43 (br. s., 3H), 1,64 - 1,79 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 1,14 (dd, J = 8,0, 3,8 Hz, 2H), 0,92 - 1,08 (m, 2H). LC-MS: m/z 479,4 (M + H)⁺.

4-(5-ciano-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-1-(furan-3-carbonil)piperazina-2-carboxilato de metilo (Compuesto 393).

35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,80 (br. s., 1H), 7,46 (s, 1H), 6,64 (br. s., 1H), 5,42 (br. s., 1H), 4,64 - 4,86 (m, 3H), 4,19 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,38 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,06 - 3,22 (m, 2H), 2,70 - 2,92 (m, 3H), 1,24 - 1,34 (m, 6H), 1,20 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 467,4 (M + H)⁺.

Ejemplo 7. Compuestos adicionales de Fórmula I producidos de acuerdo con el Esquema 2, Etapa E2.

40 Utilizando los compuestos intermedios apropiados de piranopiridina y de piperazina sustituidos, se elaboraron los siguientes compuestos de la invención de manera equivalente a los compuestos elaborados usando la Etapa E2 del Esquema 2.

(R)-6-(4-(2-cloroacetil)-3-metilpiperazin-1-il)-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 340).

45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,82 (br. s., 1H), 4,70 (s, 2H), 4,23 (d, J = 19,3 Hz, 2H), 3,99 - 4,18 (m, 3H), 3,90 - 3,97 (m, 2H), 3,59 - 3,80 (m, 1H), 3,08 - 3,30 (m, 2H), 2,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,37 - 2,48 (m, 1H), 1,84 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,69 (br. s., 1H), 1,55 - 1,64 (m, 3H), 1,46 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 1,35 - 1,41 (m, 1H), 1,32 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 1,27-1,29 (m, 1H). LC-MS: m/z 417,0 (M + H)⁺.

- (R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-propionilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 363).
- 5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,88 (br. s., 0,5H), 4,65 - 4,75 (m, 2H), 4,50 (d, J = 13,1 Hz, 0,5H), 4,06 - 4,29 (m, 2,5H), 3,88 - 3,99 (m, 2H), 3,52 - 3,78 (m, 1H), 3,00 - 3,29 (m, 2,5H), 2,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,33 - 2,48 (m, 1H), 2,10 - 2,18 (m, 3H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,55 - 1,76 (m, 5H), 1,35 - 1,41 (m, 2H), 1,24 - 1,34 (m, 6H). LC-MS: m/z 397,2 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclohexil-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 375).
- 10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,70 (s, 2H), 4,45 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,24 (br. s., 1H), 4,05-4,21 (m, 2H), 3,89 - 3,98 (m, 2H), 3,56 - 3,81 (m, 1H), 3,39 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,21 (br. s., 1H), 3,00 - 3,16 (m, 1H), 2,86 - 2,97 (m, 2H), 2,41 (tt, J = 11,1, 3,6 Hz, 1H), 1,80 - 1,89 (m, 2H), 1,54 - 1,79 (m, 6H), 1,40 - 1,45 (m, 1H), 1,27 - 1,38 (m, 4H), 0,95 - 1,08 (m, 2H), 0,73 - 0,85 (m, 2H). LC-MS: m/z 409,2 (M + H)⁺.
- 8-ciclohexil-6-(4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 131).
- 15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,32 - 7,39 (m, 2H), 7,24 - 7,32 (m, 3H), 4,71 (s, 2H), 3,94 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,77 - 3,86 (m, 4H), 3,57 - 3,67 (m, 4H), 3,46 - 3,53 (m, 2H), 2,92 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,42 (tt, J = 11,1, 3,5 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,58 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,24 - 1,42 (m, 3H). LCMS: m/z 445,1 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclohexil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 341).
- 20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,27 - 5,53 (m, 1H), 4,70 (s, 3H), 4,23 (br. s., 4H), 4,16 (br. s., 2H), 3,93 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,48 (br. s., 3H), 3,24 (br. s., 1H), 3,08 (br. s., 1H), 2,93 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,42 (br. s., 1H), 1,84 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,66 (br. s., 4H), 1,30 - 1,39 (m, 6H). LC-MS: m/z 413,2 (M + H)⁺.
- (R)-6-(4-acetil-3-metilpiperazin-1-il)-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 362).
- 25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,81 - 4,96 (m, 0,5H), 4,66 - 4,75 (m, 2H), 4,50 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 4,06 - 4,33 (m, 2,5H), 3,87 - 4,03 (m, 2H), 3,51 - 3,79 (m, 1H), 2,96 - 3,23 (m, 2,5H), 2,86 - 2,95 (m, 2H), 2,41 (tt, J = 11,1, 3,6 Hz, 1H), 2,14 (d, J = 9,5 Hz, 3H), 1,80 - 1,89 (m, 2H), 1,54 - 1,75 (m, 5H), 1,32 - 1,41 (m, 3H), 1,25 - 1,31 (m, 3H), LCMS: m/z 383,2 (M + H)⁺.
- 8-ciclohexil-6-(4-(ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 141).
- 30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,71 (s, 2H), 3,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,85 (br. s., 2H), 3,80 (br. s., 2H), 3,73 (br. s., 2H), 3,66 (br. s., 2H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,43 (tt, J = 11,1, 3,7 Hz, 1H), 1,73 - 1,90 (m, 3H), 1,55 - 1,72 (m, 4H), 1,23 - 1,43 (m, 4H), 1,00 - 1,07 (m, 2H), 0,76 - 0,84 (m, 2H). LC-MS: m/z 395,2 (M + H)⁺.
- (R)-6-(4-butiril-3-metilpiperazin-1-il)-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 379).
- 35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,89 (br. s., 1H), 4,70 (s, 2H), 4,12 - 4,25 (m, 2H), 3,89 - 3,98 (m, 2H), 3,74 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,98 - 3,28 (m, 2H), 2,88 - 2,97 (m, 2H), 2,20 - 2,48 (m, 3H), 1,80 - 1,88 (m, 2H), 1,60 - 1,77 (m, 6H), 1,26 - 1,42 (m, 6H), 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 411,2 (M + H)⁺.
- (R)-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 376).
- 40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,83 (s, 2H), 4,60 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,49 (m, 1H), 4,04-4,28 (m, 1H), 3,84 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,12 (td, J = 13,2, 3,0 Hz, 1H), 2,91 - 3,05 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,12-2,29 (m, 1H), 1,64 - 1,82 (m, 2H), 1,32 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,06 - 1,19 (m, 2H), 0,96 - 1,05 (m, 8H), 0,87 - 0,94 (m, 2H), 0,71 - 0,84 (m, 2H), LCMS: m/z 423,2 (M + H)⁺.
- (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-propionilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 354).
- 45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,83 (s, 2H), 4,40 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,10 - 4,24 (m, 1H), 3,73 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,28 - 3,58 (m, 1H), 2,84 - 3,10 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 1,70 (td, J =

ES 2 618 637 T3

7,9, 4,0 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,93 - 1,06 (m, 6H), 0,64 - 0,92 (m, 4H). LC-MS: m/z 411,2 (M + H)⁺.

(R)-6-(4-butiril-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 383).

5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,89 (m, 2H), 4,64 - 4,67 (m, 0,5H), 4,41 (d, J = 10,5 Hz, 0,5H), 4,33 (dd, J = 13,3, 1,8 Hz, 1H), 4,14 - 4,24 (m, 1H), 3,74 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,36 - 3,55 (m, 1H), 2,90 - 3,07 (m, 2,5H), 2,76 (s, 2H), 2,29 - 2,43 (m, 2,5H), 2,08 - 2,20 (m, 0,5H), 1,64 - 1,76 (m, 3H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 0,95 - 1,18 (m, 10H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 425,3 (M + H)⁺.

(R)-6-(4-acetil-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 352).

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,83 (s, 2H), 4,38 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,03 - 4,25 (m, 1H), 3,69 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,35 - 3,58 (m, 1H), 2,86 - 3,12 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,24 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,09 - 2,18 (m, 3H), 1,67 - 1,76 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 0,94 - 1,06 (m, 6H), 0,86 - 0,94 (m, 2H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 2H). LC-MS: m/z 397,2 (M + H)⁺.

8-isopropil-3,3-dimetil-6-(4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 144).

15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,31 (m, 3H), 4,72 (s, 2H), 3,77 - 3,86 (m, 4H), 3,57 - 3,68 (m, 4H), 3,43 - 3,54 (m, 2H), 2,74 - 2,92 (m, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 433,2 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclohexil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(2-fenilacetil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 152).

20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,23 - 7,42 (m, 5H), 4,95 (br. s., 0,5H), 4,71 (s, 2H), 4,59 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 4,20 - 4,23 (m, 1H), 4,08 - 4,23 (m, 1,5H), 3,80 (br. s., 2H), 3,72 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,48 (t, J = 10,9 Hz, 0,5H), 3,13 - 3,21 (m, 1H), 2,92 - 3,08 (m, 1H), 2,86 (t, J = 11,2 Hz, 0,5H), 2,77 (s, 2H), 2,39 - 2,53 (m, 1H), 1,85 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,54 - 1,63 (m, 6H), 1,29-1,43 (m, 11H). LC-MS: m/z 487,1 (M + H)⁺.

Acetato de (R)-3-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)-2,2-dimetil-3-oxopropilo (Compuesto 419).

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,83 (s, 2H), 4,31 - 4,45 (m, 2H), 4,16 - 4,27 (m, 3H), 4,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,40 (br. s., 1H), 2,90 - 3,08 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,12 - 2,28 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 3H), 1,67 - 1,76 (m, 1H), 1,33 (dd, J = 11,7, 1,4 Hz, 12H), 1,07 - 1,18 (m, 2H), 0,97-1,06 (m, 5H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 497,5 (M + H)⁺.

4-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxobutanoato de (R)-metilo (Compuesto 412).

30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,78 - 4,91 (m, 2H), 4,62 - 4,65 (m, 0,5H), 4,29 - 4,44 (m, 1,5H), 4,10 - 4,26 (m, 1H), 3,79 (d, J = 13,8 Hz, 0,5H), 3,68 - 3,74 (m, 3H), 3,40 - 3,58 (m, 1H), 2,91 - 3,15 (m, 2,5H), 2,78 (s, 2H), 2,64 - 2,74 (m, 4H), 2,07 - 2,34 (m, 1H), 1,69 - 1,76 (m, 1H), 1,33 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,07 - 1,20 (m, 2H), 0,99 - 1,06 (m, 5H), 0,89 - 0,95 (m, 1,5H), 0,82 (d, J = 7,0 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 469,4 (M + H)⁺.

35 Ácido (R)-4-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxobutanoico (Compuesto 416).

40 El compuesto del título se preparó a partir de hidrólisis con LiOH/metanol-H₂O del Compuesto 412. RMN ¹H (METANOL- d₄) δ 4,80 - 4,92 (m, 2H), 4,50 - 4,53 (m, 0,5H), 4,23 - 4,45 (m, 1,5H), 4,10 - 4,22 (m, 1H), 3,97 (d, J = 14,1 Hz, 0,5H), 3,42 - 3,55 (m, 0,5H), 2,91 - 3,20 (m, 2,5H), 2,58 - 2,87 (m, 6H), 2,07 - 2,32 (m, 1H), 1,81 - 1,92 (m, 1H), 1,26 - 1,38 (m, 6H), 1,09 - 1,17 (m, 2H), 1,02 - 1,09 (m, 3H), 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 2H). LC-MS: m/z 455,4 (M + H)⁺.

(R)-3-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)-3-oxopropanoato de metilo (Compuesto 409).

45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,75 - 4,90 (m, 2H), 4,63 - 4,68 (m, 0,5H), 4,29 - 4,44 (m, 1,5H), 4,11 - 4,27 (m, 1H), 3,71 - 3,83 (m, 3H), 3,42 - 3,67 (m, 4H), 2,93 - 3,15 (m, 2H), 2,71 - 2,84 (m, 2H), 2,06 - 2,33 (m, 1H), 1,66 - 1,78 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,06 - 1,18 (m, 2H), 0,97 - 1,05 (m, 5H), 0,81 - 0,94 (m, 3H). LC-MS: m/z 455,3 (M + H)⁺.

Ácido (R)-3-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)-3-oxopropanoico (Compuesto 418).

5 El compuesto del título se preparó a partir de hidrólisis con LiOH/metanol-H₂O del Compuesto 409. RMN ¹H (METANOL-d₄) δ 4,82 - 4,90 (m, 2H), 4,25 - 4,46 (m, 2H), 4,10 - 4,25 (m, 1H), 3,85 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,39 - 3,65 (m, 2H), 2,93 - 3,22 (m, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,09 - 2,21 (m, 1H), 1,82 - 1,90 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 0,97 - 1,17 (m, 7H), 0,84 - 0,94 (m, 3H). LC-MS: m/z 441,5 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclobutil-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 396).

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,52 - 4,69 (m, 3,5H), 4,26 - 4,49 (m, 1,5H), 4,16 (d, J = 12,5 Hz, 0,5H), 3,90 (d, J = 10,0 Hz, 0,5H), 3,37 - 3,66 (m, 2H), 2,99 - 3,29 (m, 2,5H), 2,70 - 2,83 (m, 2H), 2,37 (dt, J = 19,6, 10,1 Hz, 2H), 2,20 - 2,31 (m, 2,5H), 1,98 - 2,11 (m, 1H), 1,84 - 1,96 (m, 1H), 1,73 - 1,83 (m, 1H), 1,29 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 0,89 - 1,11 (m, 7H), 0,77 - 0,87 (m, 3H). LC-MS: m/z 437,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 8. Compuestos adicionales de Fórmula I producidos de acuerdo con el Esquema 2, Etapa E3.

15 Utilizando los compuestos intermedios apropiados de piranopiridina y de piperazina sustituidos, se prepararon compuestos de la invención de una manera equivalente a los compuestos preparados usando la Etapa E3 del Esquema 2.

(R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(metoxi(metil)amino)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 338).

20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,77 - 4,89 (m, 2H), 4,51 - 4,68 (m, 0,5H), 4,28 - 4,43 (m, 1,5H), 4,21 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,66 - 3,83 (m, 1H), 3,52 - 3,64 (m, 3,5H), 3,38 - 3,50 (m, 1H), 2,91 - 3,21 (m, 2,5H), 2,73 - 2,80 (m, 2H), 2,64 - 2,71 (m, 2H), 1,97 - 2,29 (m, 2H), 1,67 - 1,75 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 0,98 - 1,20 (m, 7H), 0,81 - 0,91 (m, 3H). LC-MS: m/z 456,1 (M + H)⁺.

(R)-6-(4-(2-(1H-imidazol-1-il)acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 374).

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,83 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,06 (dd, J = 16,3, 7,8 Hz, 1H), 4,86 - 4,97 (m, 1H), 4,79 - 4,85 (m, 2H), 4,53 - 4,56 (m, 0,5H), 4,26 - 4,41 (m, 1,5H), 4,12 - 4,24 (m, 1H), 3,70 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 3,40 - 3,58 (m, 1H), 2,95 - 3,16 (m, 2,5H), 2,76 (s, 2H), 2,09 - 2,27 (m, 1H), 1,67 - 1,75 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 0,90 - 1,19 (m, 8,5H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 463,2 (M + H)⁺.

30 (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(2-metil-1H-imidazol-1-il)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 380).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 6,93 - 7,16 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,73 - 5,03 (m, 4H), 4,12-4,42 (m, 3H), 3,82 (br. s., 0,5H), 3,50 - 3,65 (m, 1H), 2,95 - 3,19 (m, 2,5H), 2,68 - 2,82 (m, 2H), 2,32 - 2,43 (m, 3H), 2,12 - 2,25 (m, 1H), 1,67 - 1,78 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 1,07-1,19 (m, 3,5H), 0,92 - 1,05 (m, 5H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), LCMS: m/z 477,3 (M + H)⁺.

35 (R)-6-(4-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 324).

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,28 (br. s., 1H), 7,98 (br. s., 1H), 4,99 - 5,22 (m, 2H), 4,75-4,92 (m, 2H), 4,57 (d, J = 12,8 Hz, 0,5H), 4,26 - 4,44 (m, 1,5H), 4,19 (dd, J = 19,1, 13,3 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 3,45 - 3,65 (m, 1H), 2,92 - 3,16 (m, 2,5H), 2,70 - 2,85 (m, 2H), 2,11 - 2,41 (m, 1H), 1,67 - 1,80 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 0,90 - 1,19 (m, 8,5H), 0,82 (d, J = 6,5 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 464,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 9. Compuesto adicional de Fórmula I producido de acuerdo con el Esquema 2, Etapa E4.

Usando los compuestos intermedios apropiados de piranopiridina y de piperazina sustituidos, se preparó el siguiente compuesto de la invención de manera equivalente a los compuestos preparados usando el Etapa E4 del Esquema 2.

45 (R)-8-ciclopropil-6-(4-(2-(2-hidroxietoxi)acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 348).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,78 - 4,90 (m, 2H), 4,58 - 4,60 (m, 0,5H), 4,11 - 4,41 (m, 4,5H), 3,73 (dd, J = 18,6,

4,3 Hz, 4H), 3,60 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,35 - 3,52 (m, 0,5H), 3,27-3,29 (m, 0,5H), 2,92 - 3,10 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,22 - 2,35 (m, 0,5H), 2,13 (dt, J = 10,8, 6,5 Hz, 0,5H), 1,66 - 1,75 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 0,97 - 1,18 (m, 7H), 0,88 - 0,92 (m, 1,5H), 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 457,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 10. Compuesto adicional de Fórmula I producido de acuerdo con el Esquema 2, Etapa E5.

- 5 Utilizando los compuestos intermedios apropiados de piranopiridina y de piperazina sustituidos, se preparó el siguiente compuesto de la invención de manera equivalente a los compuestos preparados usando la Etapa E5 del Esquema 2.

(R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(prop-2-inilamino)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 373).

- 10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,90 (m, 2H), 4,61 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,27 - 4,42 (m, 1,5H), 4,09 - 4,23 (m, 1H), 3,34 - 3,70 (m, 6H), 2,93 - 3,11 (m, 3H), 2,76 (s, 2H), 2,20 - 2,33 (m, 2H), 1,67 - 1,75 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,07 - 1,17 (m, 2H), 0,98 - 1,05 (m, 5H), 0,88 - 0,92 (m, 1,5H), 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 450,4 (M + H)⁺.

Ejemplo 11. Compuestos adicionales de Fórmula I producidos de acuerdo con el Esquema 2, Etapa E6.

- 15 Usando los compuestos intermedios apropiados de piranopiridina y de piperazina sustituidos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención de una manera equivalente a los compuestos preparados usando la Etapa E6 del Esquema 2.

(R)-8-ciclopropil-6-(4-(2-etoxiacetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 345).

- 20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,75 - 4,90 (m, 2H), 4,54 - 4,57 (m, 0,5H), 4,25 - 4,41 (m, 2H), 4,05 - 4,23 (m, 2,5H), 3,87 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,58 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,90 - 3,11 (m, 2,5H), 2,76 (s, 2H), 2,07 - 2,33 (m, 1H), 1,66 - 1,75 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,20 - 1,28 (m, 3H), 0,97 - 1,19 (m, 7H), 0,79 - 0,93 (m, 3H). LC-MS: m/z 441,3 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclopropil-6-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 390).

- 25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,77 - 4,89 (m, 2H), 4,53 - 4,56 (m, 0,5H), 4,28 - 4,41 (m, 2H), 4,10 - 4,28 (m, 2,5H), 3,89 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,58 - 3,60 (m, 0,5H), 3,31 - 3,49 (m, 2,5H), 2,92 - 3,12 (m, 2,5H), 2,70 - 2,84 (m, 2H), 2,10 - 2,31 (m, 1H), 1,65 - 1,77 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 0,95 - 1,17 (m, 8H), 0,79 - 0,92 (m, 3H), 0,50 - 0,64 (m, 2H), 0,18 - 0,31 (m, 2H). LC-MS: m/z 467,4 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-propoxiacetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo (Compuesto 381).

- 30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,89 (m, 2H), 4,54 - 4,56 (m, 0,5H), 4,25 - 4,40 (m, 2H), 4,04 - 4,24 (m, 2,5H), 3,89 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,36 - 3,62 (m, 3H), 2,89 - 3,10 (m, 2,5H), 2,72 - 2,81 (m, 2H), 2,08 - 2,30 (m, 1H), 1,60 - 1,70 (m, 3H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,05 - 1,18 (m, 2H), 0,98 - 1,04 (m, 5H), 0,91 - 0,97 (m, 3H), 0,82 - 0,90 (m, 3H). LC-MS: m/z 455,4 (M + H)⁺.

- 35 8-ciclopropil-6-((3R)-3-isopropil-4-(2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 417).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,79 - 4,91 (m, 2H), 4,55 - 4,57 (m, 0,5H), 4,11 - 4,40 (m, 5,5H), 3,76 - 3,97 (m, 4,5H), 3,44 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,92 - 3,14 (m, 2,5H), 2,73 - 2,82 (m, 2H), 2,13 - 2,31 (m, 1H), 2,00 - 2,11 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 1H), 1,33 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,08 - 1,19 (m, 2H), 0,98 - 1,07 (m, 5H), 0,83 - 0,95 (m, 3H). LC-MS: m/z 483,5 (M + H)⁺.

- 40 (R)-8-ciclopropil-6-(4-(2-(furan-2-ilmetoxi)acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 404).

- 45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,43 (s, 1H), 6,30 - 6,49 (m, 2H), 4,76 - 4,91 (m, 2H), 4,48-4,67 (m, 2,5H), 4,08 - 4,38 (m, 4,5H), 3,76 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 3,30 - 3,58 (m, 1H), 2,87-3,16 (m, 2,5H), 2,67 - 2,84 (m, 2H), 2,07 - 2,33 (m, 1H), 1,62 - 1,79 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,5 Hz, 6H), 1,06 - 1,18 (m, 2H), 0,93 - 1,06 (m, 5H), 0,80 - 0,90 (m, 3H). LCMS: m/z 493,4 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclopropil-6-(4-(2-(3-fluorofenoxi)acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetilisocroman-5-carbonitrilo

(Compuesto 384).

5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,11 - 7,26 (m, 1H), 6,66 - 6,77 (m, 2,5H), 6,56 - 6,65 (m, 0,5H), 4,83 (s, 2H), 4,67 - 4,78 (m, 2H), 4,53 - 4,57 (m, 0,5H), 4,26 - 4,40 (m, 1,5H), 4,07 - 4,25 (m, 1H), 3,89 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,51 - 3,60 (m, 0,5H), 3,42 - 3,49 (m, 0,5H), 2,86 - 3,14 (m, 2,5H), 2,76 (s, 2H), 2,05 - 2,23 (m, 1H), 1,64 - 1,78 (m, 1H), 1,31 (d, J = 3,5 Hz, 6H), 0,95 - 1,18 (m, 7H), 0,83 - 0,95 (m, 1,5H), 0,76 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 507,4 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(piridin-3-iloxi)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 399).

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,38 (br. s., 1H), 8,28 (br. s., 1H), 7,19 - 7,46 (m, 2H), 4,72-4,98 (m, 4H), 4,54 - 4,57 (m, 0,5H), 4,26 - 4,42 (m, 1,5H), 4,12 - 4,25 (m, 1H), 3,85 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 3,45 - 3,62 (m, 1H), 2,90 - 3,17 (m, 2,5H), 2,72 - 2,82 (m, 2H), 2,09 - 2,35 (m, 1H), 1,66 - 1,76 (m, 1H), 1,32 (d, J = 3,8 Hz, 6H), 0,91 - 1,19 (m, 8,5H), 0,76 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 490,4 (M + H)⁺.

(R)-6-(4-(2-(4-bromo-1H-pirazol-1-il)acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c] piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 415).

15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,90 - 5,13 (m, 2H), 4,80-4,90 (m, 2H), 4,56 - 4,59 (m, 0,5H), 4,27 - 4,40 (m, 1,5H), 4,18 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 3,41 - 3,63 (m, 1H), 2,89 - 3,12 (m, 2,5H), 2,78 (s, 2H), 2,08 - 2,34 (m, 1H), 1,65 - 1,81 (m, 1H), 1,33 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 0,96 - 1,19 (m, 7H), 0,88 - 0,95 (m, 1,5H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 541,2 (M + H)⁺.

(R)-6-(4-(2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin -5-carbonitrilo (Compuesto 408).

20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,70 - 7,87 (m, 2H), 5,19 - 5,47 (m, 2H), 4,76 - 4,91 (m, 2H), 4,55 - 4,58 (m, 0,5H), 4,26 - 4,43 (m, 1,5H), 4,18 (t, J = 13,1 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,43 - 3,67 (m, 1H), 2,90 - 3,16 (m, 2,5H), 2,77 (s, 2H), 2,16 (td, J = 6,8, 3,5 Hz, 1H), 1,67 - 1,78 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 0,97 - 1,19 (m, 7H), 0,89 - 0,96 (m, 1,5H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 464,4 (M + H)⁺.

25 (R)-6-(4-(2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin -5-carbonitrilo (Compuesto 407).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,62 - 7,74 (m, 2H), 5,32 - 5,50 (m, 2H), 4,75 - 4,91 (m, 2H), 4,56 - 4,59 (m, 0,5H), 4,32 (t, J = 11,3 Hz, 1,5H), 4,17 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,69 (d, J = 13,8 Hz, 0,5H), 3,35 - 3,58 (m, 1H), 2,92 - 3,14 (m, 2,5H), 2,70 - 2,83 (m, 2H), 2,08 - 2,26 (m, 1H), 1,71 (dd, J = 7,5, 4,5 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 0,94 - 1,18 (m, 8,5H), 0,78 - 0,91 (m, 1,5H). LC-MS: m/z 464,4 (M + H)⁺.

30 (R)-6-(4-(2-(1H-indol-1-il)acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 406).

35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17 - 7,30 (m, 2H), 7,05 - 7,14 (m, 2H), 6,57 (br. s., 1H), 4,85 - 5,00 (m, 2H), 4,81 (br. s., 2H), 4,57 (d, J = 10,0 Hz, 0,5H), 4,34 (d, J = 10,0 Hz, 0,5H), 4,23 (dd, J = 18,9, 13,7 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 12,5 Hz, 0,5H), 4,03 (d, J = 12,5 Hz, 0,5H), 3,63 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,31 - 3,52 (m, 1H), 2,89 - 3,08 (m, 1,5H), 2,62 - 2,86 (m, 3H), 2,06 - 2,32 (m, 1H), 1,66 - 1,75 (m, 1H), 1,30 (d, J = 3,5 Hz, 6H), 0,91 - 1,16 (m, 8,5H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 512,4 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c] piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 401).

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,30 - 7,38 (m, 2H), 4,79 - 5,11 (m, 4H), 4,55 - 4,58 (m, 0,5H), 4,23 - 4,39 (m, 1,5H), 4,15 (dd, J = 9,9, 7,7 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,58 - 4,61 (m, 0,5H), 3,35 - 3,52 (m, 0,5H), 2,83 - 3,12 (m, 2,5H), 2,71 - 2,82 (m, 2H), 2,04 - 2,15 (m, 4H), 1,66 - 1,75 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 0,96 - 1,16 (m, 7H), 0,85 - 0,93 (m, 1,5H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 477,5 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c] piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 400).

45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,42 (dd, J = 7,0, 2,3 Hz, 1H), 6,10 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 4,76-5,15 (m, 3H), 4,55 - 4,58 (m, 0,5H), 4,29 (t, J = 14,3 Hz, 1,5H), 4,14 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,56 - 3,58 (m, 0,5H), 3,33 - 3,50 (m, 0,5H), 2,83 - 3,12 (m, 2,5H), 2,69-2,81 (m, 2H), 2,26 - 2,35 (m, 3H), 2,08 - 2,25 (m, 1H), 1,65 - 1,75

(m, 1H), 1,31 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 0,94 - 1,20 (m, 7H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). LC-MS: m/z 477,5 (M + H)⁺.

Ejemplo 11. Compuestos adicionales de Fórmula I producidos de acuerdo con el Esquema 2, Etapa F1.

- 5 Utilizando los compuestos intermedios apropiados de piranopiridina y de piperazina sustituidos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención de una manera equivalente a los compuestos preparados usando la Etapa F1 del Esquema 2.
- 10 4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-piperazin-1,2-dicarboxilato de 2-etil-1-(2-metoxietilo) (Compuesto 315).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,68 - 4,91 (m, 4H), 4,06 - 4,34 (m, 6H), 3,87 - 4,00 (m, 2H), 3,58 - 3,69 (m, 3H), 3,37 - 3,45 (m, 4H), 3,09 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,38-2,48 (m, 1H), 1,86 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 1,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,63 - 1,70 (m, 3H), 1,29 - 1,44 (m, 4H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 501,0 (M + H)⁺.
- 15 4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-etilo (Compuesto 358).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,69 (s, 2H), 4,41 (br. s., 1H), 4,08 - 4,25 (m, 4H), 4,01 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,93 (td, J = 5,8, 1,0 Hz, 2H), 3,18 - 3,40 (m, 2H), 3,05 (td, J = 12,4, 3,5 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,35 - 2,46 (m, 1H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,75 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,54 - 1,70 (m, 4H), 1,31 - 1,41 (m, 2H), 1,30 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 1,27 - 1,29 (m, 3H), 1,23 - 1,26 (m, 1H). LC-MS: m/z 413,3 (M + H)⁺.
- 20 4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-propilo (Compuesto 359).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,69 (s, 2H), 4,41 (br. s., 1H), 3,97 - 4,25 (m, 5H), 3,88 - 3,96 (m, 2H), 3,20 - 3,41 (m, 2H), 3,06 (td, J = 12,4, 3,8 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,41 (tt, J = 10,9, 3,9 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,71 - 1,77 (m, 1H), 1,53 - 1,71 (m, 6H), 1,26 - 1,41 (m, 6H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H). LC-MS: m/z 427,3 (M + H)⁺.
- 25 4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (R)-bencilo (Compuesto 343).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,30 - 7,43 (m, 6H), 5,11 - 5,22 (m, 2H), 4,63 - 4,73 (m, 2H), 4,45 (br. s., 1H), 4,09 - 4,27 (m, 2H), 4,04 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,93 (td, J = 5,8, 1,0 Hz, 2H), 3,36 (td, J = 12,7, 3,3 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 13,1, 3,8 Hz, 1H), 3,05 (td, J = 12,4, 3,5 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,33 - 2,49 (m, 1H), 1,78 - 1,88 (m, 2H), 1,74 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,48 - 1,70 (m, 6H), 1,25 - 1,40 (m, 7H). LC-MS: m/z 475,3 (M + H)⁺.
- 30 4-(5-ciano-8-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)piperazin-1-carboxilato de 4-metoxifenilo (Compuesto 103).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,04 - 7,16 (m, 2H), 6,86 - 6,98 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,92 - 4,03 (m, 2H), 3,82 (s, 5H), 3,69 - 3,79 (m, 6H), 2,97 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,84 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 437,3 (M + H)⁺.
- 35 4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-2-isopropil-piperazin-1-carboxilato de (R)-2-metoxietilo (Compuesto 307).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,74 - 4,90 (m, 2H), 4,20 - 4,33 (m, 3H), 4,14 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,85 (br. s., 1H), 3,55 - 3,65 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,20 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,97 - 3,11 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,12 (dt, J = 10,4, 6,6 Hz, 1H), 1,68 - 1,74 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 0,94 - 1,17 (m, 7H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 457,0 (M + H)⁺.
- 40 4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-2-isopropil-piperazin-1-carboxilato de (R)-etilo (Compuesto 367).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,77 - 4,88 (m, 2H), 4,29 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 13,3 Hz, 4H), 3,83 (br. s., 1H), 3,11 - 3,24 (m, 1H), 2,95 - 3,10 (m, 2H), 2,72 - 2,81 (m, 2H), 2,11 (dq, J = 17,1, 6,7 Hz, 1H), 1,65 - 1,73 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,05 - 1,17 (m, 2H), 0,94 - 1,04 (m, 5H), 0,83 - 0,88 (m, 3H). LCMS: m/z 427,2 (M + H)⁺.
- 45 4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-propilo (Compuesto 371).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,77 - 4,89 (m, 2H), 4,29 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,01 - 4,16 (m, 4H), 3,82 (br. s., 1H), 3,10 - 3,26 (m, 1H), 2,93 - 3,10 (m, 2H), 2,73 - 2,81 (m, 2H), 2,07 - 2,18 (m, 1H), 1,62 - 1,74 (m, 3H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,05 - 1,19 (m, 2H), 0,93 - 1,03 (m, 8H), 0,82 - 0,89 (m, 3H). LC-MS: m/z 441,3 (M + H)⁺.

- 5 4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridine-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-4-metoxifenilo (Compuesto 337).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 6,98 - 7,05 (m, 2H), 6,84 - 6,91 (m, 2H), 4,78 - 4,89 (m, 2H), 4,35 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,91 - 4,03 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,40 (dt, J = 12,9, 6,7 Hz, 1H), 3,15 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,18 - 2,27 (m, 1H), 1,68 - 1,77 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,09 - 1,22 (m, 2H), 0,92 - 1,06 (m, 8H). LC-MS: m/z 505,0 (M + H)⁺.

- 10 4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropil-piperazin-1-carboxilato de (R)-isobutilo (Compuesto 339).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,90 (m, 2H), 4,30 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 3,78 - 3,97 (m, 3H), 3,17 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,12 (dt, J = 10,3, 6,7 Hz, 1H), 1,95 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,66 - 1,74 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,07 - 1,18 (m, 2H), 0,92 - 1,03 (m, 11H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 455,0 (M + H)⁺.

- 15 4-(5-ciano-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)piperazin-1,2-dicarboxilato de 2-etil-1-metilo (Compuesto 333).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,87 (br. s., 1H), 4,68 - 4,84 (m, 3H), 4,12 - 4,29 (m, 2H), 3,92 - 4,12 (m, 2H), 3,69 - 3,82 (m, 3H), 3,48 - 3,68 (m, 1H), 3,35 (td, J = 13,6, 4,3 Hz, 1H), 3,00 - 3,14 (m, 1H), 2,75 - 2,88 (m, 3H), 1,29 (d, J = 3,5 Hz, 6H), 1,19 (td, J = 7,0, 4,0 Hz, 9H). LC-MS: m/z 477,1 (M + H)⁺.

- 20 1-(2-metoxietil) 4-(5-ciano-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)piperazin-1,2-dicarboxilato de 2-etilo (Compuesto 329).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,73 - 4,88 (m, 2H), 4,71 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 4,14 - 4,39 (m, 4H), 3,97 - 4,13 (m, 2H), 3,50 - 3,69 (m, 3H), 3,42 (s, 1,5H), 3,31 - 3,37 (m, 1,5H), 3,08 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,75 - 2,91 (m, 3H), 1,24 - 1,36 (m, 9H), 1,13 - 1,23 (m, 6H). LC-MS: m/z 489,0 (M + H)⁺.

- 25 4-(5-ciano-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)piperazin-1,2-dicarboxilato de 2-etil-1-propilo (Compuesto 364).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,72 - 4,92 (m, 2H), 4,71 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,00 - 4,27 (m, 6H), 3,60 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,28 - 3,47 (m, 1H), 3,08 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 2,80 - 2,88 (m, 1H), 2,75 - 2,80 (m, 2H), 1,62 - 1,75 (m, 2H), 1,29 (d, J = 4,0 Hz, 7H), 1,14 - 1,22 (m, 10H). LC-MS: m/z 473,3 (M + H)⁺.

- 30

Ejemplo 12. Compuesto adicional de Fórmula I producido de acuerdo con el Esquema 2, Etapa F2.

Utilizando los compuestos intermedios apropiados de piranopiridina y de piperazina sustituidos, se preparó el compuesto siguiente de la invención de una manera equivalente a los compuestos preparados usando la Etapa F2 del Esquema 2.

- 35 4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxilato de (R)-ciclopropilmetilo (Compuesto 370).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,75 - 4,91 (m, 2H), 4,30 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,07 - 4,21 (m, 2H), 3,80 - 3,98 (m, 3H), 3,18 (br. s., 1H), 2,96 - 3,10 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,11 (dt, J = 10,4, 6,5 Hz, 1H), 1,67 - 1,73 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,07 - 1,20 (m, 3H), 0,94 - 1,05 (m, 5H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,50 - 0,63 (m, 2H), 0,28 (q, J = 4,7 Hz, 2H). LC-MS: m/z 453,4 (M + H)⁺.

- 40

Ejemplo 13. Compuestos adicionales de Fórmula I producidos de acuerdo con el Esquema 2, Etapa G1.

Utilizando los compuestos intermedios apropiados de piranopiridina y de piperazina sustituidos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención de manera equivalente a los compuestos preparados usando la Etapa G1 del Esquema 2.

- 45 4-(4-ciano-1-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-il)-N-ciclohexilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 115).

ES 2 618 637 T3

- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,67 - 3,75 (m, 1H), 3,61 - 3,67 (m, 4H), 3,49 - 3,55 (m, 4H), 3,17 (quin, J = 6,7 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,93 - 2,04 (m, 2H), 1,79 - 1,85 (m, 4H), 1,61 - 1,76 (m, 4H), 1,33 - 1,47 (m, 2H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,08 - 1,17 (m, 2H). LC-MS: m/z 410,0 (M + H)⁺.
- 5 (2S,6R)-4-(4-ciano-1-isopropil-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-il)-N-ciclohexil-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 109).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,29 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 12,5 Hz, 4H), 3,74 (br. s., 1H), 3,07 - 3,27 (m, 3H), 2,89 (br. s., 2H), 2,66 (br. s., 2H), 2,00 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,71 (br. s., 7H), 1,34 - 1,49 (m, 8H), 1,08 - 1,26 (m, 9H). LC-MS: m/z 438,0 (M + H)⁺.
- 10 (R)-4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-N-(4-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 281).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,30 - 7,36 (m, 2H), 6,97 - 7,02 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,36 (dt, J = 6,5, 3,2 Hz, 1H), 4,13 - 4,31 (m, 2H), 3,85 - 4,01 (m, 3H), 3,31 - 3,51 (m, 2H), 3,17 (td, J = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,42 (tt, J = 11,1, 3,7 Hz, 1H), 1,80 - 1,88 (m, 2H), 1,76 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,65 - 1,71 (m, 2H), 1,53 - 1,62 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,26 - 1,35 (m, 3H). LC-MS: m/z 478,2 (M + H)⁺.
- 15 1-(alilcarbamoil)-4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-piperazina-2-carboxilato de etilo (Compuesto 330).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,90 (ddt, J = 17,1, 10,5, 5,4 Hz, 1H), 5,23 (dq, J = 17,1, 1,6 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 10,3, 1,3 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 4,0, 2,3 Hz, 1H), 4,79 (dt, J = 13,6, 2,0 Hz, 1H), 4,65 - 4,74 (m, 3H), 4,22 - 4,30 (m, 1H), 3,86 - 4,19 (m, 6H), 3,64 - 3,75 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 13,4, 4,4 Hz, 1H), 3,09 - 3,20 (m, 1H), 2,91 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,35-2,45 (m, 1H), 1,84 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,64 - 1,72 (m, 2H), 1,54 - 1,60 (m, 1H), 1,28 - 1,41 (m, 4H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LC-MS: m/z 482,4 (M + H)⁺.
- 20 (R)-4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-N-etil-2-metilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 335).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,69 (s, 2H), 4,16 - 4,27 (m, 2H), 4,12 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,88 - 3,97 (m, 2H), 3,81 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,28 - 3,41 (m, 4H), 3,15 (br. s., 1H), 2,92 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,40 (tt, J = 11,1, 3,5 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,68 (br. s., 1H), 1,53 - 1,62 (m, 2H), 1,27 - 1,37 (m, 7H), 1,15 - 1,19 (m, 3H). LC-MS: m/z 412,2 (M + H)⁺.
- 25 (R)-N-alil-4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-metilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 334).
- 30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,91 (ddt, J = 17,1, 10,4, 5,6 Hz, 1H), 5,09 - 5,25 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,51 (br. s., 1H), 4,17 - 4,26 (m, 2H), 4,13 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,89 - 3,98 (m, 4H), 3,78 - 3,89 (m, 1H), 3,28 - 3,39 (m, 2H), 3,04 - 3,22 (m, 1H), 2,92 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,40 (tt, J = 11,1, 3,7 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,63 - 1,70 (m, 3H), 1,52 - 1,63 (m, 2H), 1,32 - 1,42 (m, 2H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 424,3 (M + H)⁺.
- 35 (R)-4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-N-(2-fluorofenil)-2-metilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 300).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,07 - 8,16 (m, 1H), 6,93 - 7,16 (m, 3H), 6,63 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,33 - 4,44 (m, 1H), 4,27 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,88 - 4,03 (m, 3H), 3,35 - 3,54 (m, 2H), 3,13 - 3,27 (m, 1H), 2,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,34 - 2,49 (m, 1H), 1,85 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,54 - 1,64 (m, 3H), 1,40 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,27 - 1,38 (m, 4H). LC-MS: m/z 477,9 (M + H)⁺.
- 40 (R)-4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-metil-N-p-tolilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 280).
- RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,25 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,34 (br. s., 1H), 4,70 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 6,4, 3,1 Hz, 1H), 4,11 - 4,31 (m, 2H), 3,87 - 4,02 (m, 3H), 3,31 - 3,51 (m, 2H), 3,17 (td, J = 12,2, 3,5 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,41 (tt, J = 11,1, 3,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,84 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,64 - 1,71 (m, 3H), 1,54 - 1,60 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,26 - 1,34 (m, 3H). LC-MS: m/z 474,2 (M + H)⁺.
- 45 (R)-4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-metil-N-o-tolilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 279).

ES 2 618 637 T3

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,09 - 7,22 (m, 2H), 6,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,37 (dt, J = 6,5, 3,2 Hz, 1H), 4,14 - 4,31 (m, 2H), 3,93 (td, J = 5,8, 1,3 Hz, 3H), 3,33-3,51 (m, 2H), 3,18 (td, J = 12,3, 3,8 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,37 - 2,47 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,85 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,60 - 1,72 (m, 4H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,26 - 1,35 (m, 3H). LC-MS: m/z 474,2 (M + H)⁺.

5 (R)-4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-N-(4-metoxifenil)-2-metilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 299).

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,27 (br. s., 1H), 7,25 (br. s., 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,35 (br. s., 1H), 4,70 (s, 2H), 4,35 (br. s., 1H), 4,10 - 4,31 (m, 2H), 3,87 - 4,00 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,31 - 3,50 (m, 2H), 3,18 (br. s., 1H), 2,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,37 - 2,46 (m, 1H), 1,84 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,69 (br. s., 1H), 1,54 - 1,63 (m, 2H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,26 - 1,35 (m, 4H). LC-MS: m/z 490,0 (M + H)⁺.

(2S,6R)-4-(5-ciano-8-ciclopentil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-N-ciclohexil-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 127).

15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,72 (s, 2H), 4,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,14 - 4,28 (m, 4H), 3,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,72 (dtd, J = 10,7, 7,1, 3,6 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 12,7, 4,1 Hz, 2H), 2,89-3,02 (m, 3H), 1,94 - 2,04 (m, 2H), 1,77 - 1,93 (m, 7H), 1,60 - 1,76 (m, 5H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 7H), 1,09 - 1,23 (m, 3H). LC-MS: m/z 466,2 (M + H)⁺.

4-(5-ciano-8-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-N-ciclohexil-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 108).

20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,67 - 4,75 (m, 2H), 4,28 (d, J = 12,8 Hz, 3H), 4,13 - 4,23 (m, 2H), 3,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,63 - 3,84 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 12,7, 4,1 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,81 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,90 - 2,05 (m, 3H), 1,67 - 1,76 (m, 3H), 1,34 - 1,43 (m, 8H), 1,15 - 1,23 (m, 8H). LC-MS: m/z 439,9 (M + H)⁺.

4-(5-ciano-8-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-N-ciclohexilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 107).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,72 (s, 2H), 4,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,64 - 3,85 (m, 5H), 3,54 (d, J = 5,0 Hz, 4H), 2,95 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,82 (dt, J = 13,1, 6,4 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 1,70 - 1,77 (m, 2H), 1,31 - 1,50 (m, 3H), 1,27 (br. s., 1H), 1,08-1,24 (m, 8H). LC-MS: m/z 412,2 (M + H)⁺.

25 4-(5-ciano-8-isopropil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-N-(4-fluorofenil)piperazin-1-carboxamida (Compuesto 102).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,32 - 7,41 (m, 2H), 6,97 - 7,10 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,97 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,74 - 3,81 (m, 4H), 3,64 - 3,73 (m, 4H), 2,96 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,84 (dt, J = 13,3, 6,7 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H). LC-MS: m/z 424,3 (M + H)⁺.

30 3-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxamido)propanoato de (R)-etilo (Compuesto 392).

35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,17 (br. s., 1H), 4,75 - 4,89 (m, 2H), 4,24 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,08 - 4,20 (m, 3H), 3,94 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,59 (br. s., 1H), 3,52 (br. s., 2H), 3,01 - 3,30 (m, 3H), 2,71 - 2,80 (m, 2H), 2,55 (br. s., 2H), 2,14 (m, 1H), 1,65 - 1,74 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 - 1,18 (m, 7H), 0,81 - 0,91 (m, 3H). LC-MS: m/z 498,3 (M + H)⁺.

(R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-N-etil-2-isopropilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 326).

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,89 (m, 2H), 4,36 (br. s., 1H), 4,24 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,58 - 3,76 (m, 1H), 3,30 (br. s., 2H), 3,22 (br. s., 1H), 3,03 - 3,19 (m, 2H), 2,70 - 2,82 (m, 2H), 2,09 - 2,19 (m, 1H), 1,66 - 1,74 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,07 - 1,20 (m, 5H), 0,95 - 1,04 (m, 5H), 0,89 (d, J = 6,5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 426,2 (M + H)⁺.

(R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-2-isopropil-N-pentilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 327).

45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,89 (m, 2H), 4,38 (br. s., 1H), 4,24 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,04 - 3,32 (m, 5H), 2,75 (s, 2H), 2,08 - 2,20 (m, 1H), 1,66 - 1,73 (m, 1H), 1,48 - 1,56 (m, 2H), 1,28 - 1,37 (m, 10H), 1,05-1,17 (m, 2H), 0,95 - 1,02 (m, 5H), 0,85 - 0,93 (m, 6H). LC-MS: m/z 468,5 (M + H)⁺.

(R)-N-bencil-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 328).

ES 2 618 637 T3

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,22 - 7,40 (m, 5H), 4,76 - 4,91 (m, 2H), 4,69 (br. s., 1H), 4,45 (br. s., 2H), 4,24 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,58-3,77 (m, 1H), 3,04 - 3,33 (m, 3H), 2,69 - 2,82 (m, 2H), 2,10 - 2,17 (m, 1H), 1,65 - 1,76 (m, 1H), 1,31 (d, J = 3,3 Hz, 6H), 1,05 - 1,17 (m, 2H), 0,93 - 1,02 (m, 5H), 0,83 - 0,93 (m, 3H). LC-MS: m/z 488,5 (M + H)⁺.

5 (R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-N-(4-fluorofenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 283).

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,22 - 7,36 (m, 2H), 6,91 - 7,07 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,73-4,92 (m, 2H), 4,29 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,00 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,31 (td, J = 12,5, 3,1 Hz, 1H), 3,07 - 3,24 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,18 - 2,29 (m, 1H), 1,67 - 1,74 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,05 - 1,18 (m, 2H), 0,98 - 1,04 (m, 5H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 492,2 (M + H)⁺.

(R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-N,2-diisopropilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 287).

15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,74 - 4,89 (m, 2H), 4,24 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,07 - 4,19 (m, 2H), 3,94 - 4,06 (m, 1H), 3,88 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,58 - 3,72 (m, 1H), 3,03 - 3,28 (m, 3H), 2,70 - 2,80 (m, 2H), 2,09 - 2,18 (m, 1H), 1,65 - 1,73 (m, 1H), 1,31 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 1,15 (dd, J = 6,4, 3,1 Hz, 6H), 1,07 - 1,13 (m, 2H), 0,94 - 1,03 (m, 5H), 0,83 - 0,92 (m, 3H). LC-MS: m/z 440,2 (M + H)⁺.

(R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-2-isopropil-N-fenetilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 286).

20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 3H), 4,73 - 4,88 (m, 2H), 4,36 (br. s., 1H), 4,19 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,44 - 3,59 (m, 3H), 3,01 - 3,21 (m, 3H), 2,84 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,04 - 2,12 (m, 1H), 1,65 - 1,73 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,04 - 1,17 (m, 2H), 0,97 - 1,02 (m, 2H), 0,90 - 0,95 (m, 3H), 0,74 - 0,82 (m, 3H). LC-MS: m/z 502,2 (M + H)⁺.

(R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-N-(4-cianofenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 303).

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,44 - 7,63 (m, 4H), 6,78 (br. s., 1H), 4,74 - 4,91 (m, 2H), 4,30 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,35 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,05 - 3,24 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,20 - 2,32 (m, 1H), 1,63 - 1,76 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,07 - 1,15 (m, 2H), 0,99 - 1,05 (m, 5H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 499,1 (M + H)⁺.

(R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-N-(4-etoxifenil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 282).

30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,20 - 7,26 (m, 2H), 6,80 - 6,86 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,75-4,90 (m, 2H), 4,28 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,99 (q, J = 6,9 Hz, 3H), 3,78 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,29 (td, J = 12,5, 3,1 Hz, 1H), 3,09 - 3,23 (m, 2H), 2,73 - 2,80 (m, 2H), 2,16 - 2,23 (m, 1H), 1,67 - 1,73 (m, 1H), 1,37 - 1,43 (m, 3H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,06 - 1,18 (m, 2H), 0,98 - 1,04 (m, 5H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 518,2 (M + H)⁺.

(R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropil-N-p-tolilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 301).

35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,21 - 7,26 (m, J = 8,5 Hz, 2H), 7,03 - 7,15 (m, J = 8,0 Hz, 2H), 6,29 - 6,46 (m, 1H), 4,74 - 4,91 (m, 2H), 4,28 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,11 - 4,20 (m, 1H), 4,01 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,29 (td, J = 12,5, 3,1 Hz, 1H), 3,08 - 3,22 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,16 - 2,23 (m, 1H), 1,66 - 1,72 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,07 - 1,18 (m, 2H), 0,98 - 1,03 (m, 5H), 0,94 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 488,0 (M + H)⁺.

40 (R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropil-N-(4-metoxifenil)piperazin-1-carboxamida (Compuesto 316).

45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,30 (br. s., 1H), 4,75 - 4,89 (m, 2H), 4,28 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 4H), 3,25 - 3,35 (m, 1H), 3,09 - 3,24 (m, 2H), 2,72 - 2,81 (m, 2H), 2,18 - 2,26 (m, 1H), 1,67 - 1,76 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,07 - 1,19 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,3 Hz, 5H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 503,9 (M + H)⁺.

1-(alilcarbamoil)-4-(5-ciano-8-isopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)piperazina-2-carboxilato de etilo (Compuesto 331).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,81 5,98 (m, 1H), 5,23 (dd, J = 17,1, 1,3 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 10,3, 1,3 Hz, 1H), 4,99 (br. s., 1H), 4,65 - 4,84 (m, 4H), 4,22 - 4,30 (m, 1H), 4,01 - 4,18 (m, 2H), 3,92 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,63 - 3,77 (m, 1H), 3,56 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 13,4, 4,1 Hz, 1H), 3,09 - 3,22 (m, 1H), 2,75 - 2,87 (m, 3H), 1,29 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 1,15 - 1,22 (m, 9H). LC-MS: m/z 470,4 (M + H)⁺.

5 **Ejemplo 14.** Compuestos adicionales de Fórmula I producidos de acuerdo con el Esquema 2, Etapa G2.

Utilizando los compuestos intermedios apropiados de piranopiridina y de piperazina sustituidos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención de una manera equivalente a los compuestos preparados usando la Etapa G2 del Esquema 2.

10 (R)-4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-N,2-dimetilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 357).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,69 (s, 2H), 4,38 - 4,61 (m, 1H), 4,17 - 4,29 (m, 2H), 4,13 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,89 - 4,00 (m, 2H), 3,77 - 3,87 (m, 1H), 3,20 - 3,40 (m, 2H), 3,04 - 3,19 (m, 1H), 2,92 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,81 - 2,88 (m, 3H), 2,40 (tt, J = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,52 - 1,75 (m, 5H), 1,24 - 1,41 (m, 6H). LC-MS: m/z 398,3 (M + H)⁺.

15 (R)-4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-metil-N-(prop-2-inil)piperazin-1-carboxamida (Compuesto 361).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,70 (s, 3H), 4,10 - 4,28 (m, 3H), 4,07 (br. s., 2H), 3,89 - 3,97 (m, 2H), 3,84 (dt, J = 12,8, 2,9 Hz, 1H), 3,27 - 3,40 (m, 2H), 3,11 (td, J = 12,2, 3,6 Hz, 1H), 2,88 - 2,95 (m, 2H), 2,41 (tt, J = 11,1, 3,7 Hz, 1H), 2,25 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 1,81 - 1,88 (m, 2H), 1,75 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,63 - 1,71 (m, 2H), 1,52 - 1,63 (m, 2H), 1,27 - 1,44 (m, 6H). LC-MS: m/z 422,4 (M + H)⁺.

20 (R)-4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-N-ciclopropil-2-metilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 360).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,69 (s, 3H), 4,05 - 4,29 (m, 3H), 3,93 (td, J = 5,8, 1,3 Hz, 2H), 3,69 - 3,86 (m, 1H), 3,31 (td, J = 12,1, 3,4 Hz, 2H), 3,11 (br. s., 1H), 2,85 - 2,95 (m, 2H), 2,68 (dt, J = 7,0, 3,4 Hz, 1H), 2,33 - 2,46 (m, 1H), 1,80 - 1,87 (m, 2H), 1,75 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,63 - 1,70 (m, 2H), 1,58 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,29 - 1,41 (m, 3H), 1,28 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,69-0,80 (m, 2H), 0,42 - 0,57 (m, 2H). LC-MS: m/z 424,4 (M + H)⁺.

25 (R)-4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-metil-N-propilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 378).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,70 (s, 2H), 4,53 (br. s., 1H), 4,07 - 4,27 (m, 3H), 3,88 - 3,98 (m, 2H), 3,78 - 3,86 (m, 1H), 3,17 - 3,38 (m, 4H), 3,12 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,40 (tt, J = 11,0, 3,6 Hz, 1H), 1,80 - 1,88 (m, 2H), 1,75 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,45 - 1,70 (m, 6H), 1,26 - 1,41 (m, 6H), 0,91 - 0,96 (m, 3H). LC-MS: m/z 426,2 (M + H)⁺.

30 (R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-2-isopropil-N-metilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 344).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,75 - 4,90 (m, 2H), 4,45 (br. s., 1H), 4,23 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,03 - 3,31 (m, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,75 (s, 2H), 2,09 - 2,22 (m, 1H), 1,66 - 1,74 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 0,95 - 1,18 (m, 7H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 412,3 (M + H)⁺.

(R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-2-isopropil-N-(prop-2-inil)piperazin-1-carboxamida (Compuesto 355).

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,72 - 4,90 (m, 2H), 4,55 (br. s., 1H), 4,25 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,05 (br. s., 2H), 3,93 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,18 - 3,33 (m, 1H), 3,02 - 3,18 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,20 - 2,28 (m, 1H), 2,15 (dt, J = 10,0, 6,7 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 0,97 - 1,06 (m, 6H), 0,84 - 0,96 (m, 4H). LC-MS: m/z 436,2 (M + H)⁺.

45 (R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-2-isopropil-N-(2-metoxietil)piperazin-1-carboxamida (Compuesto 353).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,74 - 4,86 (m, 3H), 4,26 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,41 - 3,50 (m, 2H), 3,33 - 3,40 (m, 3H), 3,01 - 3,29 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,08

- 2,19 (m, 1H), 1,64 - 1,74 (m, 1H), 1,28 - 1,36 (m, 6H), 0,95 - 1,03 (m, 6H), 0,88 (d, J = 7,0 Hz, 4H). LC-MS: m/z 456,2 (M + H)⁺.

(R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-N-(2-hidroxi-etil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 349).

5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,96 (br. s., 1H), 4,76 - 4,88 (m, 2H), 4,25 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,61 - 3,79 (m, 3H), 3,43 (br. s., 2H), 3,18-3,31 (m, 1H), 3,03 - 3,18 (m, 2H), 2,70 - 2,81 (m, 2H), 2,12 - 2,23 (m, 1H), 1,66 - 1,74 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 1,07 - 1,18 (m, 2H), 0,95 - 1,05 (m, 5H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 442,3 (M + H)⁺.

10 (R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-2-isopropil-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 351).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,88 (m, 2H), 4,29 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,49 - 3,71 (m, 2H), 3,37 (td, J = 12,6, 3,1 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 13,3, 3,5 Hz, 1H), 3,02 (td, J = 12,2, 3,4 Hz, 1H), 2,82 (s, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,08 - 2,24 (m, 1H), 1,63 - 1,73 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,06 - 1,19 (m, 2H), 0,97 - 1,04 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LC-MS: m/z 426,3 (M + H)⁺.

15 (R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetilisocroman-6-il)-N-(ciclopropilmetil)-2-isopropilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 365).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,74 - 4,92 (m, 2H), 4,47 (br. s., 1H), 4,25 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,03 - 3,28 (m, 5H), 2,69 - 2,80 (m, 2H), 2,08 - 2,18 (m, 1H), 1,82 (br. s., 1H), 1,66 - 1,74 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,06 - 1,19 (m, 2H), 0,94 - 1,02 (m, 5H), 0,85 - 0,93 (m, 3H), 0,43 - 0,55 (m, 2H), 0,19 (q, J = 4,8 Hz, 2H). LC-MS: m/z 452,2 (M + H)⁺.

20 (R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-N-ciclopropil-2-isopropilpiperazin-1-carboxamida (Compuesto 398).

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,88 (m, 2H), 4,66 (br. s., 1H), 4,23 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,54 - 3,75 (m, 1H), 2,97 - 3,25 (m, 3H), 2,75 (s, 2H), 2,66 (tt, J = 7,0, 3,6 Hz, 1H),

25 2,09 - 2,18 (m, 1H), 1,66 - 1,75 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 1,00 - 1,18 (m, 4H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,82 - 0,90 (m, 3H), 0,69 - 0,78 (m, 2H), 0,42 - 0,54 (m, 2H). LC-MS: m/z 438,4 (M + H)⁺.

Ejemplo 15. Compuestos adicionales de Fórmula I producidos de acuerdo con el Esquema 2, Etapa H.

30 Utilizando los compuestos intermedios apropiados de piranopiridina y de piperazina sustituidos, se prepararon los siguientes compuestos de la invención de una manera equivalente a los compuestos preparados usando la Etapa H del Esquema 2.

(R)-8-ciclohexil-6-(3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 336).

35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,70 (s, 2H), 4,09 - 4,25 (m, 3H), 3,94 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,43 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,14 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,89 - 2,95 (m, 5H), 2,42 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,75 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,68 (br. s., 1H), 1,59 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 - 1,37 (m, 4H). LC-MS: m/z 419,2 (M + H)⁺.

(R)-8-isopropil-6-(3-metil-4-(tiofen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 101).

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,66 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,73 - 3,83 (m, 4H), 3,18 - 3,33 (m, 4H), 2,92 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,81 (dt, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 433,1 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(tiofen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 284).

45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,58 (dd, J = 3,8, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 5,0, 3,8 Hz, 1H), 4,73 - 4,88 (m, 2H), 4,15 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,86 - 4,03 (m, 2H), 3,61 - 3,73 (m, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 1H), 2,99

(dd, J = 13,8, 4,0 Hz, 1H), 2,89 (td, J = 12,5, 3,8 Hz, 1H), 2,64 - 2,78 (m, 2H), 2,04 - 2,15 (m, 1H), 1,64 - 1,72 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 0,92 - 1,12 (m, 10H). LC-MS: m/z 501,2 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-tosilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 302).

- 5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,19 - 7,31 (m, 2H), 4,71 - 4,87 (m, 2H), 4,05 - 4,18 (m, 1H), 3,79 - 3,95 (m, 2H), 3,63 (dt, J = 9,7, 3,0 Hz, 1H), 3,29 - 3,45 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 13,7, 3,9 Hz, 1H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 2,70 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,07 (dq, J = 9,8, 6,7 Hz, 1H), 1,65 - 1,71 (m, 1H), 1,29 (d, J = 7,8 Hz, 6H), 1,05 - 1,13 (m, 1H), 0,97 - 1,04 (m, 3H), 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 6H). LC-MS: m/z 509,0 (M + H)⁺.

- 10 (R)-6-(4-(5-clorotiofen-2-ilsulfonil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 285).

- 15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,35 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,74 - 4,89 (m, 2H), 4,05 - 4,16 (m, 1H), 3,97 (dt, J = 12,8, 1,6 Hz, 1H), 3,79 - 3,91 (m, 1H), 3,64 (dt, J = 9,3, 3,5 Hz, 1H), 3,37 - 3,49 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 13,8, 4,0 Hz, 1H), 3,00 (td, J = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 2,66 - 2,81 (m, 2H), 2,06 - 2,15 (m, 1H), 1,64 - 1,72 (m, 1H), 1,30 (d, J = 8,5 Hz, 6H), 1,08 - 1,16 (m, 1H), 1,00 - 1,07 (m, 3H), 0,97 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 10,5 Hz, 3H). LC-MS: m/z 535,0 (M + H)⁺.

(R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 323).

- 20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,77 - 4,90 (m, 2H), 4,22 - 4,33 (m, 1H), 4,04 - 4,14 (m, 1H), 3,80 (dt, J = 14,3, 1,6 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,32 - 3,44 (m, 1H), 3,09 - 3,19 (m, 2H), 2,90 - 2,98 (m, 3H), 2,76 (s, 2H), 2,14 - 2,20 (m, 1H), 1,68 - 1,76 (m, 1H), 1,32 (d, J = 3,8 Hz, 6H), 1,01 - 1,17 (m, 4H), 0,97 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 4,0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 433,4 (M + H)⁺.

(R)-8-isopropil-3,3-dimetil-6-(3-metil-4-(tiofen-2-ilsulfonil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 170).

- 25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,60 (ddd, J = 9,3, 4,3, 1,4 Hz, 2H), 7,10 (dd, J = 5,0, 3,8 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,27 - 4,41 (m, 1H), 4,16 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 13,2, 2,1 Hz, 1H), 3,77 - 3,89 (m, 1H), 3,45 (td, J = 12,3, 3,3 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 13,1, 3,5 Hz, 1H), 3,14 (td, J = 12,3, 3,5 Hz, 1H), 2,85 (quin, J = 6,7 Hz, 1H), 2,78 (s, 2H), 1,31 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 4,0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 475,2 (M + H)⁺.

Ejemplo 16. Compuesto adicional de Fórmula I producido de acuerdo con el Esquema 2, Etapa I1-1.

- 30 Usando los compuestos intermedios apropiados de piranopiridina y de piperazina sustituidos, se preparó el siguiente compuesto de la invención de manera equivalente a los compuestos preparados usando la Etapa I1-1 del Esquema 2.

(R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (Compuesto 369).

- 35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,88 (m, 2H), 4,13 (dd, J = 12,8, 2,3 Hz, 1H), 3,97 - 4,07 (m, 1H), 3,45 - 3,62 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,12 - 3,24 (m, 1H), 2,98 - 3,10 (m, 2H), 2,89 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,51 (dd, J = 11,5, 8,0 Hz, 2H), 2,28 - 2,37 (m, 1H), 2,12 - 2,25 (m, 1H), 1,64 - 1,72 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,09 - 1,17 (m, 2H), 1,01 - 1,06 (m, 3H), 0,96 - 1,00 (m, 2H), 0,93 (d, J = 7,0 Hz, 3H). LC-MS: m/z 413,3 (M + H)⁺.

Ejemplo 17. Compuesto adicional de Fórmula I producido de acuerdo con el Esquema 2, Etapa I2.

- 40 Utilizando los compuestos intermedios apropiados de piranopiridina y de piperazina sustituidos, se preparó el siguiente compuesto de la invención de manera equivalente a los compuestos preparados usando la Etapa I2 del Esquema 2.

2-(4-(5-ciano-8-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6il)-2-metil-piperazin-1-il)acetato de (R)-metilo (Compuesto 342).

- 45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,70 (s, 2H), 4,09 - 4,24 (m, 2H), 3,94 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,68 - 3,83 (m, 3H), 3,45 - 3,59 (m, 1H), 3,39 (br. s., 2H), 3,07 (br. s., 1H), 2,73 - 3,02 (m, 5H), 2,41 (tt, J = 11,1, 3,6 Hz, 1H), 1,86 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,76 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,70 (br. s., 1H), 1,54 - 1,64 (m, 2H), 1,29 - 1,42 (m, 4H), 1,10 - 1,24 (m, 3H). LC-

MS: m/z 412,6 (M + H)⁺.

Ejemplo 18. Ensayos para inhibidores de R132H de IDH1.

5 Los ensayos se realizaron en un volumen de 76 μ l de amortiguador de ensayo (NaCl 150 mM, MgCl₂ 10 mM, Tris 20 mM, pH 7,5, albúmina de suero bovino al 0,03%) de la siguiente forma en una placa estándar de 384 pozos: A 25 μ l de mezcla del sustrato (NADPH 8 μ M, aKG 2 mM), se les añadió 1 μ l de compuesto de ensayo en DMSO. La placa se centrifugó brevemente, y a continuación se añadieron 25 μ l de mezcla enzimática (0,2 μ g/mL de R132H de IDH1) seguido de una breve centrifugación y agitación a 100 rpm. La reacción se incubó durante 50 minutos a temperatura ambiente, luego se añadieron 25 μ l de mezcla de detección (resazurina 30 μ M, 36 μ g/mL) y la mezcla se incubó adicionalmente durante 5 minutos a temperatura ambiente. La conversión de resazurina en resorufina se detectó por espectroscopia fluorescente a una Ex 544 Em 590 c/o 590.

10 Los compuestos de Fórmula I expuestos en la Tabla 1 se probaron en este ensayo y los resultados se exponen a continuación en la Tabla 2. Tal como se utiliza en la Tabla 2, "A" se refiere a una actividad inhibidora contra R132H de IDH1 con una IC₅₀ \leq 0,5 μ M; "B" se refiere a una actividad inhibidora contra R132H de IDH1 con una IC₅₀ mayor a 0,5 μ M y \leq 1 μ M; "C" se refiere a una actividad inhibidora contra R132H de IDH1 con una IC₅₀ mayor a 1 μ M y \leq 10 μ M; "D" se refiere a una actividad inhibidora contra R132H de IDH1 con una IC₅₀ mayor a 10 μ M. Tal como se utiliza en la Tabla 3, "A" se refiere a una actividad inhibidora contra R132H de IDH1 con una IC₅₀ \leq 0,5 μ M o una IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG \leq 0,5 μ M; "B" se refiere a una actividad inhibidora contra R132H de IDH1 con una IC₅₀ mayor a 0,5 μ M y \leq 1 μ M o una IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG mayor a 0,5 μ M y \leq 1 μ M; "C" se refiere a una actividad inhibidora contra R132H de IDH1 con una IC₅₀ mayor a 1 μ M y \leq 10 μ M o una IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG mayor a 1 μ M y \leq 10 μ M; y "D" se refiere a una actividad inhibidora contra R132H de IDH1 con una IC₅₀ mayor a 10 μ M o una IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG mayor a 10 μ M.

Tabla 2. Inhibición de R132H de IDH1 por Compuestos de Fórmula I

ES 2 618 637 T3

Comp. No.	Actividad de R132H de IDH	Comp. No.	Actividad de R132H de IDH
101	C	126	C
102	C	127	C
103	C	128	C
104	C	129	C
105	C	130	C
106	C	131	C
107	C	132	C
108	C	133	C
109	C	134	C
110	C	135	C
111	C	136	C
112	C	137	C
113	C	138	C
114	C	139	C
115	C	140	C
116	C	141	C
117	C	142	C
118	C	143	C
119	C	144	C
120	C	145	C
121	C	146	C
122	C	147	C
123	C	148	C
124	C	149	C
125	C	150	C

ES 2 618 637 T3

Comp. No.	Actividad de R132H de IDH	Comp. No.	Actividad de R132H de IDH
151	C	190	C
152	C	191	C
153	C	192	C
154	B	193	C
155	C	194	A
156	C	195	A
157	C	196	C
158	B	197	C
159	C	198	C
160	C	199	C
161	C	200	C
162	C	201	C
163	B	202	C
164	B	203	C
165	A	204	C
166	C	205	A
167	C	206	A
168	C	207	A
169	C	208	B
170	C	209	B
171	A	210	B
172	C	211	A
173	C	212	B
174	C	213	C
175	C	214	B
176	A	215	C
177	C	216	C
178	C	217	B
179	C	218	C
180	A	219	C
181	A	220	C
182	C	221	C
183	C	222	C
184	C	223	B
185	C	224	C
186	C	225	C
187	B	226	C
188	C	227	C
189	C	228	C

ES 2 618 637 T3

Comp. No.	Actividad de R132H de IDH	Comp. No.	Actividad de R132H de IDH
229	C	268	B
230	A	269	A
231	A	270	A
232	C	271	C
233	C	272	B
234	C	273	B
235	A	274	C
236	A	275	C
237	A	276	B
238	C	277	C
239	C	278	C
240	C	279	C
241	C	280	C
242	C	281	C
243	C	282	C
244	C	283	C
245	C	284	C
246	C	285	C
247	C	286	C
248	C	287	C
249	C	288	A
250	B	289	A
251	C	290	C
252	C	291	B
253	C	292	B
254	B	293	C
255	B	294	B
256	C	295	B
257	C	296	B
258	C	297	A
259	C	298	C
260	C	299	C
261	C	300	C
262	C	301	C
263	C	302	C
264	C	303	C
265	A	304	A
266	B	305	C
267	B	306	C

ES 2 618 637 T3

Comp. No.	Actividad de R132H de IDH	Comp. No.	Actividad de R132H de IDH
307	A	346	A
308	C	347	A
309	C	348	C
310	C	349	C
311	B	350	C
312	C	351	C
313	C	352	B
314	C	353	B
315	C	354	A
316	C	355	B
317	A	356	C
318	C	357	C
319	C	358	C
320	C	359	C
321	C	360	C
322	C	361	C
323	C	362	C
324	C	363	C
325	B	364	C
326	B	365	C
327	C	366	A
328	C	367	C
329	C	368	B
330	C	369	C
331	C	370	C
332	B	371	C
333	C	372	C
334	C	373	C
335	C	374	C
336	C	375	C
337	C	376	A
338	C	377	C
339	C	378	C
340	A	379	C
341	C	380	C
342	C	381	B
343	C	382	A
344	A	383	A
345	A	384	C

Comp. No.	Actividad de R132H de IDH	Comp. No.	Actividad de R132H de IDH
385	C	403	C
386	C	404	C
387	B	405	C
388	B	406	C
389	C	407	B
390	B	408	C
391	C	409	A
392	A	410	B
393	B	411	B
394	B	412	A
395	A	413	A
396	B	414	C
397	C	415	B
398	C	416	C
399	C	417	C
400	C	418	C
401	A	419	C
402	C		

Tabla 3

Comp. No.	R132 H IC50 (uM)	HT108 0 IC50 (uM)	U87R13 2H IC50 (uM)
421	B	C	C
422	B	C	C
423	A	C	B
424	A	B	B
425	A	A	A
426	A	A	B
427	B	C	C

Comp. No.	R132 H IC50 (uM)	HT108 0 IC50 (uM)	U87R13 2H IC50 (uM)
428	A	C	A
429	A	A	A
430	A	B	A
431	B	C	C
432	B	C	C
433	A	B	B
434	A	A	A

Comp. No.	R132 H IC50 (uM)	HT108 0 IC50 (uM)	U87R13 2H IC50 (uM)
435	A	A	A
436	A	A	A
437	A	C	C
438	A	A	A
439	B		
440	A	A	A
441	A	A	A
442	A	B	B
443	A	C	C
444	A	A	A
445	A	A	A
446	B		
447	B		
448	B		
449	A	A	A
450	A	A	A
451	A	C	C
452	A	C	B
453	B		
454	A	B	B
455	B	A	A
456	A	B	A

Comp. No.	R132 H IC50 (uM)	HT108 0 IC50 (uM)	U87R13 2H IC50 (uM)
457	A	B	B
458	A	B	A
459	A		
460	A	A	A
461	A	B	A
462	A	B	B
463	B	C	C
464	B		
465	A	B	A
466	B		
467	B		
468	B		
469	A	C	C
470	B		
471	B		
472	A		
473	A	A	B
474	B		
475	B		
476	A	C	C
477	A	C	C
478	A		

Comp. No.	R132 H IC50 (uM)	HT108 0 IC50 (uM)	U87R13 2H IC50 (uM)
479	A	B	A
480	B		
481	A	C	B
482	A	A	A
483	A	A	A
484	B		
485	A	A	A
486	A	A	A
487	A	C	C
488	A	A	A
489	A	B	
490	A	B	
491	A	A	

Comp. No.	R132 H IC50 (uM)	HT108 0 IC50 (uM)	U87R13 2H IC50 (uM)
492	B	C	
493	A	A	A
494	B	A	A
495	B	A	
496	A	A	A
497	B	C	
498	A	A	A
499	B		
500	B	B	
501	B		
502	B	B	
503	B		

En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de los números de compuesto 165, 171, 176, 180, 181, 194, 195, 205, 206, 207, 211, 230, 231, 235, 236, 237, 265, 269, 270, 288, 289, 297, 304, 307, 317, 340, 344, 345, 346, 347, 354, 366, 376, 382, 383, 392, 395, 401, 409, 412, y 413.

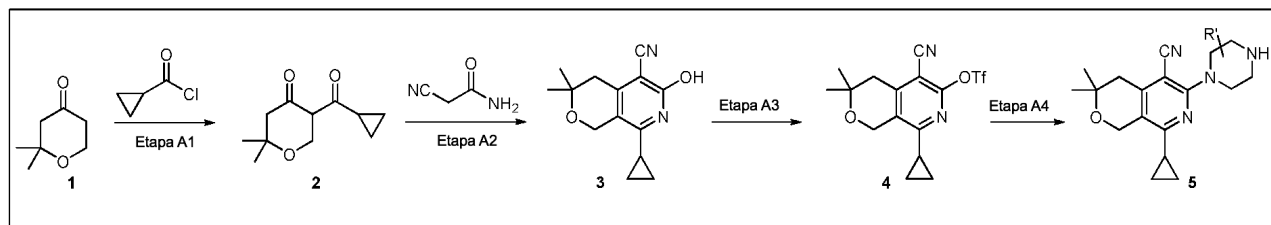
5 **Ejemplo 19:** Ensayos celulares para los inhibidores de IDH1m (R132H o R132C)

10 Las células (por ejemplo, HT1080 o U87MG) se cultivan en matraces T125 en DMEM que contiene FBS al 10%, 1x penicilina/estreptomicina y 500 µg/mL de G418. Se recogen mediante tripsina y se siembran en placas de fondo blanco de 96 pozos a una densidad de 5.000 células/pozo en 100 µl/pozo en DMEM con FBS al 10%. No hay células sembradas en las columnas 1 y 12. Las células se incuban durante la noche a 37°C en CO₂ al 5%. Al día siguiente los compuestos se llevan a una concentración 2x y se añaden 100 µl a cada pozo de células. La concentración final de DMSO es del 0,2% y los pozos de control de DMSO se siembran en la hilera G. Las placas se colocan luego en la incubadora durante 48 horas. A las 48 horas, se retiran 100 µl de medio de cada pozo y se analizan por LC-MS para las concentraciones de 2-HG. La placa celular se coloca de nuevo en la incubadora durante otras 24 horas. A las 72 horas después de la adición del compuesto, se descongelan y mezclan 10 mL/placa del reactivo Promega Cell Titer Glo. La placa celular se retira de la incubadora y se deja equilibrar a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 100 µl de reactivo a cada pozo de medio. La placa celular se coloca luego en un agitador orbital durante 10 minutos y después se deja reposar a temperatura ambiente durante 20 minutos. Luego se lee la luminiscencia de la placa con un tiempo de integración de 500 ms.

La IC₅₀ para la inhibición de la producción de 2-HG (concentración del compuesto de ensayo para reducir la producción de 2HG en un 50% comparado con el control) en estas dos líneas celulares para diversos compuestos de fórmula I se expone en la Tabla 3 anterior.

Ejemplo 20: Procedimientos (Dimetil-ciclopropilpiranopiridina)

5 Síntesis del núcleo 1, ejemplificada a continuación para 5:



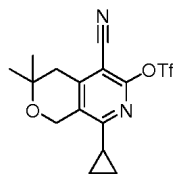
Etapa A1: 5-(ciclopropanocarbonil)-2,2-dimetildihidro-2H-pirano-4(3H)-ona (2)

10 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 mL equipado con una barra de agitación con 2,2-dimetildihidro-2H-pirano-4(3H)-ona (6 g, 46,8 mmol) y 120 mL de tolueno seco. La solución se purgó con nitrógeno y se enfrió a 0°C. Con agitación, se le añadió gota a gota una solución de LDA (solución 2 M en THF/n-heptano, 24,5 mL, 15,6 mmol), y se continuó la agitación de la mezcla de reacción durante 5 min a 0°C antes de añadir cloruro de ciclopropanocarbonilo (2,8 mL, 31,2 mmol). Después de agitar a 0°C durante 20 minutos adicionales, se inactivó la mezcla de reacción con HCl 1 N hasta que el pH fue superior a 7. Después de repartir entre H₂O y cloruro de metileno, se lavó luego la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo al 10%) proporcionó 6 g del compuesto del título sin purificar como un aceite amarillento, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES) M + H esperado 197,1, encontrado 197,3.

Etapa A2: 8-ciclopropil-6-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (3)

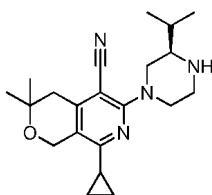
20 A una solución de 5-(ciclopropanocarbonil)-2,2-dimetildihidro-2H-pirano-4(3H)-ona (2) (6 g, 30,6 mmol) y 2-cianoacetamida (4,1 g, 49,0 mmol) en 70 mL de EtOH se le añadió dietilamina (2,1 mL, 20,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas hasta que LC-MS indicó la formación completa del producto. La mezcla de reacción se calentó después a temperatura de reflujo; durante este periodo se le añadió suficiente EtOH para formar una solución transparente. Después de enfriar nuevamente a temperatura ambiente, el producto se precipitó a partir de una solución de EtOH y se obtuvieron 3,3 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco después de filtración al vacío y secado al aire. MS (ES) M + H esperado 245,1, encontrado 245. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,74 (s, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,30 - 1,32 (m, 2H), 1,24 - 1,26 (m, 2H).

Etapa A3: trifluorometanosulfonato de 5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-ilo (4)



30 A un matraz de fondo redondo de 250 mL se lo cargó con 8-ciclopropil-6-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c] piridina-5-carbonitrilo (3) (3,7 g, 15,16 mmol), DMAP (185 mg, 1,52 mmol), trietilamina (2,74 mL, 19,7 mmol) y 150 mL de cloruro de metileno. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C en un baño de hielo seco-acetona, se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (3,3 mL, 19,7 mmol) a través de una jeringa. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de dejar que se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Después de que TLC indicara la conversión completa del material de partida en el producto, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo 1:10) para proporcionar 4,9 g del compuesto del título como un sólido blanco. RMN ¹H (CLOROFORMO-) δ 4,91 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 1,73 - 1,84 (m, 1H), 1,34 (s, 6H) 1,23 - 1,27 (m, 2H), 1,17 - 1,22 (m, 2H).

Etapa A4: (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridina-5-carbonitrilo (Compuesto A2)

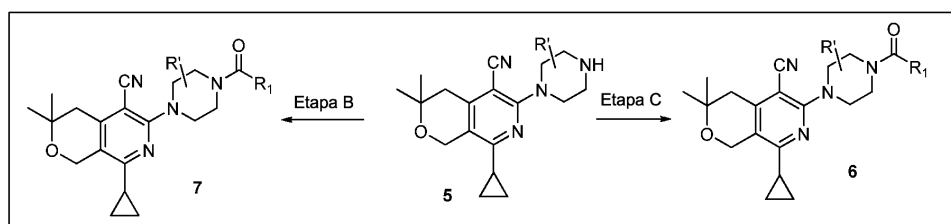


5 Se cargó un tubo sellado con trifluorometanosulfonato de 5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c] piridin-6-ilo (600 mg, 1,60 mmol), (R)-2-isopropilpiperazina (170 mg, 1,33 mmol) y trietilamina (0,24 mL, 1,73 mmol) en 2 mL de EtOH. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. Después de concentrar bajo presión reducida, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno 1:10) para proporcionar 428 mg del compuesto del título. MS (ES) M + H esperado 355,2, encontrado 355,2. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,84 (s, 2H), 4,33 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 3,47 - 3,55 (m, 1H), 3,35 - 3,47 (m, 1H), 2,94 - 3,21 (m, 3H), 2,77 (s, 2H), 1,98 - 2,14 (m, 1H), 1,64 - 1,77 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,14 - 1,21 (m, 3H), 1,08 - 1,14 (m, 5H), 0,98 - 1,07 (m, 2H).

Alternativamente, puede prepararse mediante el siguiente método.

15 Se sometió una mezcla de 4 (200 mg, 0,53 mmol), (R)-2-isopropilpiperazina (135 mg, 1,06 mmol) y trietilamina (0,2 mL, 1,59 mmol) suspendida en 0,8 mL de acetonitrilo a reacción de microondas a 175°C durante 45 min. Después de concentrar la mezcla de reacción al vacío, se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 189 mg del compuesto del título como un aceite amarillento.

Ejemplos de acoplamiento de amida



20 Etapa B: 4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-ilo)-1-(2-(tiofen-2-il)acetil)piperazina-2-carboxilato de etilo

Compuesto # 421

25 En un vial de vidrio de ámbar de 5 mL se añadieron 4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c] piridin-6-ilo)piperazina-2-carboxilato de etilo (31 mg, 0,08 mmol), ácido 2-(tiofen-2-il)acético (48 mg, 0,34 mmol), EDCI (68,8 mg, 0,36 mmol), HOBT (48,6 mg, 0,36 mmoles), trietilamina (36,8 mg, 0,36 mmol) y 1 mL de cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de HCl 1 N, se extrajo con EtOAc tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante separación por TLC preparativa (DCM:acetona/70:1) para proporcionar 21 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS (ES) M + H esperado 509,2, encontrado 509,3. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,22 - 7,26 (m, 1H), 6,89 - 7,01 (m, 2H), 5,24 - 5,38 (m, 0,5H), 4,79-4,89 (m, 2H), 4,61 - 4,73 (m, 1H), 4,00 - 4,28 (m, 4,5H), 3,74 - 3,93 (m, 2H), 3,19 - 3,29 (m, 1H), 2,92 - 3,05 (m, 1H), 2,72 - 2,85 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 1H), 1,29 - 1,36 (m, 6H), 1,12 - 1,23 (m, 5H), 0,99 - 1,08 (m, 2H).

30 Etapa C: (R)-3-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-ilo)-2-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-oxopropanoato de metilo

35 Compuesto # 440

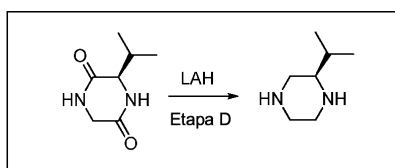
A una solución de (R)-8-ciclopropil-6-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridina-5-carbonitrilo (250 mg, 0,7 mmol) en 15 mL de cloruro de metileno se le añadieron trietilamina (0,2 mL, 1,4 mmol) y 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (191 mg, 1,4 mmol). Se dejó agitando la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y después se lavó con salmuera.

5 La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante separación por TLC preparativa (DCM/acetona: 70:1) para proporcionar 200 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. RMN ^1H (CLOROFORMO- d) δ 4,83 (s, 2H), 4,62 - 4,65 (m, 0,5H), 4,26 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 9,3$ Hz, 0,5H), 3,71 - 3,85 (m, 3,5H), 3,60 - 3,70 (m, 0,5H), 2,93 - 3,58 (m, 5H), 2,78 (s, 2H), 1,66 - 1,75 (m, 1H), 1,36 - 1,44 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 3,0$ Hz, 6H), 1,13 (t, $J = 3,6$ Hz, 2H), 0,97 - 1,07 (m, 2H), 0,31 - 0,64 (m, 4H).

LC-MS: m/z 453,2 (M+H) $^+$

Síntesis de bloques de construcción

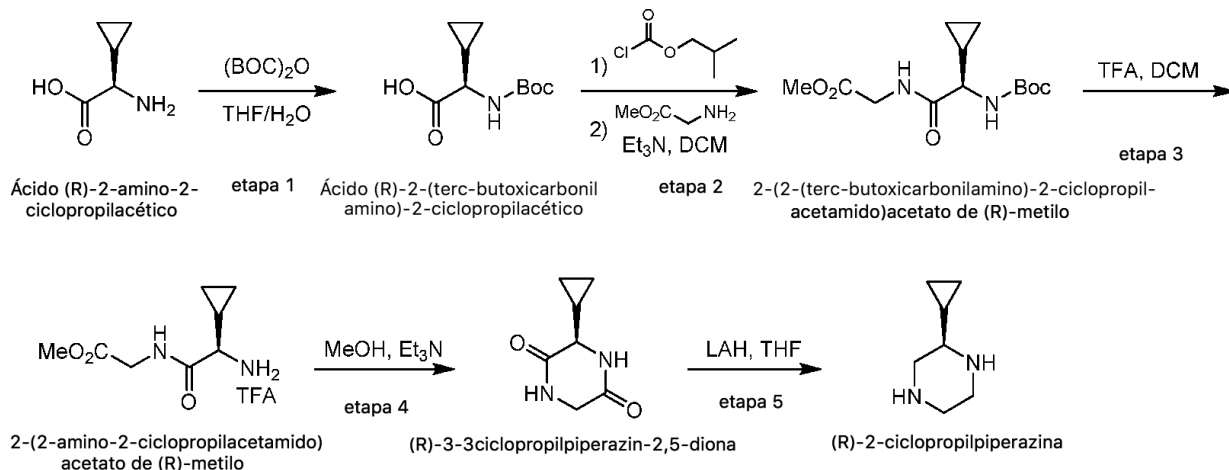
Síntesis del bloque de construcción 1: (R)-2-isopropilpiperazina



Etapa D: (R)-2-isopropilpiperazina

15 A un matraz se le añadió (R)-3-isopropilpiperazina-2,5-diona (154 mg, 1 mmol) en THF (5 mL), y se añadió gota a gota LAH (solución 2,5 M en THF) (2,5 mL, 6 mmol) bajo atmósfera de N_2 a 0°C . La mezcla resultante se calentó a 65°C y se dejó agitando durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió entonces a TA seguido de la adición de 0,23 mL de H_2O , 0,23 mL de NaOH al 10% y 0,46 mL de H_2O . La mezcla de reacción se filtró y se lavó la torta con EtOAc. La fase orgánica se concentró para proporcionar el producto sin purificar en forma de un sólido (86 mg): RMN ^1H (CLOROFORMO- d) δ 0,91 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,93 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,48 - 1,57 (m, 1H), 1,75 (br, 2H), 2,31 - 2,45 (m, 2H), 2,67 - 2,83 (m, 2H), 2,90 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz), 2,99 - 3,02 (m, 2H).

Síntesis del bloque de construcción 2: (R)-2-ciclopropilpiperazina



25 Etapa 1: A una solución de (R)-6-ciclopropil-2-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-5-(2-vinilquinazolin-5-il) nicotinonitrilo (100 g, 0,87 mol) en agua (1.250 mL), se le añadió NaHCO_3 (175 g, 2,08 mol) a temperatura ambiente seguido de una solución de $(\text{Boc})_2\text{O}$ en THF (1.250 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se concentró para eliminar THF a presión reducida. Se añadió EtOAc (1.250 mL) al residuo y la mezcla resultante se enfrió a 5°C y después se ajustó a pH 3 con NaHSO_4 acuoso saturado. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (1.000 mL x 3). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropilacético (165 g, rendimiento 88%, ee > 99%). RMN ^1H (MeOD 400 MHz) δ 3,16 - 3,14 (d, $J = 8,8$, 1H), 1,11 (s, 9H), 0,73 - 0,78 (m, 1H), 0,28 - 0,2 (m, 3H), 0,18 - 0,15 (m, 1H).

30 Etapa 2: Se añadió cloroformiato de isobutilo (81,6 g, 0,6 mol) durante 1 hora a una mezcla agitada de ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropilacético (129 g, 0,6 mol) y Et_3N (67 g, 0,66 mol) en DCM (1.000 mL) a 0°C - 5°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C - 5°C . En un matraz separado, se agitó una mezcla de clorhidrato

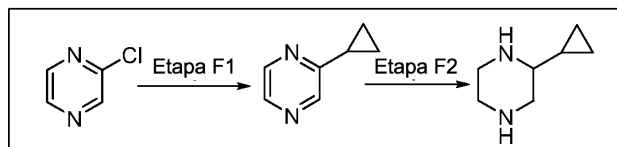
de éster metílico de glicina (82,8 g, 0,66 mol), Et₃N (73 g, 0,72 mol) y DCM (1.000 mL) durante 1 hora y se le añadió luego la mezcla al matraz durante 2 horas. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente durante 40 horas y después se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropilacetamido)acetato de (R)-etilo (100 g, rendimiento 58%, ee > 99%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (DMSO 400 MHz) δ 8,2 - 8,16 (t, J = 5,6, 1H), 6,66 - 6,86 (d, J = 8,8, 9H), 3,71 - 3,92 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,46 - 3,51 (t, J = 8,4, 1H), 1,36 (s, 9H), 0,97 - 1,01 (m, 1H), 0,38 - 0,44(m, 3H), 0,25 - 0,28 (m, 1H).

5
10 Etapa 3: A una solución de 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropilacetamido)acetato de (R)-metilo (290 g, 1,014 moles) en DCM (1.740 mL), se le añadió TFA (870 mL) gota a gota a 0°C. La solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2-amino-2-ciclopropilacetamido)acetato de (R)-metilo (511 g sin purificar).

15 Etapa 4: A una solución de 2-(2-amino-2-ciclopropilacetamido)acetato de (R) metilo (255,5 g sin purificar, 0,507 mol) en MeOH (1.250 mL), se le añadió Et₃N (750 mL, 10,78 mol) gota a gota a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante dos días a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y el precipitado se lavó con MTBE y se secó al alto vacío para proporcionar (R)-3-ciclopropilpiperazina-2,5-diona (60 g, rendimiento 76,9%). RMN ¹H TH03840-082-1 (DMSO 400 MHz) 7,98 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 3,68 - 6,64 (d, J = 17,6, 1H), 3,30 - 3,36 (m, 1H), 2,9 - 2,93 (dd, J = 3,2, 1H), 0,87 - 0,92 (m, 1H), 0,21 - 0,27 (m, 3H), 0,18 - 0,21 (m, 1H).

20 Etapa 5: A una mezcla en suspensión de (R)-3-ciclopropilpiperazina-2,5-diona (30 g, 0,195 mmol) en THF (1.000 mL), se le añadió AlLiH₄ (45 g, 1,184 mol) en porciones durante 1,5 horas a 0°C. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. Después de enfriar, se le añadió gota a gota agua (45 mL) a 0°C y después se le añadió gota a gota una solución de KOH (45 mL, 1%) a 0°C. La mezcla resultante se filtró y se lavó el residuo con EtOAc y MeOH (3:1) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto sin purificar. A continuación, el producto sin purificar se lavó con DCM y se concentró a presión reducida el filtrado para proporcionar (R)-2-ciclopropilpiperazina (18,5 g, rendimiento 75,5%, ee > 99%). RMN ¹H (MeOD 400 MHz) 2,9 - 2,96 (m, 1H), 2,8 - 2,88 (m, 1H), 2,7 - 2,8 (m, 1H), 2,55 - 2,68 (m, 2H), 2,4 - 2,5 (q, J = 10,4, 1H), 1,65 - 1,73 (m, 1H), 0,55 - 0,67 (m, 1H), 0,35 - 0,45 (m, 2H), 0,05 - 0,25 (m, 2H).

Síntesis del bloque de construcción 3: 2-ciclopropilpiperazina



Etapa F1: 2-ciclopropilpirazina

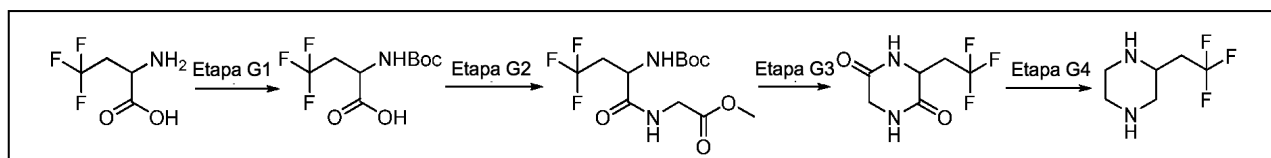
30 A una solución de 2-cloropirazina (1,14 g, 10 mmol) y 50 mg de Fe (acac)₃ en 20 mL de THF anhidro se le añadió cloruro de ciclopropilmagnesio (10 mL, 1 M) a -40°C durante 1 min. A continuación, se agitó la solución a -40°C durante 0,5 h y se calentó a 0°C. Se eliminó el THF a presión reducida y se añadieron 100 mL de agua y 100 mL de EA. La capa de EA se lavó con agua (dos veces) y salmuera para proporcionar el producto (0,8 g) después de purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EA: PE = 1:10). RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 8,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,37 (br. s., 1H), 8,29 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 2,05 (dt, J = 6,2, 3,0 Hz, 1H), 0,95 - 1,19 (m, 4H).

35

Etapa F2: 2-ciclopropilpiperazina

40 A una solución de 2-ciclopropilpirazina (0,8 g) en 50 mL de metanol se le añadieron 5 mL de AcOH y 50 mg de Pd/C. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de H₂ (60 psi) a TA durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad para obtener el producto (0,85 g) que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (DMSO) δ: 3,53 (dd, J = 13,9, 3,1 Hz, 1H), 3,32 - 3,48 (m, 2H), 2,99 - 3,18 (m, 3H), 2,38 - 2,62 (m, 1H), 0,73 - 0,89 (m, 1H), 0,50 - 0,63 (m, 2H), 0,23 - 0,42 (m, 2H).

Síntesis del bloque de construcción 4: 2-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina



Etapa G1: Ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4,4,4-trifluorobutanoico

5 A una solución de ácido 2-amino-4,4,4-trifluorobutanoico (450 mg, 3 mmol) en 5 mL de H₂O y 5 mL de THF se le añadió NaHCO₃ (504 mg, mmol), seguido de una solución de bicarbonato de di-terc-butilo (650 mg, 3 mmol) en THF (3 mL). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante la noche. Después de la eliminación de THF, se vertió la mezcla en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. Se obtuvieron 723 mg del compuesto del título como un producto sin purificar y se utilizaron en la reacción subsiguiente sin purificación adicional. MS (ES) M + H esperado 201,1, encontrado 201,3. RMN ¹H (CLORORFORMO-d) δ 5,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,67 (m, 1H), 2,60 - 2,90 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Etapa G2: 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-4,4,4-trifluorobutanamido)acetato de metilo

10 A un matraz de fondo redondo de 25 mL, se le añadió ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4,4,4-trifluorobutanoico (723 mg, 2,8 mmol), Et₃N (560 mg, 5,6 mmol), carbonoclorhidrato de isobutilo (380 mg, 2,8 mmol) en 5 mL de cloruro de metileno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 0,5 horas. Después se le añadió 2-aminoacetato de metilo (352 mg, 2,8 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de lavar con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó la capa orgánica combinada sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. Se obtuvieron 900 mg del compuesto del título como un producto sin purificar y se utilizaron en la reacción subsiguiente sin purificación adicional. MS (ES) M + H esperado 272,1, encontrado 272,0. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,11 (br. s., 1H), 5,28 (br. s., 1H), 4,44 - 4,67 (m, 1H), 3,84 - 4,07 (m, 2H), 3,69 - 3,83 (s, 3H), 2,72 - 2,95 (m, 1H), 2,42 - 2,64 (m, 1H), 1,38 - 1,50 (m, 9H).

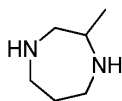
Etapa G3: 3-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-2,5-diona

20 Se calentó una mezcla de 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-4,4,4-trifluorobutanamido)acetato de metilo (900 mg, 2,7 mmol) en 5 mL de 1,2-diclorobenceno a 180°C durante la noche. La mezcla se enfrió y se le añadió MTBE (5 mL). Se formó un precipitado amarillento marrón. La torta de filtración se lavó con MTBE y se secó al aire para proporcionar 200 mg del compuesto del título. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,28 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,00 - 4,26 (m, 1H), 3,68 - 3,87 (m, 2H), 2,66 - 2,88 (m, 2H).

Etapa G4: 2-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina

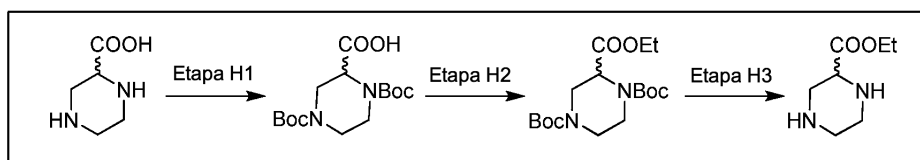
25 A un matraz se le añadió 3-(2,2,2-trifluoroetil)piperazina-2,5-diona (200 mg, 1 mmol) en THF (5 mL) y se le añadió LAH (2,5 mL, 6 mmol, (solución 2,5 M en THF)) gota a gota bajo atmósfera de N₂ a 0°C, y luego se calentó la mezcla a 65°C durante la noche. Una vez completada la reacción, la mezcla se enfrió y se añadieron 0,23 mL de H₂O seguido de 0,23 mL de NaOH al 10% y 0,46 mL de H₂O. La mezcla se filtró y la torta se lavó con EtOAc. La fase orgánica se concentró para proporcionar el producto sin purificar (140 mg de un sólido). RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 2,75 - 3,02 (m, 7H), 2,52 (dd, J = 11,7, 9,9 Hz, 1H), 2,10 - 2,17 (m, 2H).

Síntesis del bloque de construcción 5: 2-metil-1,4-diazepano

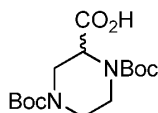


De acuerdo con el procedimiento descrito en: Hidaka, Hiroyoshi; EP1074545; (2001); (A1)

35 Síntesis del bloque de construcción 6: piperazina-2-carboxilato de etilo



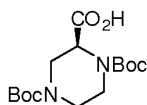
Etapa H1: ácido 1,4-bis (terc-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico



5 A una solución acuosa de Na_2CO_3 (40 g, 380 mmol, en 200 mL de agua) a temperatura ambiente se le añadió diclorhidrato de ácido piperazin-2-carboxílico (10 g, 50 mmol), seguido de bicarbonato de di-terc-butilo (41 g, 183 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se eliminaron los volátiles a presión reducida. La mezcla resultante se extrajo luego con éter dietílico (100 mL). La capa acuosa se trató con HCl 3,0 M hasta que se tornó ligeramente ácida (pH = 4) y después se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 16 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (CLOROFORMO-) δ 12,9 (1H, s), 2,70 - 4,50 (m, 7H), 1,33 (m, 18H).

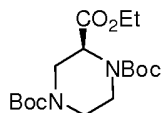
(S)-1,4-bis(terc-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico

10



El compuesto del título se preparó a partir de diclorhidrato del ácido (S)-piperazin-2-carboxílico de acuerdo con el método descrito en la Etapa H1.

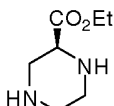
Etapa H2: (S)-1,4-di-terc-butilo 2-etil piperazina-1,2,4-tricarboxilato



15 A una mezcla del ácido (S)-1,4-bis(terc-butoxicarbonil)piperazin-2-carboxílico (0,5 g, 1,38 mmol) en 10 mL de DMF se le añadió K_2CO_3 (0,6 g, 4,4 mmol). La suspensión resultante se enfrió a 0°C y se la trató con bromoetano (1 mL, 9,34 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 24 horas. Después de enfriar con agua (10 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL), y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 0,48 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

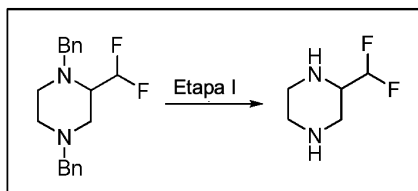
Etapa H3: Piperazina-2-carboxilato de (S)-etilo



25 A una solución de (S)-1,4-di-terc-butyl-etil-piperazina-1,2,4-tricarboxilato (1,2 g, 4,5 mmol) en metanol (4 mL) a temperatura ambiente se le añadió una solución de HCl (5 mL, 4,0 M en EtOAc). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró para proporcionar 1 g de 2-(metoximetil)piperazina como la sal clorhidrato, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (CLOROFORMO-) δ 4,18 (m, 2H), 3,43 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,70 (m, 4H), 1,27 (t, 3H).

25

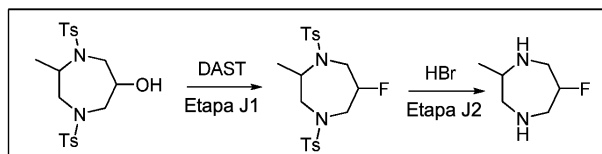
Síntesis del bloque de construcción 7: 2-(difluorometil)piperazina



30 Etapa I: 2-(difluorometil)piperazina

35 A una solución de 1,4-dibencil-2-(difluorometil)piperazina (sintetizada de acuerdo con un procedimiento descrito en Synthetic Communications, 2011, volumen 41, # 14, páginas 2031-2035) (80 mg, 0,253 mmol) en 40 mL de EtOH, se le añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (15 mg). La mezcla resultante se hidrogenó bajo 50 psi a TA durante dos días. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (que se usó directamente sin purificación adicional). RMN ^1H (CLOROFORMO-d) δ 5,67 (td, 1H), 2,62 - 3,13 (m, 7H).

Síntesis del bloque de construcción 8: (6-fluoro-2-metil-1,4-diazepano)



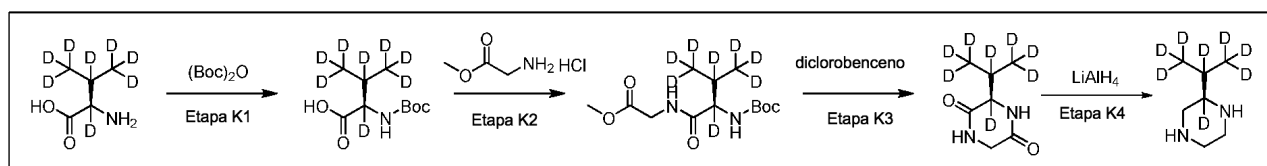
Etapa J1: 6-fluoro-2-metil-1,4-ditosil-1,4-diazepano

- 5 Se prepararon 2-metil-1,4-ditosil-1,4-diazepan-6-ol y 6-fluoro-2-metil-1,4-ditosil-1,4-diazepano siguiendo procedimientos descritos en Synthesis 2003, 2, páginas. 223-226. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,62 - 7,75 (m, 4H), 7,30 - 7,37 (m, 4H), 5,00 - 4,84 (m, 1H), 4,09 - 4,37 (m, 2H), 3,73 - 3,95 (m, 1H), 3,37 - 3,62 (m, 2H), 3,12 - 3,32 (m, 1H), 3,05 (ddd, J = 13,6, 7,2, 4,0 Hz, 1H), 2,43 - 2,46 (m, 6H), 1,05 - 1,14 (m, 3H).

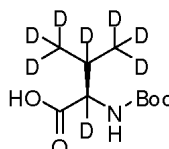
Etapa J2: 6-fluoro-2-metil-1,4-diazepano

- 10 Se calentó una suspensión de 6-fluoro-2-metil-1,4-ditosil-1,4-diazepano (84 mg, 0,19 mmol) en HOAc - HBr (3 mL, 30% en peso) a 100°C durante 3 minutos en un tubo de presión usando irradiación de microondas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró con Et₂O, se lavó con Et₂O para proporcionar el compuesto del título, que se usó directamente sin purificación adicional.

Síntesis del bloque de construcción 9: (R)-2-deuterio-2-(perdeuteriopropán-2-il)piperazina

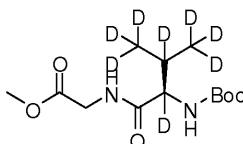


- 15 Etapa K1: Ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2,3,4,4,4-pentadeuterio-3-(trideuteriometil)butanoico



- 20 A una solución de D-valina (d₈) (500 mg, 4,27 mmol) en agua (6,4 mL) se le añadió NaHCO₃ (717 mg, 8,53 mmol) seguido de una disolución de bicarbonato de di-terc-butilo (932 mg) en THF (6,4 mL). La mezcla se agitó y calentó a reflujo durante 16 h y luego se concentró al vacío para eliminar el THF. Después se le añadió EtOAc (4,5 mL), y la mezcla se enfrió a 10°C y después se ajustó a pH 3 con NaHSO₄ acuoso saturado (3,3 mL). Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (4 mL x 3). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua (2 mL x 1) y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto deseado (924 mg, 99%). RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,00 (br. s., 1H), 1,45 (s, 9H).

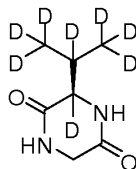
- 25 Etapa K2: 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-2,3,4,4,4-pentadeuterio-3 (trideuteriometil)butan-amino)acetato de (R)-metilo



- 30 A una mezcla agitada de ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2,3,4,4,4-pentadeuterio-3-(trideuteriometil)butanoico (924 g, 4,25 mol) y Et₃N (430 mg, 4,25 mmol) en CH₂Cl₂ (12,3 mL) a 5°C se le añadió cloroformiato de isobutilo (580 mg, 4,25 mmol) durante 30 min. Cuando la adición se completó, la mezcla se agitó a 0-5°C durante 30 min. En un matraz separado, se agitó una mezcla de clorhidrato de éster metílico de glicina (534 mg, 4,25 mmol), Et₃N (430 mg, 4,25 mmol) y CH₂Cl₂ (12,3 mL) durante 30 minutos y luego se añadió esta mezcla a la mezcla anterior durante más de 0,5 h. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se

lavó con agua (3 x 15 mL) y salmuera, se secó y se concentró al vacío para proporcionar el producto (1,12 g, 91%).

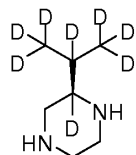
Etapa K3: (R)-3-deuterio-3-(perdeuteriopropán-2-il)piperazina-2,5-diona



- 5 Una solución de 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-2,3,4,4,4-pentadeuterio-3-(trideuteriometil)butanamino)acetato de (R)-metilo (999 mg, 3,46 mmol) en 1,2-diclorobenceno (9 mL) se calentó a 175-180°C durante 18 h, permitiendo que se eliminara por destilación cualquier MeOH formado. Después de la eliminación de 6 mL del disolvente por destilación a presión atmosférica con la ayuda de una corriente de nitrógeno, la mezcla se enfrió a 50°C y se le añadió con precaución MTBE (5 mL). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido resultante se lavó con MTBE (0,2 mL) y se secó al vacío a 100°C para proporcionar el producto (320 mg, 59%). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,18 (br. s., 1H), 8,01 (br. s., 1H), 3,81 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 17,8, 3,0 Hz, 1H).

10

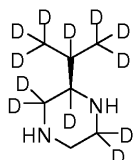
Etapa K4: (R)-2-deuterio-2-(perdeuteriopropán-2-il)piperazina



- 15 A una solución de (R)-3-deuterio-3-(perdeuteriopropán-2-il)piperazina-2,5-diona (160 mg, 1 mmol) en THF seco (5 mL) se le añadió LiAlH₄ (228 mg, 6 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 12 h. Después de enfriar a 0°C, se le añadió cuidadosamente agua (0,5 mL) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto (120 mg, 88%), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

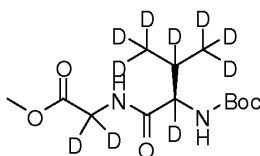
(R)-2,2,3,5,5-pentadeuterio-3-(perdeuteriopropán-2-il)piperazina



- 20 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-deuterio-3-(perdeuteriopropán-2-il)piperazina-2,5-diona con LiAlD₄ de acuerdo con el método descrito en la Etapa K4.

20

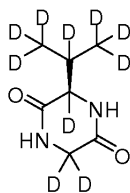
(R)-metil-2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-2,3,4,4,4-pentadeuterio-3-(trideuteriometil)butan-amido)-2,2-didesuterioacetato



- 25 El compuesto del título se preparó a partir de ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2,3,4,4,4-pentadeuterio-3-(trideuteriometil)butanoico con clorhidrato de éster metílico de glicina (d₂) de acuerdo con el método descrito en la Etapa K2.

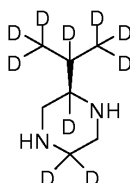
25

(R)-3,3,6-trideuterio-6-(perdeuteriopropán-2-il)piperazina-2,5-diona



El compuesto del título se preparó a partir de 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)-2,3,4,4,4-pentadeuterio-3-(trideuteriometil) butan-amido)-2,2-didesuterioacetato de acuerdo con el método descrito en la Etapa K3.

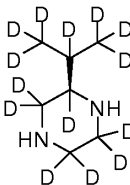
(R)-2,2,5-trideuterio-5-(perdeuteriopropán-2-il)piperazina



5

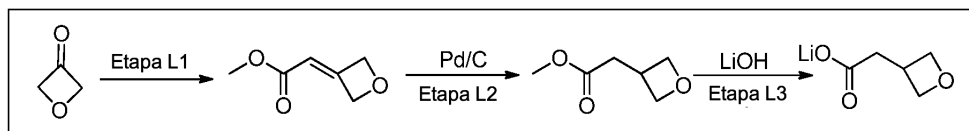
El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3,3,6-trideuterio-6-(perdeuteriopropán-2-il)piperazina-2,5-diona de acuerdo con el método descrito en la Etapa K4.

(R)-2,2,3,3,5,5,6-heptadeuterio-6-(perdeuteriopropán-2-il)piperazina



10 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3,3,6-trideuterio-6-(perdeuteriopropán-2-il)piperazina-2,5-diona con LiAlD₄ de acuerdo con el método descrito en la Etapa K4.

Síntesis del bloque de construcción 10: 2-(oxetan-3-il)acetato de litio



Etapa L1: 2-(oxetan-3-ilideno)acetato de metilo

15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento US20100075983. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 5,66 (dd, J = 4,7, 2,3 Hz, 1H), 5,51 (dd, J = 6,5, 2,9 Hz, 2H), 5,31 (dt, J = 5,2, 2,7 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H).

Etapa L2: 2-(oxetan-3-il)acetato de metilo

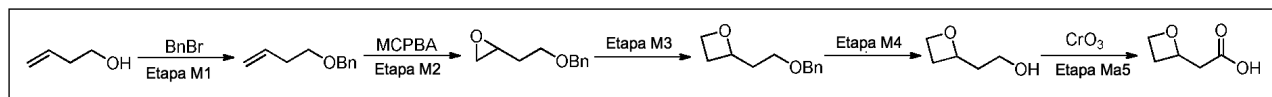
20 A una solución de 2-(oxetan-3-ilideno)acetato de metilo (641,0 mg, 5 mmol) en metanol (25 mL) se le añadieron 25 mg de Pd/C (10%) a TA y la mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de H₂ durante la noche. Después de la eliminación de Pd/C a través de una almohadilla de Celite, se secó el residuo a presión reducida y después se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:1, VN) como eluyente para proporcionar un líquido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 4,94 - 4,78 (m, 2H), 4,42 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,44 - 3,29 (M, 1H), 2,74 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

25 Etapa L3: 2-(oxetan-3-il)acetato de litio

A una solución de 2-(oxetan-3-il)acetato de metilo (130,1 mg, 1,00 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 mL) y agua (3 mL) se le añadió hidróxido de litio monohidratado (44,1 mg, 1,05 mmol) a -10°C usando un baño de hielo seco-acetona. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después

de separar el tetrahidrofurano y el agua, el sólido blanco obtenido se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 121,4 mg (99,5%). RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 4,83 - 4,73 (m, 1H), 4,33 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,33 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,18 (dt, J = 14,7, 7,3 Hz, 1H), 2,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Síntesis del bloque de construcción 11: Ácido 2-(oxetan-2-il)acético



5

Etapa M1: ((but-3-en-1-iloxi)metil)benceno

Se agitó una mezcla de 3-buten-1-ol (5,00 g), trietilamina (0,46 g), hidróxido de sodio (4,10 g) y hexano (50 mL) a 50°C durante 0,5 h y luego se añadió bromuro de bencilo (12,9 g) a la mezcla gota a gota por debajo de 60°C. La mezcla se dejó calentar a reflujo y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y la mezcla se extrajo con hexano. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (proporción de éter de petróleo a éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (6 g). RMN ¹H (CLOROFORMO-d): δ 7,30 - 7,43 (m, 5H), 5,78 - 5,95 (m, 1H), 5,03 - 5,19 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,57 (t, J = Hz, 2H), 2,42 (qt, J = 6,7, 1,3 Hz, 2H).

10

15 Etapa M2: 2-(2-(benciloxi)etil)oxirano

A una solución de [(but-3-en-1-iloxi)metil]benceno (10,6 g) en tolueno (200 mL) se le añadió ácido m-cloroperbenzoico con agua (69-75%, 20,0 g) enfriando con hielo y luego la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se diluyó con hexano, se lavó con una solución de tiosulfato sódico pentahidratado (8,1 g) en solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (200 mL), solución acuosa al 3% de bicarbonato de sodio (200 mL), agua (200 mL), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1 a 4:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite (10,2 g). RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,31 - 7,42 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 3,60 - 3,69 (m, 2H), 3,10 (td, J = 4,5, 1,9 Hz, 1H), 2,77 - 2,85 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 1H), 1,88 - 2,00 (m, 1H), 1,74 - 1,86 (m, 1H).

20

25 Consultar el documento US2010/94000.

Etapa M3: 2-(2-(benciloxi)etil)oxetano

Se agitó magnéticamente una mezcla de KOBu-t (1,12 g, 10 mmol) y yoduro de trimetiloxosulfonio (2,2 g, 10 mmol) en t-BuOH seco (13 mL) a 50°C durante 1 h. Después se le añadió gota a gota una solución de 2-(2-(benciloxi)etil)oxirano (0,9 g, 5 mmol) en t-BuOH seco (10 mL) y se agitó durante 3 días. El disolvente se evaporó cuidadosamente a presión reducida y se le añadió agua (30 mL) a la suspensión residual. La mezcla se extrajo con n-hexano, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el producto sin purificar, que se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto como un aceite incoloro (0,4 g). RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 7,29 - 7,45 (m, 5H), 5,03

30

(dd, J = 7,2, 5,6 Hz, 1H), 4,70 (td, J = 8,0, 5,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,61 (m, 3H), 3,48 - 3,63 (m, 2H), 2,64 - 2,77 (m, 1H), 2,35 - 2,49 (m, 1H), 2,09 - 2,22 (m, 1H), 1,93 - 2,09 (m, 1H).

35

Véase el Journal of Organic Chemistry, 2000, 67 (26), 9488-9491

Etapa M4: 2-(oxetan-2-il)etanol

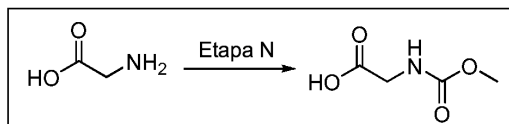
A una solución de 2-(2-(benciloxi)etil)oxetano (0,3 g, 14,2 mmol) en MeOH (15 mL) se le añadió Pd/C al 10% (20 mg). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 días. La suspensión negra se pasó a través de un tapón de Celite eluyendo con MeOH, luego se concentró el compuesto orgánico para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite incoloro (0,10 g, 62%). RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 5,12 (qd, J = 7,3, 4,6 Hz, 1H), 4,72 (td, J = 8,0, 6,0 Hz, 1H), 4,60 (dt, J = 9,1, 6,0 Hz, 1H), 3,88 (ddd, J = 11,0, 7,0, 4,5 Hz, 1H), 3,79 (ddd, J = 11,0, 6,7, 4,6 Hz, 1H), 2,66 - 2,80 (m, 1H), 2,56 (br. s., 1H), 2,40 - 2,52 (m, 1H), 2,07 (dtd, J = 14,4, 7,2, 4,5 Hz, 1H), 1,93 (dtd, J = 14,4, 7,2, 4,5 Hz, 1H).

40

45 Etapa M5: Ácido 2-(oxetan-2-il)acético

5 Se añadieron sucesivamente ácido sulfúrico (1 mL) y agua (3 mL) a una solución de óxido de cromo (VI) en agua (3 mL) mientras se enfriaba con hielo. Esta solución se le añadió gota a gota a una solución de 2-hidroxiacetiloxetano (40 mg) en acetona (10 mL) mientras se mantenía el enfriamiento con hielo a una temperatura interior a 20°C y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después se le añadió 2-propanol para inactivar la reacción, y esta solución se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con salmuera y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de combinar las capas orgánicas y secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se evaporó el disolvente para proporcionar el producto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional (30 mg). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 5,26 - 5,15 (m, 1H), 4,69 (ddd, J = 8,3, 7,8, 5,9 Hz, 1H), 4,58 (dt, J = 9,2, 5,9 Hz, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 3H), 2,51 (ddt, J = 11,2, 9,1, 7,3 Hz, 1H).

10 Síntesis del bloque de construcción 12: Ácido 2-(metoxicarbonilamino)acético



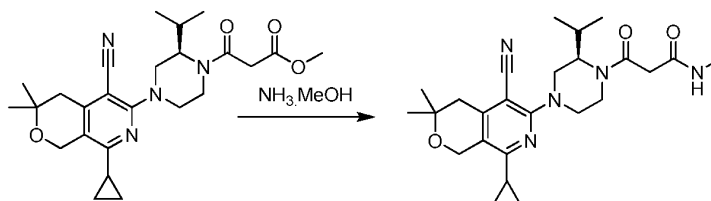
Etapa N: Ácido 2-(metoxicarbonilamino)acético

15 A una solución de ácido 2-aminoacético (2,0 g, 26,2 mmol) en H₂O (1 mL) se le añadió carbonoclorhidrato de metilo (1,6 g, 16,6 mmol) y NaOH (2,6 mL, 10 N en porciones). Después de 15 min, se añadió Na₂CO₃ (1,3 g) con agitación continua. A continuación, se acidificó la solución con 4 mL de ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró para obtener 331 mg de sólido blanco, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplos:

20 Compuesto # 422

(R)-3-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)-N-metil-3-oxopropanamida



25 La solución de (R)-3-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-oxopropanoato de metilo (40 mg, 0,09 mmol) en NH₃/MeOH (1,5 mL, 1 M). A continuación, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante separación por TLC preparativa (DCM/metanol: 20:1) para proporcionar 33 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,68 (br. s., 0,5H), 7,50 (br. s., 0,5H), 4,76 - 4,91 (m, 2H), 4,53 - 4,71 (m, 0,5H), 4,26 - 4,46 (m, 1,5H), 4,17 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 13,8 Hz, 0,5H), 3,61 (d, J = 10,5 Hz, 0,5H), 3,27 - 3,53 (m, 2,5H), 2,90 - 3,15 (m, 2,5H), 2,80 - 2,87 (m, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,05 - 2,35 (m, 1H), 1,66 - 1,78 (m, 1H), 1,32 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 0,95 - 1,16 (m, 7H), 0,75 - 0,92 (m, 3H).

LC-MS: m/z 454,4 (M + H)⁺.

Compuesto # 429

35 (R)-8-ciclopropil-6-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridina-5-carbonitrilo

40 A una solución de (R)-3-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-oxopropanoato de metilo (43 mg, 0,09 mmol) y NaBH₄ (7 mg, 0,18 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano se le añadió BF₃.OEt₂ (0,02 mL, 0,18 mmol) gota a gota. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó por TLC preparativa (DCM/acetona: 70:1) para proporcionar 14 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CLOROFORMO-d)

δ 4,77 - 4,91 (m, 2H), 4,64 (d, J = 10,0 Hz, 0,5H), 4,28 - 4,46 (m, 1,5H), 4,10 - 4,26 (m, 1H), 3,90 (br. s., 2H), 3,63 - 3,83 (m, 1H), 3,37 - 3,54 (m, 1H), 2,91 - 3,11 (m, 2H), 2,72 - 2,88 (m, 2H), 2,56 - 2,66 (m, 2H), 2,11 - 2,36 (m, 1H), 1,67 - 1,77 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 0,95 - 1,18 (m, 7H), 0,78 - 0,93 (m, 3H).

LC-MS: m/z 427,1 (M + H)⁺.

5 Compuesto # 437

(R)-8-ciclopropil-6-(4-(3-fluoropropanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridina-5-carbonitrilo

10 A una solución de (R)-8-ciclopropil-6-(4-(3-hidroxiopropanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridina-5-carbonitrilo (106 mg, 0,4 mmol) en DCM seco (10 mL) se le añadió DAST a -78°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h, y después se inactivó con agua (0,5 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 5 mL), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA: 5:1) para proporcionar 75 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CLORORFORM-d) δ 4,80 - 4,93 (m, 3H), 4,71 - 4,80 (m, 1H), 4,66 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,41 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,33 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,12 - 4,25 (m, 1H), 3,75 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,39 - 3,52 (m, 1H), 15 2,96 - 3,08 (m, 2H), 2,95 (s, 0,5H), 2,81 - 2,87 (m, 1H), 2,62 - 2,81 (m, 3H), 2,20 - 2,35 (m, 0,5H), 2,05 - 2,20 (m, 0,5H), 1,66 - 1,76 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,08-1,18 (m, 2H), 0,95 - 1,06 (m, 5H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 2H)

LC-MS: m/z 429,5 (M + H)

Compuesto # 456

20 (R)-etil-4-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropil-piperazin-1-il)-4-oxobutanoato de metilo

25 A una solución de (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridina-5-carbonitrilo (500 mg, 1,4 mmol) en 20 mL de cloruro de metileno se le añadieron trietilamina (0,4 mL, 2,8 mmol) y 4-cloro-4-oxobutanoato de metilo (0,35 mL, 2,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y después se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (DCM/acetona: 70:1) para proporcionar 368 mg de 4-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxobutanoato de (R)-metilo como un aceite amarillo claro. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,83 (s, 2H), 4,28 - 4,50 (m, 2H), 4,02 - 4,28 (m, 1H), 3,70 - 3,84 (m, 3H), 3,40 - 3,70 (m, 4H), 2,91 - 3,18 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,05 - 2,32 (m, 1H), 1,61 - 1,81 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 0,95 - 1,18 (m, 7H), 0,78 - 0,95 (m, 3H). 4-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxobutanoato de (R)-metilo en 10 mL de MeOH/H₂O (9:1) se enfrió a 0°C y se añadió LiOH (84 mg, 2,0 mmol), después se agitó la solución a temperatura ambiente durante 24 h. A la mezcla se le añadió agua y luego se ajustó el pH a ~ 3 con HCl 1 N. Después, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para obtener 331 mg de ácido (R)-4-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxobutanoico como un sólido amarillo.

LC-MS: m/z 455,2 (M + H)⁺

40 A una solución de ácido (R)-4-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxobutanoico (50 mg, 0,1 mmol) en 2 mL de DMF se le añadió Cs₂CO₃ (72 mg, 0,2 mmol) y bromoetano (0,02 mL, 0,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó en un tubo sellado a 55°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM y después se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó por TLC preparativa (DCM/ acetona: 70:1) para proporcionar 18 mg del compuesto del título. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,74 - 4,91 (m, 2H), 4,43 - 4,72 (m, 0,5H), 4,29 - 4,40 (m, 1,5H), 4,09-4,23 (m, 3H), 3,79 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,36 - 3,57 (m, 1H), 2,90 - 3,14 (m, 2,5H), 2,76 (s, 2H), 2,60 - 2,72 (m, 4H), 2,07 - 2,33 (m, 1H), 1,67 - 1,74 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,27 (td, J = 7,1, 2,1 Hz, 3H), 0,96 - 1,19 (m, 7H), 0,77 - 0,94 (m, 3H). LC-MS: m/z 483,5 (M+H)⁺.

Compuesto # 448

50 (R)-6-(4-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)propanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-piran[3,4c]piridina-5-carbonitrilo

A una solución de 4-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin- 6-il)-2-isopropilpiperazin-

5 1-*il*)-4-oxobutanoato de (*R*)-metilo (40 mg, 0,1 mmol) en 5 mL de etanol anhidro se le añadió hidrato de hidracina (10 mg, 0,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de que la TLC mostró la finalización de la reacción, la mezcla se evaporó a presión reducida. Se calentó a reflujo durante la noche una mezcla del residuo obtenido, orto-formiato de trimetilo (11 mg), ácido 4-metilbencenosulfónico (5 mg) y MeOH (5 mL). Después de que LC-MS mostró la finalización de la reacción, la mezcla se evaporó. El residuo se purificó mediante separación por TLC preparativa (DCM/acetona: 70:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8,34 (d, J=4,2 Hz, 1 H), 4,83 (s, 2H), 4,62 (d, J = 10,2 Hz, 0,5 H), 4,27 - 4,39 (m, 1,5 H), 4,11 - 4,23 (m, 1 H), 3,78 (d, J = 14,6 Hz, 0,5 H), 3,43 - 3,55 (m, 1H), 3,27 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,98 - 3,07 (m, 2 H), 2,89 - 2,98 (m, 2,5 H), 2,77 (s, 2 H), 2,12 (m, 1 H), 1,65 - 1,75 (m, 1 H), 1,32 (d, J = 2,6 Hz, 6 H), 0,96 - 1,04 (m, 6 H), 0,87 - 0,93 (m, 2 H), 0,79 (d, J = 6,8 Hz, 2 H)

LC-MS: m/z 479,3 (M + H)⁺

Compuesto # 462

8-Ciclopropil-6-((*R*)-4-(1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropanocarbonil)-3-isopropilpiperazin-1-*il*)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]piridin-5-carbonitrilo

15 A una solución de 2-((*R*)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-4-dihidro-1*H*-pirano[3,4-*c*] piridin-6-*il*)-2-isopropilpiperazina-1-carbonil)ciclopropano-carboxilato de trans-metilo (120 mg, 0,4 mmol) en MeOH/THF (5 mL/5 mL) se le añadió LiBH₄ (53 mg, 2,4 mmol) en varias porciones. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió agua (0,5 mL) para inactivar la reacción, y luego se le añadió EA (20 mL). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA: 2:1) para proporcionar 66 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ 4,69 - 4,97 (m, 2H), 4,58 (d, J = 10,0 Hz, 0,5H), 4,27 - 4,47 (m, 1,5H), 4,00 - 4,27 (m, 1,5H), 3,61 - 3,91 (m, 1,5H), 3,35 - 3,61 (m, 1,5H), 2,89 - 3,18 (m, 2,5H), 2,78 (d, J = 17,3 Hz, 2H), 2,27 (ddd, J = 13,2, 6,7, 3,4 Hz, 0,5H), 2,12 (dt, J = 6,7, 3,3 Hz, 0,5H), 1,62 - 1,92 (m, 2H), 1,19 - 1,38 (m, 6H), 0,96 - 1,17 (m, 7H), 0,69 - 0,96 (m, 4H)

25 LC-MS: m/z 453,6 (M + H)⁺

Compuesto # 472

(1*R*,2*R*)-2-((*R*)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]piridin-*il*)-2-isopropilpiperazina-1-carbonil) ciclopropil)metil carbonato de metilo

30 A una solución de 8-ciclopropil-6-((*R*)-4-((1*R*, 2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropanocarbonil)-3-isopropilpiperazin-1-*il*)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]piridina-5-carbonitrilo (100 mg, 0,22 mmol) en DMF (4 mL) se le añadió NaH (16,3 mg, 65%, 0,44 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió carbonato de dimetilo (30 mg, 0,33 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. Se añadió cuidadosamente agua (20 mL) para inactivar la reacción. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA: 3:1) para proporcionar 30 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ 4,74 - 4,94 (m, 2H), 4,57 (dd, J = 10,2, 4,4 Hz, 0,5H), 4,13 - 4,42 (m, 4H), 3,84 - 4,01 (m, 1H), 3,74 - 3,84 (m, 3,5H), 3,38 - 3,61 (m, 0,5H), 2,92 - 3,13 (m, 2,5H), 2,77 (s, 2H), 2,27 (dt, J = 10,7, 5,5 Hz, 0,5H), 2,13 (dt, J = 10,5, 6,5 Hz, 0,5H), 1,65 - 1,93 (m, 4H), 1,32 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 0,97 - 1,19 (m, 7H), 0,76 - 0,94 (m, 4H)

LC-MS: m/z 511,6 (M + H)

40 Compuesto # 421

4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]piridin-6-*il*)-1-(2-(tiofen-2-*il*)acetil)piperazina-2-carboxilato de etilo

45 RMN ¹H (CLOROFORMO-*d*) δ 7,22 - 7,26 (m, 1H), 6,89 - 7,01 (m, 2H), 5,24 - 5,38 (m, 0,5H), 4,79 - 4,89 (m, 2H), 4,61 - 4,73 (m, 1H), 4,00 - 4,28 (m, 4,5H), 3,74 - 3,93 (m, 2H), 3,19 - 3,29 (m, 1H), 2,92 - 3,05 (m, 1H), 2,72 - 2,85 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 1H), 1,29 - 1,36 (m, 6H), 1,12-1,23 (m, 5H), 0,99 - 1,08 (m, 2H)

Compuesto # 423

(*R*)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-*il*)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1*H*-pirano[3,4-*c*]piridina-5-carbonitrilo (Etapa B)

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,91 (m, 2H), 4,65 - 4,68 (m, 0,5H), 4,42 (d, J = 10,5 Hz, 0,5H), 4,34 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,12 - 4,27 (m, 1H), 3,61 - 3,75 (m, 0,5H), 3,44 - 3,60 (m, 0,5H), 3,14 - 3,43 (m, 2,5H), 2,94 - 3,10 (m, 2,5H), 2,77 (s, 2H), 2,14 (dq, J = 17,2, 6,7 Hz, 1H), 1,67 - 1,75 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 0,96 - 1,18 (m, 7H),

0,77 - 0,92 (m, 3H)

5 LC-MS: m/z 465,2 (M+H)⁺

Compuesto # 424

(R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(4-metoxibutanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridina-5-carbonitrilo (Etapa B)

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,75 - 4,90 (m, 2H), 4,64 - 4,66 (m, 0,5H), 4,40 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,33 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,07 - 4,25 (m, 1H), 3,78 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,38 - 3,57 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,89 - 3,07 (m, 2,5H), 2,69 - 2,82 (m, 2H), 2,35 - 2,54 (m, 2H), 2,10 - 2,31 (m, 1H), 1,87 - 2,04 (m, 2H), 1,66 - 1,75 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 0,96 - 1,16 (m, 7H), 0,75 - 0,92 (m, 3H)

LC-MS: m/z 455,2 (M+H)⁺

Compuesto # 425

15 8-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 3, etapa B)

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,78 - 4,91 (m, 2H), 4,25 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,69 - 4,10 (m, 4H), 3,61 - 3,75 (m, 3H), 2,50 - 3,24 (m, 7H), 1,67 - 1,76 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,09 - 1,17 (m, 2H), 0,96 - 1,05 (m, 2H), 0,29 - 0,64 (m, 4H)

20 LC-MS: m/z 439,2 (M+H)⁺

Compuesto # 426

8-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(furan-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridina-5-carbonitrilo (bloque de construcción 3, etapa B)

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,64 - 7,77 (m, 1H), 7,37 - 7,50 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,14 - 4,30 (m, 3H), 3,67 - 4,00 (m, 21H), 3,15 (dd, J = 12,8, 3,5 Hz, 1H), 2,98 (td, J = 12,5, 3,3 Hz, 1H), 2,78 (s, 2H), 1,67 - 1,79 (m, 1H), 1,41 - 1,57 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,10 - 1,19 (m, 2H), 0,95 - 1,06 (m, 2H), 0,60 (td, J = 8,5, 3,8 Hz, 1H), 0,42 - 0,54 (m, 1H), 0,38 (br. s., 1H)

LC-MS: m/z 447,2 (M+H)⁺

Compuesto # 427

30 (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(isoxazol-3-carbonil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridina-5-carbonitrilo (etapa B)

35 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,48 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,68 (d, J = 13,0 Hz, 0,5H), 4,33 - 4,53 (m, 2H), 4,12 - 4,32 (m, 1,5H), 3,53 (td, J = 12,9, 3,2 Hz, 0,5H), 3,01 - 3,22 (m, 2,5H), 2,77 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 2,16 - 2,36 (m, 1H), 1,64 - 1,77 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,04 - 1,15 (m, 3H), 1,02 (dd, J = 7,9, 2,6 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 6,4 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,7 Hz, 2H)

LC-MS: m/z 450,2 (M+H)⁺

Compuesto # 428

(R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(4-oxopentanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (etapa B)

40 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,75 - 4,89 (m, 2H), 4,46 - 4,69 (m, 0,5H), 4,24 - 4,40 (m, 2H), 4,06 - 4,23 (m, 1H), 3,81 (d, J = 13,8 Hz, 0,5H), 3,52 - 3,60 (m, 0,5H), 3,37 - 3,51 (m, 1H), 2,89 - 3,12 (m, 2,5H), 2,79 - 2,84

(m, 2 H), 2,76 (s, 2 H), 2,55 - 2,71 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,64 - 1,77 (m, 1 H), 1,27 - 1,37 (s, 6 H), 1,06 - 1,19 (m, 2 H), 0,94 - 1,05 (m, 4 H), 0,85 - 0,94 (m, 2 H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 2 H)

LC-MS: m/z 453,0 (M+H)⁺

Compuesto # 430

- 5 8-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 3, etapa B)

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,78 - 4,90 (m, 2H), 4,66 (br. s., 0,5H), 4,26 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 8,5 Hz, 0,5H), 3,67 - 3,84 (m, 1,5H), 3,30 (q, J = 9,8 Hz, 2H), 3,03 - 3,15 (m, 1,5H), 2,90 - 3,03 (m, 1H), 2,71 - 2,84 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 1H), 1,37 - 1,47 (m, 1H), 1,32 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 1,10 - 1,19 (m, 2H), 0,98 - 1,07 (m, 2H), 0,28 - 0,71 (m, 4H)

LC-MS: m/z 463,1 (M+H)⁺

Compuesto # 431

3-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)-3-oxopropil-carbamato de (R)-metilo (bloque de construcción 12, etapa B)

15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,50 (br. s., 1H), 4,75 - 4,91 (m, 2H), 4,60 - 4,65 (m, 0,5H), 4,24 - 4,41 (m, 1,5H), 4,08 - 4,22 (m, 1H), 3,60 - 3,80 (m, 3,5H), 3,33 - 3,50 (m, 3H), 2,91 - 3,04 (m, 2,5H), 2,70 - 2,82 (m, 2H), 2,50 - 2,63 (m, 2H), 2,05 - 2,34 (m, 1H), 1,65 - 1,78 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 0,95 - 1,19 (m, 7H), 0,70 - 0,91 (m, 3H)

LC-MS: m/z 484,1 (M+H)⁺

Compuesto # 432

- 20 (R)-8-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-metilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (etapa B)

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,96 (m, 2,5H), 4,51 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 4,20 (br. s., 0,5H), 3,93 - 4,14 (m, 2H), 3,65 - 3,83 (m, 2,5H), 3,46 - 3,65 (m, 0,5H), 3,37 (s, 3H), 3,06 - 3,24 (m, 1,5H), 2,88 - 3,06 (m, 1H), 2,55 - 2,80 (m, 4H), 1,66 - 1,76 (m, 1H), 1,24 - 1,39 (m, 9H), 1,09 - 1,19 (m, 2H), 0,97 - 1,05 (m, 2H)

25 LC-MS: m/z 413,2 (M+H)⁺

Compuesto # 433

8-ciclopropil-6-((3R)-4-(3-hidroxitbutanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (etapa B)

30 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 4,83 (s, 2 H) 4,63 (m, 0,5 H), 4,28 - 4,47 (m, 2 H), 4,04 - 4,28 (m, 2 H), 3,63 - 3,78 (m, 0,5 H), 3,43 (td, J=8,2, 3,4 Hz, 1 H), 2,90 - 3,08 (m, 2,5 H), 2,76 (s, 2 H), 2,44 - 2,62 (m, 1 H), 2,21 - 2,43 (m, 1,5 H), 1,58 - 1,78 (m, 1 H), 1,28 - 1,38 (m, 6 H), 1,18 - 1,28 (m, 5 H), 0,94 - 1,07 (m, 4 H), 0,88 (t, J=6,2 Hz, 2 H), 0,74 - 0,84 (m, 2 H)

LC-MS: m/z 441,2 (M+H)⁺

Compuesto # 434

- 35 (R)-8-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 2, etapa B)

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,83 (s, 2H), 4,63 - 4,65 (m, 0,5H), 4,24 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 8,8 Hz, 0,5H), 3,69 - 3,88 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,94 - 3,24 (m, 3H), 2,75 - 2,82 (m, 2H), 2,50 - 2,67 (m, 2H), 1,66 - 1,76 (m, 1H), 1,31 (d, J = 3,0 Hz, 7H), 1,10 - 1,18 (m, 2H), 0,98 - 1,06 (m, 2H), 0,33 - 0,63 (m, 4H)

40 LC-MS: m/z 439,1 (M+H)⁺

Compuesto # 435

(R)-8-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 2, etapa B)

5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,84 (s, 2H), 4,66 (br. s., 0,5H), 4,26 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 8,5 Hz, 0,5H), 3,67 - 3,92 (m, 1,5H), 3,21 - 3,38 (m, 2H), 3,06 - 3,18 (m, 1,5H), 2,94 - 3,01 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 1,68 - 1,80 (m, 1H), 1,38 - 1,49 (m, 1H), 1,32 (d, J = 3,3 Hz, 6H), 1,10 - 1,20 (m, 2H), 0,99 - 1,08 (m, 2H), 0,27 - 0,79 (m, 4H)

LC-MS: m/z 463,0 (M+H)⁺

Compuesto # 436

10 ((R)-8-ciclopropil-6-(3-deuterio-4-(3-metoxipropanoil)-3-(perdeuteriopropán-2-il)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 9, etapa B)

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,75 - 4,91 (m, 2H), 4,65 (d, J = 11,3 Hz, 0,5H), 4,32 (ddd, J = 13,3, 5,3, 1,5 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 3,62 - 3,85 (m, 3H), 3,27 - 3,48 (m, 4,5H), 2,90 - 3,04 (m, 2H), 2,73 - 2,79 (m, 2H), 2,52 - 2,70 (m, 2H), 1,64 - 1,76 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 1,08 - 1,16 (m, 2H), 0,95 - 1,05 (m, 2H)

15 LC-MS: m/z 449,6 (M+H)⁺

Compuesto # 438

(R)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-6-(2,2,3,5,5-pentadeuterio-4-(3-metoxipropanoil)-3-(perdeuteriopropán-2-il)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 9, etapa B)

20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,89 (m, 2 H), 4,16 (dd, J = 12,7, 7,4 Hz, 1 H), 3,64 - 3,80 (m, 2 H), 3,36 (d, J = 3,5 Hz, 3 H), 2,88 - 3,05 (m, 1 H), 2,76 (s, 2 H), 2,49 - 2,74 (m, 2 H), 1,64 - 1,76 (m, 1 H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6 H), 0,96 - 1,18 ppm (m, 4 H)

LC-MS: m/z 453,6(M+H)⁺

Compuesto # 439

25 5-((R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)-2-metil-5-oxopentanoato de metilo

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,77 - 4,91 (m, 2H), 4,62 - 4,70 (m, 0,5H), 4,28 - 4,49 (m, 1,5H), 4,07 - 4,25 (m, 1H), 3,63 - 3,79 (m, 3,5H), 3,34 - 3,54 (m, 1H), 2,88 - 3,11 (m, 2,5H), 2,72 - 2,83 (m, 2H), 2,49 - 2,62 (m, 1H), 2,33 - 2,46 (m, 1H), 2,19 - 2,30 (m, 1H), 1,81 - 1,98 (m, 2H), 1,64 - 1,78 (m, 1H), 1,29 - 1,37 (m, 6H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95 - 1,17 (m, 7H), 0,76 - 0,89 (m, 3H)

30 LC-MS: m/z 497,2 (M+H)⁺

Compuesto # 441

(R)-8-ciclopropil-6-(2,2,3,3,5,6,6-heptadeuterio-4-(3-metoxipropanoil)-5-(perdeuteriopropán-2-il)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 9, etapa B)

35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,82 (s, 2H), 3,65 - 3,80 (m, 2H), 3,36 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 2,74 - 2,80 (m, 2H), 2,49 - 2,74 (m, 2H), 1,63 - 1,74 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 0,96 - 1,20 (m, 4H)

LC-MS: m/z 454,6 (M+H)⁺

Compuesto # 444

(R)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-6-(2,2,5-trideuterio-4-(3-metoxipropanoil)-5-(perdeuteriopropán-2-il)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 9, etapa B)

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,83 (s, 2H), 4,64 (d, J = 13,8 Hz, 0,5H), 4,25 - 4,38 (m, 1H), 3,66 - 3,84 (m, 2,5H),

3,31 - 3,40 (m, 3H), 2,86 - 3,08 (m, 2H), 2,73 - 2,80 (m, 2H), 2,49 - 2,73 (m, 2H), 1,64 - 1,75 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 0,96 - 1,19 (m, 4H)

LC-MS: m/z 451,6 (M+H)⁺

Compuesto # 451

5 (R)-8-ciclopropil-6-(3-deuterio-3-(perdeuteriopropán-2-il)-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 9, etapa B)

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,83 (s, 2H), 4,32 (d, J = 13,1 Hz, 0,5H), 4,19 (br. s., 2H), 3,64 (br. s., 1,5H), 3,32 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 2,94 - 3,05 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 1,66 - 1,77 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 0,97 - 1,19 (m, 4H)

LC-MS: m/z 473,6 (M+H)⁺

10 Compuesto # 449

4-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-deuterio-2-(perdeuteriopropán-2-il)piperazin-1-il)-4-oxobutanoato de (R)-metilo (bloque de construcción 9, etapa B)

15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,83 (s, 2H), 4,62 (d, J = 10,8 Hz, 0,5H), 4,31 (dd, J = 12,7, 6,7 Hz, 1H), 4,11 - 4,24 (m, 1H), 3,78 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,70 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 3,45 (m., 0,5H), 2,88 - 3,11 (m, 2,5H), 2,76 (s, 2H), 2,60 - 2,74 (m, 4H), 1,65 - 1,76 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 0,99 - 1,17 (m, 4H)

LC-MS: m/z 477,6 (M+H)⁺

Compuesto # 449

4-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2,2,3,3,5,5,6-heptadeuterio-6-(perdeuterio propán-2-il)piperazin-1-il)-4-oxobutanoato de (R)-metilo (bloque de construcción 9, etapa B)

20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,82 (s, 2H), 3,70 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 2,76 (s, 2H), 2,57 - 2,74 (m, 4H), 1,66 - 1,76 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 0,96 - 1,18 (m, 4H)

LC-MS: m/z 483,7 (M+H)⁺

Compuesto # 452

25 (R)-8-ciclopropil-6-(2,2,3,3,5,5,6,6-hepta deuterio-5-(perdeuteriopropán-2-il)-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 9, etapa B)

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,83 (s, 2H), 3,14 - 3,42 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 1,68 - 1,76 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 0,97 - 1,18 (m, 4H)

LC-MS: m/z 479,7 (M+H)⁺

Compuesto # 476

30 (R)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-6-(2,2,3,5,5-pentadeuterio-3-(1,1,1,3,3,3-hexadeuteriopropán-2-il)-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)

piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 11, etapa B)

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,75 - 4,93 (m, 2H), 4,10 - 4,27 (m, 1H), 3,22 - 3,47 (m, 2H), 2,90 - 3,07 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 1,72 (dt, J = 8,0, 3,9 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 0,98 - 1,20 (m, 4H)

35 LC-MS: m/z 477,6 (M+H)⁺

Compuesto # 477

(R)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-6-(2,2,3,5,5-pentadeuterio-3-(1,1,1,3,3,3-hexadeuteriopropán-2-il)-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)

piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 9, etapa B)

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,74 - 4,94 (m, 2H), 3,15 - 3,43 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 1,69 - 1,76 (m, 1H), 1,33 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 0,99 - 1,20 (m, 4H)

LC-MS: m/z 479,6 (M+H)⁺

5 Compuesto # 442

8-ciclopropil-6-((3R)-3-ciclopropil-4-(3-hidroxi-butanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 2, etapa B)

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,84 (s, 2H), 4,62 - 4,65 (m, 0,5H), 4,13 - 4,35 (m, 3H), 4,03 (d, J = 8,3 Hz, 0,5H), 3,61 - 3,83 (m, 1H), 2,91 - 3,19 (m, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,30 - 2,58 (m, 2H), 1,67 - 1,77 (m, 1H), 1,29 - 1,35 (m, 7H), 1,19 - 1,27 (m, 3H), 1,13 (m, 2H), 0,98 - 1,07 (m, 2H), 0,38 - 0,68 (m, 4H)

LC-MS: m/z 439,0 (M+H)⁺

Compuesto # 445

(R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(metiltio)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (etapa B)

15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,90 (m, 2H), 4,58 - 4,61 (m, 0,5H), 4,28 - 4,43 (m, 1,5H), 4,20 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,27 - 3,53 (m, 3H), 3,07 - 3,13 (m, 1H), 2,89 - 3,04 (m, 1H), 2,69 - 2,84 (m, 2H), 2,05 - 2,33 (m, 4H), 1,65 - 1,73 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 0,95 - 1,19 (m, 7H), 0,77 - 0,93 (m, 3H)

LC-MS: m/z 443,5 (M+H)⁺

Compuesto # 446

20 (R)-8-ciclopropil-6-(3-isopropil-4-(2-(metilsulfonyl)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (etapa B)

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,90 (m, 2H), 4,62 - 4,65 (m, 0,5H), 4,27 - 4,45 (m, 2H), 4,12 - 4,26 (m, 2H), 3,81 - 4,10 (m, 1H), 3,51 - 3,66 (m, 1H), 3,11 - 3,20 (m, 4H), 2,99 - 3,11 (m, 1,5H), 2,68 - 2,86 (m, 2H), 2,10 - 2,37 (m, 1H), 1,71 (dddd, J = 10,0, 7,6, 5,1, 2,4 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 0,97 - 1,18 (m, 7H), 0,87 (dd, J = 6,7, 3,6 Hz, 3H)

LC-MS: m/z 475,6 (M+H)⁺

Compuesto # 447

(R)-8-ciclopropil-6-(4-(3-(furan-2-il)propanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (etapa B)

30 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,31 (s, 1 H), 6,28 (d, J = 3,01 Hz, 1 H), 6,04 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,64 (m, 0,5 H), 4,40 (d, J = 10,3 Hz, 0,5 H), 4,30 (t, J = 13,9 Hz, 1 H), 4,09 - 4,19 (m, 1 H), 3,73 (d, J = 13,5 Hz, 0,5 H), 3,35 - 3,51 (m, 1 H), 2,97 - 3,07 (m, 2,5 H), 2,88 - 2,97 (m, 2 H), 2,76 (s, 2 H), 2,68 - 2,74 (m, 1 H), 2,09 (m, 1 H), 1,70 (tt, J = 7,9, 4,1 Hz, 2 H), 1,31 (d, J = 2,2 Hz, 6 H), 0,95 - 1,18 (m, 6 H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 0,79 (d, J = 6,8 Hz, 2 H)

35 LC-MS: m/z 477,3 (M+H)⁺

Compuesto # 453

8-Ciclopropil-6-((3R)-3-isopropil-4-(2-(metilsulfinil)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (etapa B)

40 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 4,72 - 4,90 (m, 2 H), 4,50 - 4,67 (m, 0,5 H), 4,26 - 4,45 (m, 1,5 H), 4,04 - 4,25 (m, 1,5 H), 3,71 - 3,85 (m, 0,5 H), 3,58 - 3,71 (m, 0,5 H), 3,40 - 3,58 (m, 0,5 H), 2,92 - 3,17 (m, 3 H), 2,71 - 2,85 (m, 5 H), 2,22 - 2,37 (m, 1 H), 2,13 (dd, J = 10,8, 5,2 Hz, 1 H), 1,61 - 1,77 (m, 1 H), 1,27 - 1,41 (m, 6 H), 1,05 - 1,16

(m, 3 H), 0,95 - 1,05 (m, 4 H), 0,75 - 0,94 (m, 3 H)

LC-MS: m/z 459,3 (M+H)⁺

Compuesto # 454

5 2-((R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-carbonil) ciclopropano-carboxilato de (1R,2R)-Metilo (etapa B)

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,83 (s, 2H), 4,57 (d, J = 10,0 Hz, 0,5H), 4,27 - 4,40 (m, 1,5H), 4,13 - 4,25 (m, 1,5H), 3,76 - 3,84 (m, 0,5H), 3,67 - 3,76 (m, 3H), 3,52 (d, J = 1,8 Hz, 0,5H), 2,93 - 3,18 (m, 2,5H), 2,77 (s, 2H), 2,31 - 2,40 (m, 1H), 2,17 - 2,27 (m, 1H), 1,65 - 1,76 (m, 1H), 1,43 - 1,50 (m, 1H), 1,27 - 1,37 (m, 6H), 1,08 - 1,19 (m, 2H), 0,97 - 1,06 (m, 5H), 0,84 - 0,94 (m, 2H), 0,80 (dd, J = 6,7, 4,6 Hz, 1H)

10 LC-MS: m/z 481,6 (M+H)⁺

Compuesto # 455

(R)-6-(4-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)acetil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1Hpirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (etapa B)

15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) 8,44 (s, 1 H), 4,73 - 4,93 (m, 2 H), 4,60 (d, J=11,8 Hz, 0,5 H), 4,26 - 4,41 (m, 1,5 H), 3,96 - 4,25 (m, 3 H), 3,78 (d, J=13,5 Hz, 0,5 H), 3,43 - 3,61 (m, 1 H), 2,89 - 3,17 (m, 2,5 H), 2,77 (s, 2 H), 2,06 - 2,25 (m, 1 H), 1,63 - 1,77 (m, 1 H), 1,32 (d, J=3,0 Hz, 6 H), 0,95 - 1,11 (m, 6 H), 0,72 - 0,95 (m, 4 H)

LC-MS: m/z 465,5 (M+H)⁺

Compuesto # 459

20 (R)-8-ciclopropil-6-(4-(3-etoxipropanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (etapa B)

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,84 (s, 2H), 4,66 (d, J = 9,8 Hz, 0,5H), 4,41 (d, J = 10,5 Hz, 0,5H), 4,34 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,11 - 4,23 (m, 1H), 3,70 - 3,89 (m, 3H), 3,48 - 3,63 (m, 3H), 3,28 - 3,48 (m, 1H), 2,92 - 3,13 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,74 - 2,80 (m, 2H), 2,56 - 2,73 (m, 2H), 2,19 (dt, 2H), 1,71 (dt, J = 7,8, 3,6 Hz, 1H), 1,33 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,24 - 1,30 (m, 3H), 0,97 - 1,08 (m, 4H), 0,79 - 0,92 (m, 4H)

25 LC-MS: m/z 455,6 (M+H)⁺

Compuesto # 464

6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-(difluorometil)piperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 7, etapa B)

30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,91 - 6,31(m, 1H),4,90 - 5,04 (m, 0,5H), 4,76 - 4,90 (m, 2H), 4,68 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 4,16 - 4,34 (m, 1,5H), 4,04 - 4,16 (m, 1H), 3,91 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 3,55 - 3,82 (m, 2,5H), 3,28 - 3,45 (m, 3,5H), 3,01 - 3,22 (m, 1,5H), 2,89 - 3,01 (m, 0,5H), 2,68 - 2,89 (m, 3H), 2,56 - 2,68 (m, 1H), 1,67 - 1,76 (m, 1H), 1,32 (d, J = 4,3 Hz, 6H), 1,09 - 1,18 (m, 2H), 0,96 - 1,09 (m, 2H)

LC-MS: m/z 449,2 (M+H)⁺

Compuesto # 465

35 2-((R)-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazine-1-carbonil) ciclopropano-carboxilato de (1R,2R)-etilo (etapa B)

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,77 - 4,89 (m, 2H), 4,57 (d, J = 10,3 Hz, 0,5H), 4,28 - 4,41 (m, 1,5H), 4,14 - 4,22 (m, 3H), 3,95 - 4,12 (m, 0,5H), 3,77 (t, J = 10,2 Hz, 0,5H), 3,44 - 3,60 (m, 1H), 3,05 - 3,14 (m, 1H), 2,96 - 3,05 (m, 0,5H), 2,77 (s, 2H), 2,08 - 2,38 (m, 3H), 1,67 - 1,77 (m, 1H), 1,46 (ddd, J = 8,9, 5,9, 3,3 Hz, 1H), 1,35 - 1,43 (m, 1H), 1,27 - 1,34 (m, 9H), 1,09 - 1,18 (m, 2H), 0,95 - 1,06 (m, 5H), 0,76 - 0,93 (m, 4H)

LC-MS: m/z 495,6 (M+H)⁺

Compuesto # 466

(R)-8-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(2-(oxetan-3-il)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 10, etapa B)

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 4,91 (ddd, J = 8,0, 6,3, 1,9 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,40 (dd, J = 7,9, 4,5 Hz, 2H), 4,24 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,71 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 3,41 (dt, J = 14,0, 6,3 Hz, 1H), 3,32 - 2,87 (m, 3H), 2,79 (d, J = 11,3 Hz, 4H), 1,77 - 1,57 (m, 2H), 1,38 - 1,28 (m, 6H), 1,14 (dd, J = 7,1, 3,8 Hz, 2H), 1,02 (ddd, J = 9,4, 6,6, 2,8 Hz, 2H), 0,58 (s, 1H), 0,40 (d, J = 4,9 Hz, 2H),

LC-MS: m/z 451,6 (M+H)⁺

Compuesto # 467

10 (R)-N-butil-5-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)-2,5-dioxopentanamida (etapa B)

15 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 6,81 - 6,95 (m, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 4,56 (m, 0,5 H), 4,24 - 4,38 (m, 1,5 H), 4,07 - 4,24 (m, 1 H), 3,77 (d, J = 13,3 Hz, 0,5 H), 3,39 - 3,56 (m, 1 H), 3,30 (qd, J = 6,8, 3,6 Hz, 2 H), 3,15 - 3,26 (m, 2 H), 2,98 - 3,10 (m, 1,5 H), 2,91 - 2,98 (m, 1 H), 2,70 - 2,80 (m, 4 H), 2,00 - 2,15 (m, 1 H), 1,65 - 1,76 (m, 1 H), 1,48 - 1,57 (m, 2 H), 1,31 - 1,42 (m, 6 H), 1,25 - 1,31 (m, 3 H), 0,88 - 1,05 (m, 10 H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 2 H)

LC-MS: m/z 538,5 (M+H)⁺

Compuesto # 469

8-ciclopropil-6-(4-(3-metoxipropanoil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 4, etapa B)

20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,24 (br. s., 0,5H), 4,69 - 4,73 (m, 0,5H), 4,51 (br, 0,5H), 3,96 - 4,15 (m, 2H), 3,88 (d, J = 13,8 Hz, 0,5H), 3,64 - 3,83 (m, 2H), 3,46 - 3,58 (m, 0,5H), 2,88 - 3,17 (m, 2,5H), 2,56 - 2,80 (m, 5H), 1,73 (br. s., 1H), 1,33 (s, 6H), 1,02 - 1,16 (m, 4H)

LC-MS: m/z 481,6 (M+H)⁺

Compuesto # 470

25 8-ciclopropil-3,3-dimetil-6-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 4, etapa B)

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,28 (br. s., 0,5H), 4,71 - 4,75 (m, 0,5H), 4,32 (br, 0,5H), 3,95 - 4,16 (m, 2H), 3,75 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 3,55 - 3,70 (m, 0,5H), 3,16 - 3,35 (m, 2H), 2,88 - 3,16 (m, 3H), 2,66 - 2,86 (m, 3H), 1,73 (dd, J = 8,4, 3,9 Hz, 1H), 1,32 - 1,39 (m, 6H), 1,03 - 1,17 (m, 4H)

30 LC-MS: m/z 505,5 (M+H)⁺

Compuesto # 473

8-ciclopropil-6-((3R)-3-isopropil-4-(2-(oxetan-2-il)acetil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 11, etapa B)

35 RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 5,20 - 5,31 (m, 1 H), 4,78 - 4,90 (m, 2 H), 4,67 - 4,78 (m, 1 H), 4,48 - 4,62 (m, 0,5 H), 4,29 - 4,47 (m, 1,5 H), 4,08 - 4,26 (m, 1 H), 3,84 (d, J = 15,6 Hz, 0,5 H), 3,39 - 3,61 (m, 1 H), 2,91 - 3,10 (m, 3,5 H), 2,81 - 2,91 (m, 1,5 H), 2,72 - 2,81 (m, 2,5 H), 2,40 - 2,64 (m, 1 H), 1,91 - 2,15 (m, 2 H), 1,72 (m, 1 H), 1,33 (m, 6 H), 0,96 - 1,17 (m, 6 H), 0,76 - 0,96 (m, 4 H)

LC-MS: m/z 453,3 (M+H)⁺

Compuesto # 461

40 (R)-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 2, etapa C)

ES 2 618 637 T3

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,84 (s, 2H), 3,49 - 4,54 (m, 5H), 2,99 - 3,17 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 1,66 - 1,78 (m, 2H), 1,32 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,11 - 1,19 (m, 2H), 0,89 - 1,09 (m, 6H), 0,72 - 0,82 (m, 2H), 0,61 (br. s., 1H), 0,34 - 0,54 (m, 3H)

LC-MS: m/z 421,4 (M+H)⁺

5 Compuesto # 463

6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-(difluorometil)piperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 7, etapa C)

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,91 - 6,34 (m, 1H), 4,94 (d, J = 15,6 Hz, 0,5H), 4,76 - 4,88 (m, 2H), 4,63 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 4,51 (br, 0,5H), 4,13 - 4,33 (m, 2H), 4,01 - 4,13 (m, 0,5H), 3,73 (t, J = 11,0 Hz, 0,5H), 3,35 (d, J = 13,8 Hz, 0,5H), 3,06 - 3,30 (m, 1,5H), 2,99 (t, J = 12,0 Hz, 0,5H), 2,78 (s, 2H), 1,74 - 1,83 (m, 1H), 1,67 - 1,74 (m, 1H), 1,32 (d, J = 4,3 Hz, 6H), 1,11 - 1,18 (m, 2H), 0,94 - 1,11 (m, 4H), 0,82 - 0,90 (m, 2H)

LC-MS: m/z 431,2 (M+H)⁺

Compuesto # 468

15 1-acetil-4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)piperazin-2-carboxilato de (S)-etilo (bloque de construcción 6, etapa C)

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,24 (dd, J = 4,1, 1,9 Hz, 0,5H), 4,77 - 4,91 (m, 2H), 4,67 (dt, J = 13,4, 2,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,50 (m, 0,5H), 4,11 - 4,27 (m, 2H), 4,01 - 4,10 (m, 0,5H), 3,69 - 3,90 (m, 1,5H), 3,19 - 3,45 (m, 1,5H), 2,95 - 3,11 (m, 1H), 2,68 - 2,84 (m, 2H), 2,05 - 2,32 (m, 3,5H), 1,66 - 1,75 (m, 1H), 1,31 (d, J = 3,3 Hz, 6H), 1,12 - 1,23 (m, 5H), 0,97 - 1,07 (m, 2H)

20 LC-MS: m/z 427,5 (M+H)⁺

Compuesto # 471

6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 4, etapa C)

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,20 (br. s., 0,5H), 4,85 (s, 2H), 4,64 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 3,94 - 4,14 (m, 2H), 3,32 - 3,64 (m, 2H), 2,92 - 3,22 (m, 3H), 2,68 - 2,88 (m, 3H), 2,54 - 2,68 (m, 0,5H), 1,69 - 1,74 (m, 1H), 1,33 (s, 6H), 1,11 - 1,15 (m, 2H), 1,01 - 1,08 (m, 4H), 0,84 (br. s., 2H)

LC-MS: m/z 463,3 (M+H)⁺

Compuesto # 474

30 6-(4-(ciclopropanocarbonil)-6-fluoro-3-metil-1,4-diazepan-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 8, etapa C)

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,87 (s, 2H), 4,42 - 4,83 (m, 4H), 4,29 (m, 1H), 4,11 (br. s., 1H), 3,04 - 3,15 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 1,71 - 1,76 (m, 1H), 1,65 - 1,63 (m, 1H), 1,34 (s, 6H), 1,27 (m, 1,5H), 1,17 - 1,20 (m, 1,5H), 1,03 - 1,09 (m, 4H), 0,80 - 0,98 (m, 4H)

LC-MS: m/z 427,3 (M+H)⁺

35 Compuesto # 475

6-(4-(ciclopropanocarbonil)-5-metil-1,4-diazepan-1-il)-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (bloque de construcción 5, etapa C)

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,91 (m, 2H), 4,67 (dt, J = 10,1, 6,5 Hz, 0,5H), 4,16 - 4,42 (m, 3,5H), 3,35 - 3,52 (m, 1H), 3,05 - 3,30 (m, 1,5H), 2,90 - 3,05 (m, 0,5H), 2,71 - 2,84 (m, 2H), 2,19 - 2,49 (m, 1H), 1,62 - 1,92 (m, 4H), 1,21 - 1,42 (m, 8H), 1,06 - 1,21 (m, 4H), 0,88 - 1,06 (m, 3H), 0,73 - 0,88 (m, 2H)

LC-MS: m/z 409,2 (M+H)⁺

Compuesto # 443

(R)-8-ciclopropil-6-(4-(4-hidroxiobutanoil)-3-isopropilpiperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo (etapa B)

- 5 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,77 - 4,91 (m, 2H), 4,65 (d, J = 10,8 Hz, 0,5H), 4,36 - 4,48 (m, 0,5H), 4,32 (dd, J = 13,3, 1,8 Hz, 1H), 4,10 - 4,24 (m, 1H), 3,65 - 3,84 (m, 2,5H), 3,36 - 3,58 (m, 1H), 2,89 - 3,11 (m, 2,5H), 2,69 - 2,83 (m, 2H), 2,47 - 2,63 (m, 2H), 2,21 - 2,34 (m, 1H), 1,90 - 1,98 (m, 1H), 1,66 - 1,76 (m, 1H), 1,32 (d, J = 2,8 Hz, 6H), 0,95 - 1,17 (m, 7H), 0,75 - 0,93 (m, 3H)

LC-MS: m/z 441,2 (M+H)⁺

Compuesto # 460

- 10 (R)-8-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-5-carbonitrilo

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,85 (s, 2H), 4,63 - 4,67 (m, 0,5H), 4,26 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 12,7, 2,1 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 9,0 Hz, 0,5H), 3,91 (br. s., 2H), 3,74 (br. s., 1H), 2,90 - 3,38 (m, 3H), 2,79 (s, 2H), 2,47 - 2,66 (m, 2H), 1,69 - 1,78 (m, 1H), 1,33 - 1,41 (m, 7H), 1,10 - 1,19 (m, 2H), 0,98 - 1,09 (m, 2H), 0,44 - 0,69 (m, 4H)

- 15 LC-MS: m/z 425,4 (M+H)⁺

Compuesto # 457

4-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxobutanoato de (R)-isopropilo (etapa B)

- 20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,02 (dq, J = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 4,75 - 4,91 (m, 2H), 4,62 (d, J = 11,3 Hz, 0,5H), 4,26 - 4,43 (m, 1,5H), 4,07 - 4,26 (m, 1H), 3,79 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 3,38 - 3,60 (m, 1H), 2,91 - 3,13 (m, 2,5H), 2,71 - 2,81 (m, 2H), 2,56 - 2,71 (m, 4H), 2,07 - 2,39 (m, 1H), 1,66 - 1,77 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 1,21 - 1,27 (m, 6H), 0,97 - 1,18 (m, 7H), 0,74 - 0,94 (m, 3H)

LC-MS: m/z 497,3 (M+H)⁺

Compuesto # 458

- 25 4-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-isopropilpiperazin-1-il)-4-oxobutanoato de (R)-2-hidroxietilo (etapa B)

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,76 - 4,90 (m, 2H), 4,59 (d, J = 10,8 Hz, 0,5H), 4,09 - 4,38 (m, 4,5H), 3,68 - 3,90 (m, 2,5H), 3,36 - 3,60 (m, 1H), 2,89 - 3,15 (m, 2,5H), 2,63 - 2,83 (m, 6H), 2,07 - 2,36 (m, 1H), 1,67 - 1,74 (m, 1H), 1,31 (d, J = 2,5 Hz, 6H), 0,95 - 1,16 (m, 7H), 0,86 - 0,94 (m, 1,5H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H)

- 30 LC-MS: m/z 449,7 (M+H)⁺

Compuesto # 440

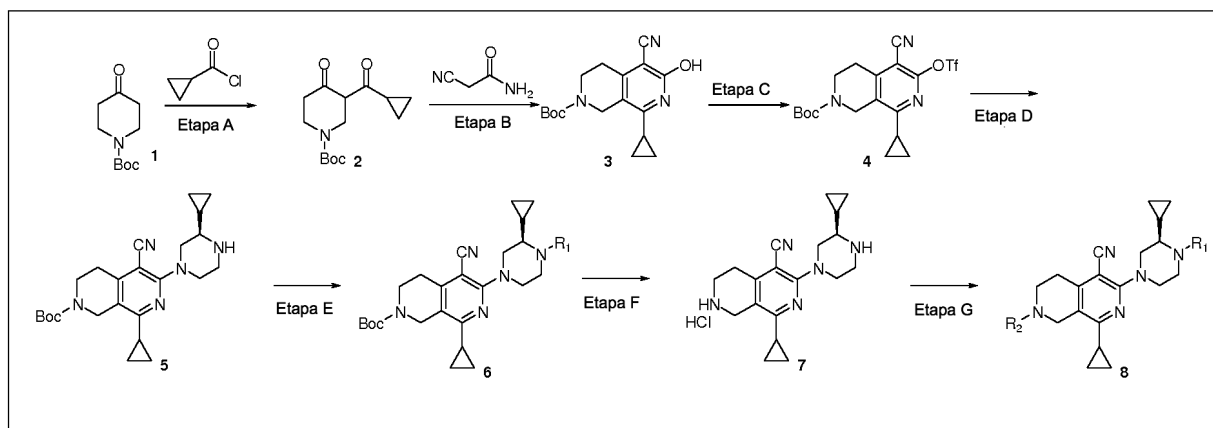
(R)-3-(4-(5-ciano-8-ciclopropil-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c]piridin-6-il)-2-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-oxopropanoato de metilo (bloque de construcción 2, etapa C)

- 35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,83 (s, 2H), 4,62 - 4,65 (m, 0,5H), 4,26 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 9,3 Hz, 0,5H), 3,71 - 3,85 (m, 3,5H), 3,60 - 3,70 (m, 0,5H), 2,93 - 3,58 (m, 5H), 2,78 (s, 2H), 1,66 - 1,75 (m, 1H), 1,36 - 1,44 (m, 1H), 1,32 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 1,13 (t, J = 3,6 Hz, 2H), 0,97 - 1,07 (m, 2H), 0,31 - 0,64 (m, 4H)

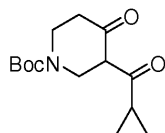
LC-MS: m/z 453,2 (M+H)⁺

Ejemplo 21: Procedimientos para el núcleo de 6 y 7-piperidinopiridina

- 40 Síntesis del núcleo 1:



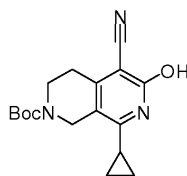
Etapa A: 3-(ciclopropanocarbonil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 mL equipado con una barra de agitación con 9,3 g (46,8 mmol) de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 120 mL de tolueno seco. La solución se purgó con nitrógeno y se enfrió a 0°C. Con agitación, se añadió gota a gota una solución de LDA (solución 2M en THF/n-heptano, 24,5 mL, 15,6 mmol) y se dejó continuar la mezcla de reacción durante 5 min a 0°C antes de añadir cloruro de ciclopropanocarbonilo (2,8 mL, 31,2 mmol) con agitación vigorosa. Después de agitar a 0°C durante 20 minutos adicionales, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N hasta pH < 7. Después de dividir entre H₂O y cloruro de metileno, la capa orgánica combinada se lavó entonces con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo al 10%) proporcionó 9 g del compuesto del título como un aceite amarillento, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

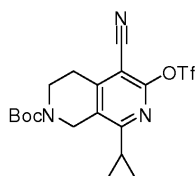
LC-MS: m/z 268,3 (M + H).

- 15 Etapa B: 5-ciano-8-ciclopropil-6-hidroxi-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2 (1H)-carboxilato de terc-butilo



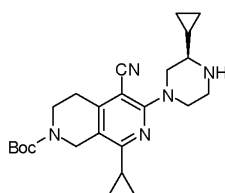
- 20 A una solución de 3-(ciclopropanocarbonil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (8,2 g, 30,6 mmol) y 2-cianoacetamida (4,1 g, 49,0 mmol) en 70 mL de EtOH se le añadió dietilamina (2,1 mL, 20,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas hasta que LC-MS indicó la formación completa del producto. La mezcla de reacción se calentó luego a la temperatura de reflujo, durante este período; se añadió suficiente EtOH para formar una solución transparente. Después de enfriar nuevamente a temperatura ambiente, el producto se precipitó a partir de una solución de EtOH y se obtuvieron 5,3 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco después de filtración al vacío y se secaron al aire, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z 316,5 (M + H).

- 25 Etapa C: 5-ciano-8-ciclopropil-6-hidroxi-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



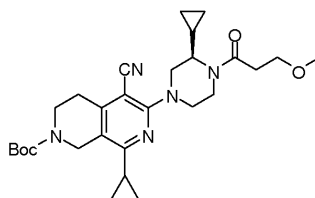
5 Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 mL con 8-ciclopropil-6-hidroxi-3,3-dimetil-3,4-dihidro-1H-pirano[3,4-c] piridina-5-carbonitrilo (4,8 g, 15,2 Mmol), DMAP (185 mg, 1,52 mmol), trietilamina (2,74 mL, 19,7 mmol) y 150 mL de cloruro de metileno. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C en un baño de hielo seco-acetona, se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (3,3 mL, 19,7 mmol) mediante una jeringa. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de dejarla calentarse a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Después de que la TLC indicara la conversión completa del material de partida en el producto, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo 1:10) para proporcionar 6,5 g del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,74 (br. s., 2H), 3,72 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,96 (br. s., 1H), 1,51 (s, 9H), 1,16 - 1,28 (m, 4H)

10 Etapa D: 5-ciano-8-ciclopropil-6-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



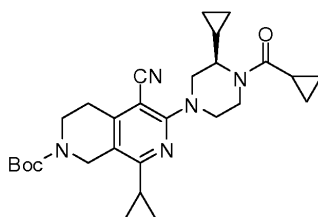
15 Se cargó un tubo sellado con el 5-ciano-8-ciclopropil-6-hidroxi-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo anterior (715 mg, 1,60 mmol), (R)-2-ciclo-propilpiperazina (202 mg, 1,60 mmol) y dietilamina (0,24 mL, 1,73 mmol) en 2 mL de CH₃CN. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de concentrar a presión reducida, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol/cloruro de metileno 1:10) para proporcionar 610 mg del compuesto del título. MS (ES) M+H esperado 424,5, encontrado 424,5. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,62 (br. s., 2H), 4,25 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,05 - 4,15 (m, 1H), 3,58 - 3,72 (m, 2H), 3,24 - 3,38 (m, 2H), 3,16 (dd, J = 13,3, 10,5 Hz, 1H), 3,00 (td, J = 12,0, 3,1 Hz, 1H), 2,91 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,26 (td, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 1,88 (br. s., 1H), 1,50 (s, 9H), 1,08 - 1,16 (m, 2H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 0,60 - 0,67 (m, 2H), 0,47 - 0,57 (m, 1H), 0,36 - 0,46 (m, 1H)

20 Etapa E1: 5-ciano-8-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridina-2(1H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



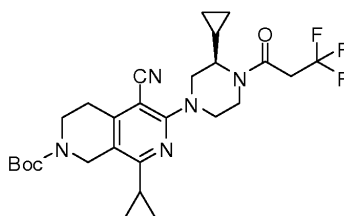
25 A una solución de 5-ciano-8-ciclopropil-6-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (30 mg, 0,08 mmol), ácido 3-metoxipropanoico (4,23 g, 10 mmoles) y DIPEA (2,6 g, 20 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) se le añadió HATU (4,18 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1 N (1 x 20 mL), NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó por HPLC preparativa (PE:EA/80:20) para proporcionar 4,5 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. MS (ES) M+H esperado 510,6, encontrado 510,5. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,55 - 4,73 (m, 2H), 4,27 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 7,5 Hz, 0,5H), 3,83 (d, J = 12,3 Hz, 0,5H), 3,57 - 3,77 (m, 5H), 3,38 (s, 3H), 3,20 - 3,33 (m, 1H), 3,08 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,89 - 3,04 (m, 3H), 2,69 (br. s., 1H), 2,64 (br. s., 1H), 1,90 (br. s., 1H), 1,71 (br. s., 1H), 1,47 - 1,57 (m, 9H), 1,10 - 1,19 (m, 2H), 1,05 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 0,58 (br. s., 1H), 0,51 (br. s., 1H), 0,34 - 0,47 (m, 2H)

35 Etapa E2: 5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



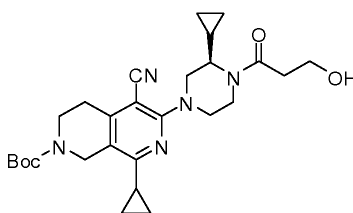
- 5 A una solución de 5-ciano-8-ciclopropil-6-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridina-2(1H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (4,23 g, 10 mmol) y DIPEA (2,6 g, 20 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) se le añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (1,76 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 1N (1 x 20 mL), NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó por HPLC preparativa (PE:EA/80:20) para proporcionar 4,1 g del título compuesto como un sólido blanco. MS (ES) M+H esperado 492,6, encontrado 492,5. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,55 - 4,73 (m, 2H), 4,28 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,02 (br. s., 1H), 3,59 - 3,72 (m, 3H), 3,36 - 3,58 (m, 0,5H), 3,16 (br. s., 1,5H), 3,00 (br. s., 1H), 2,93 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,89 (br. s., 1H), 1,65 - 1,77 (m, 1H), 1,44 - 1,55 (m, 9H), 1,14 (br. s., 2H), 0,95 - 1,09 (m, 4H), 0,85 - 0,95 (m, 1H), 0,70 - 0,83 (m, 2H), 0,60 (br. s., 1H), 0,31 - 0,54 (m, 3H)

- 10 5-ciano-8-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



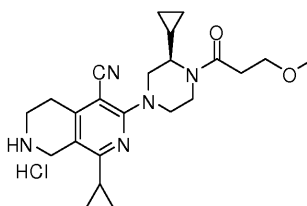
- 15 El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3,3,3-trifluoropropanoico usando el método E1. MS (ES) M + H esperado 534,6, encontrado 534,6. 534,6. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,54 - 4,73 (m, 2H), 4,26 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,87 (m, 1H), 3,57 - 3,75 (m, 2,5H), 3,29 (q, J = 9,3 Hz, 2H), 3,07 (d, J = 11,8 Hz, 1,5H), 2,86 - 3,02 (m, 3H), 1,89 (br. s., 1H), 1,46 - 1,56 (m, 9H), 1,36 - 1,44 (m, 1H), 1,13 (br. s., 2H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 0,60 (br. s., 1H), 0,52 (br. s., 1H), 0,36 - 0,48 (m, 2H)

- 20 5-ciano-8-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



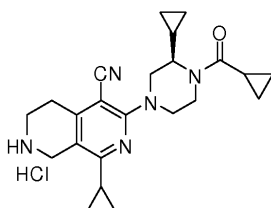
El compuesto del título se preparó a partir de 3-hidroxiopropanoato de sodio usando el método E1. LC-MS: m/z 496,6 (M + H).

- 25 Etapa F1: (R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-carbonitrilo (sal HCl)



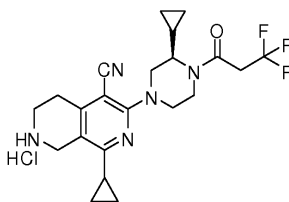
5 A una solución de 5-ciano-8-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridina-2 (1H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (2,55 g 5 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió solución de HCl 1 N / MeOH (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. El disolvente se eliminó al vacío para producir el producto en sin purificar en forma de un aceite amarillo claro (2,3 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z 410,6 (M + H).

(R)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo (sal HCl)



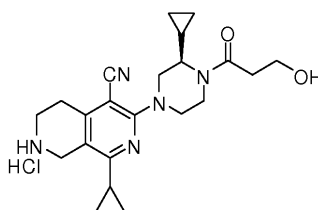
10 El compuesto del título se preparó a partir de 5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,4-dihidro-2,7-naftiridina-2(1H)-carboxilato de (R)-terc-butilo usando el método F1. LC-MS: m/z 392,6 (M + H).

(R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo (sal HCl)



15 El compuesto del título se preparó a partir de 5-ciano-8-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridina-2(1H)-carboxilato de (R)-terc-butilo usando el método F1. LC-MS: m/z 434,5 (M + H).

(R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo (sal HCl)



20 El compuesto del título se preparó a partir de 5-ciano-8-ciclopropil-6-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridina-2(1H)-carboxilato de (R)-terc-butilo usando el método F1. LC-MS: m/z 396,6 (M + H).

Etapa G1: (R)-7-acetil-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo

25 Compuesto # 478

30 A una solución de (R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo (111 mg, 0,25 mmol) y Et₃N (0,1 mL, 0,75 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se le añadió cloruro de acetilo (30 mg, 0,375 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de que TLC indicara la conversión completa del material de partida en producto, la mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de HCl 1 N (1 x 20 mL), NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El compuesto sin purificar se purificó por HPLC preparativa (PE:EA/80:20) para proporcionar 78 mg del compuesto del título como un aceite blanquecino.

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,70 - 4,89 (m, 4H), 4,29 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,78 - 3,93 (m, 1H), 3,59 - 3,77 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,19 - 3,31 (m, 1H), 3,09 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,86 - 3,04 (m, 3H), 2,56 - 2,74 (m, 2H), 2,17 - 2,27 (m, 3H), 1,89 - 2,07 (m, 2H), 1,43 (d, J = 3,5 Hz, 0,5H), 1,32 (br. s., 0,5H), 0,99 - 1,23 (m, 4H), 0,56 (br. s., 1H), 0,50 (br. s., 1H), 0,28 - 0,46 (m, 2H); LC-MS: m/z 452,6 (M+H)

- 5 Etapa G2: (R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-7-propiolol-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo

Compuesto # 488

- 10 A una solución de (R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo (111 mg, 0,25 mmol), ácido propiónico (26 mg, 0,375 mmol) y DIPEA (97 mg, 0,75 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se le añadió HATU (142 mg, 0,375 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 1 N (1 x 20 mL), NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El producto en sin purificar se purificó por HPLC preparativa (PE:EA/80: 20) para proporcionar 55 mg del compuesto del título en forma de un aceite blanco.

- 15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,98 (s, 1H), 4,73 - 4,93 (m, 1H), 4,32 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,97 - 4,15 (m, 2H), 3,80 - 3,97 (m, 1H), 3,62 - 3,80 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,20 - 3,32 (m, 1H), 2,88 - 3,17 (m, 4H), 2,69 (br. s., 1H), 2,44 - 2,66 (m, 1H), 1,83 - 1,97 (m, 1H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 0,99 - 1,24 (m, 4H), 0,58 (br. s., 1H), 0,52 (br. s., 1H), 0,42 (br. s., 2H); LC-MS: m/z 461,2 (M+H)

(R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-7-(metilsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo

- 20 Compuesto # 479

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo y cloruro de metanosulfonyl usando el método G1.

- 25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,40 - 4,56 (m, 2H), 4,31 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,81 (br. s., 1H), 3,70 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,47 - 3,62 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 3,03 - 3,21 (m, 3H), 2,99 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,55 - 2,77 (m, 2H), 1,78 - 1,90 (m, 1H), 1,29 - 1,46 (m, 1H), 1,10 - 1,21 (m, 2H), 0,99 - 1,10 (m, 2H), 0,56 (br. s., 1H), 0,50 (br. s., 1H), 0,29 - 0,48 (m, 2H); LC-MS: m/z 488,6 (M+H)

(R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-7-(2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo

Compuesto # 484

- 30 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo y 2-cloroetanol usando el método G1.

- 35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,62 - 4,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 8,3 Hz, 0,5H), 3,60 - 3,90 (m, 7H), 3,36 (s, 3H), 3,23 (br. s., 1H), 3,06 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,89 - 3,02 (m, 3H), 2,74 - 2,89 (m, 4H), 2,43 - 2,73 (m, 3H), 1,78 - 1,89 (m, 1H), 1,34 (br. s., 1H), 1,08 - 1,19 (m, 2H), 0,93 - 1,06 (m, 2H), 0,56 (br. s., 1H), 0,49 (br. s., 1H), 0,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H); LC-MS: m/z 454,6 (M+H)

Compuesto # 485

(R)-7-acriloil-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo

- 40 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo y cloruro de acrililo usando el método G1.

- 45 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 6,67 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,75 - 5,05 (m, 2H), 4,30 (d, J = 12,8 Hz, 0,5H), 4,20 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,00 - 4,13 (m, 1H), 3,80 (d, J = 11,0 Hz, 4H), 3,55 - 3,75 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,10 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,01 (br. s., 3H), 2,69 (br. s., 1H), 2,64 (br. s., 1H), 1,99 (br. s., 1H), 1,83 (br. s., 1H), 0,95 - 1,19 (m, 4H), 0,57 (br. s., 2H), 0,51 (br. s., 1H), 0,41 (br. s., 1H); LC-MS: m/z 464,6 (M+H)

(R)-7-acriloil-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo

Compuesto # 498

5 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo y cloruro de acrililo usando el método G1.

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 6,67 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,37 (dd, J = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 4,71 - 4,96 (m, 2H), 4,29 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,90 (br. s., 3H), 3,76 - 3,87 (m, 1H), 3,62 - 3,76 (m, 1H), 3,49 (br. s., 1H), 3,20 - 3,33 (m, 1H), 3,06 - 3,20 (m, 1H), 2,85 - 3,06 (m, 3H), 2,41 - 2,66 (m, 2H), 1,88 (br. s., 1H), 1,34 (br. s., 1H), 0,98 - 1,18 (m, 4H), 0,59 (br. s., 1H), 0,50 (br. s., 1H), 0,43 (d, J = 6,3 Hz, 2H); LCMS: m/z 450,6 (M+H)

(R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-7-propiolol-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo

Compuesto # 500

15 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-hidroxiopropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo y ácido propiónico usando el método G2.

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,98 (s, 1H), 4,72 - 4,94 (m, 1H), 4,28 - 4,39 (m, 1H), 4,21 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,98 - 4,15 (m, 2H), 3,82 - 3,98 (m, 2H), 3,61 - 3,82 (m, 2H), 3,37 - 3,53 (m, 1H), 3,09 - 3,35 (m, 2H), 2,90 - 3,08 (m, 3H), 2,41 - 2,69 (m, 2H), 1,82 - 1,96 (m, 1H), 1,72 (br. s., 1H), 1,30 - 1,40 (m, 1H), 1,01 - 1,24 (m, 4H), 0,60 (br. s., 1H), 0,52 (br. s., 1H), 0,44 (d, J = 6,0 Hz, 2H); LC-MS: m/z 448,5 (M+H)

20 (R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-7-metacrilol-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo

Compuesto # 502

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo y ácido metacrílico usando el método G2.

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 5,26 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,67 - 4,86 (m, 2H), 4,25 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,58 - 3,72 (m, 5H), 3,32 (s, 3H), 3,23 (br. s., 1H), 3,02 - 3,16 (m, 1H), 2,83 - 3,02 (m, 3H), 2,51 - 2,73 (m, 2H), 1,86 - 2,07 (m, 4H), 1,30 (br. s., 1H), 0,94 - 1,17 (m, 4H), 0,53 (br. s., 1H), 0,46 (br. s., 1H), 0,21 - 0,42 (m, 2H); LC-MS: m/z 478,6 (M+H)

30 (R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-7-(3-hidroxiopropanoil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridina-4-carbonitrilo

Compuesto # 501

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo y 3-hidroxiopropanoato de sodio usando el método G2.

35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,70 - 4,91 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,30 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,00 - 4,11 (m, 1H), 3,87 - 3,96 (m, 2H), 3,65 - 3,86 (m, 5H), 3,36 (s, 3H), 3,26 (br. s., 1H), 3,04 - 3,19 (m, 1H), 2,89 - 3,04 (m, 3H), 2,45 - 2,74 (m, 5H), 1,89 - 2,01 (m, 1H), 1,31 (br. s., 1H), 0,98 - 1,21 (m, 4H), 0,53 - 0,74 (m, 1H), 0,50 (br. s., 1H), 0,17 - 0,46 (m, 2H); LC-MS: m/z 482,6 (M+H)

(R)-7-acetil-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo

40 Compuesto # 480

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo y cloruro de acetilo usando el método G1.

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,77 (q, J = 16,9 Hz, 2H), 4,66 (s, 0,5H), 4,30 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 12,3 Hz, 1,5H), 3,76 - 3,91 (m, 1H), 3,62 - 3,76 (m, 2H), 3,23 - 3,31 (m, 0,5H), 3,17 (dd, J = 11,3, 6,5 Hz, 1,5H), 2,88 -

3,07 (m, 3H), 2,15 - 2,26 (m, 4H), 1,89 - 2,00 (m, 1H), 1,77 - 1,89 (m, 1H), 1,30 - 1,55 (m, 1H), 1,10 - 1,20 (m, 2H), 0,89 - 1,10 (m, 4H), 0,69 - 0,82 (m, 2H), 0,59 (br. s., 1H), 0,24 - 0,54 (m, 3H); LC-MS: m/z 434,6 (M+H)

(R)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo

5 Compuesto # 481

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo y cloruro de metanosulfonilo usando el método G1.

10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,48 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,95 - 4,12 (m, 1H), 3,43 - 3,64 (m, 3H), 3,27 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,15 (s, 1H), 2,98 - 3,12 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,88 - 1,97 (m, 1H), 1,79 - 1,87 (m, 1H), 1,20 - 1,27 (m, 1H), 1,12 - 1,18 (m, 2H), 0,91 - 1,08 (m, 4H), 0,71 - 0,84 (m, 2H), 0,35 - 0,65 (m, 4H); LC-MS: m/z 470,6 (M+H)

(R)-7-acriloil-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo

Compuesto # 489

15 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo y cloruro de acrililo usando el método G1.

20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 6,67 (dd, J = 16,4, 10,7 Hz, 1H), 6,28 - 6,48 (m, 1H), 5,80 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,72 - 5,02 (m, 2H), 4,46 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,74 - 4,03 (m, 3H), 3,19 (br. s., 2H), 3,02 (br. s., 3H), 2,00 (br. s., 1H), 1,70 (br. s., 1H), 1,37 - 1,52 (m, 1H), 1,16 (br. s., 2H), 0,93 - 1,11 (m, 4H), 0,72 - 0,87 (m, 2H), 0,62 (br. s., 1H), 0,45 - 0,55 (m, 2H), 0,29 - 0,45 (m, 1H); LC-MS: m/z 446,6 (M+H)

(R)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-7-propiloil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo

Compuesto # 491

25 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo y ácido propiódico usando el método G2.

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,98 (s, 0,5H), 4,71 - 4,91 (m, 1,5H), 4,53 (br. s., 1H), 4,34 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,97 - 4,16 (m, 2H), 3,81 - 3,97 (m, 1H), 3,55 - 3,78 (m, 1H), 3,14 - 3,35 (m, 2H), 2,90 - 3,13 (m, 3H), 1,86 - 1,99 (m, 1H), 1,30 - 1,58 (m, 2H), 1,13 - 1,23 (m, 2H), 1,03 - 1,13 (m, 3H), 1,00 (br. s., 1H), 0,71 - 0,84 (m, 2H), 0,61 (br. s., 1H), 0,45 - 0,55 (m, 2H), 0,22 - 0,45 (m, 1H); LC-MS: m/z 444,5 (M+H)

30 (R)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-7-(vinilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo

Compuesto # 493

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo usando el método G1.

35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 6,52 (dd, J = 16,6, 9,8 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,39 - 4,50 (m, 3H), 4,34 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,58 - 3,85 (m, 1H), 3,51 (dtd, J = 18,9, 12,5, 5,8 Hz, 2,5H), 3,13 - 3,38 (m, 1,5H), 3,07 (t, J = 5,8 Hz, 3H), 1,77 - 1,88 (m, 1H), 1,31 - 1,50 (m, 2H), 1,13 - 1,22 (m, 2H), 0,95 - 1,11 (m, 4H), 0,76 - 0,86 (m, 2H), 0,62 (br. s., 1H), 0,29 - 0,56 (m, 3H); LC-MS: m/z 482,6 (M+H)

40 5-ciano-6-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-8-ciclopropil-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de (R)-metilo

Compuesto #494

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo y carbonoclorhidrato de metilo usando el método G1.

RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,61 - 4,77 (m, 2H), 4,50 (br. s., 0,5H), 4,30 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,86 - 4,06 (m, 0,5H), 3,78 (s, 3H), 3,63 - 3,77 (m, 3H), 3,50 (br. s., 1H), 3,18 (br. s., 1H), 2,84 - 3,09 (m, 3H), 1,91 (br. s., 1H), 1,36 - 1,51 (m, 1H), 1,22 - 1,35 (m, 1H), 1,12 - 1,20 (m, 2H), 0,94 - 1,10 (m, 4H), 0,73 - 0,85 (m, 2H), 0,62 (br. s., 1H), 0,33 - 0,56 (m, 3H); LC-MS: m/z 450,6 (M+H)

- 5 (R)-7-(2-cianoacetil)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo

Compuesto # 497

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo y ácido 2-cianoacético usando el método G2

- 10 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,70 - 4,91 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,33 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 3,94 - 4,15 (m, 0,5H), 3,70 - 3,94 (m, 2,5H), 3,60 - 3,69 (m, 1H), 3,43 - 3,60 (m, 1H), 3,12 - 3,34 (m, 1H), 2,99 - 3,12

(m, 2H), 2,89 - 2,99 (m, 1H), 1,87 - 1,96 (m, 2H), 1,69 (br. s., 1H), 1,12 - 1,22 (m, 2H), 0,91 - 1,11 (m, 4H), 0,71 - 0,83 (m, 2H), 0,59 (br. s., 1H), 0,29 - 0,54 (m, 3H); LC-MS: m/z 459,6 (M+H)

- 15 (R,E)-7-but-2-enoil-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo

Compuesto # 499

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo y ácido (E)-but-2-enoico usando el método G2

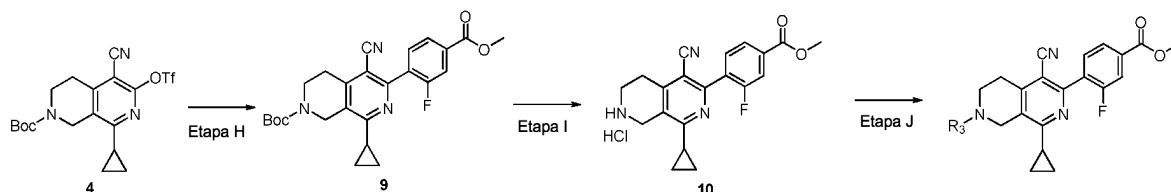
- 20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 6,85 - 7,03 (m, 1H), 6,23 - 6,43 (m, 1H), 4,70 - 4,99 (m, 2H), 4,53 (br. s., 1H), 4,26 - 4,37 (m, 1H), 4,20 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,90 - 4,06 (m, 1H), 3,68 - 3,90 (m, 2H), 3,39 - 3,66 (m, 1H), 3,09 - 3,39 (m, 1H), 2,99 (br. s., 3H), 1,84 - 2,03 (m, 4H), 1,61 - 1,79 (m, 1H), 1,36 - 1,51 (m, 1H), 1,10 - 1,20 (m, 2H), 0,92 - 1,10 (m, 4H), 0,74 - 0,85 (m, 2H), 0,60 (br. s., 1H), 0,27 - 0,54 (m, 3H); LC-MS: m/z 460,6 (M+H)

(R)-7-acriloil-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo

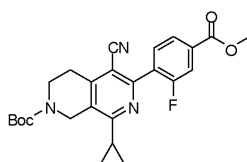
- 25 Compuesto # 490

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-4-carbonitrilo y cloruro de acrililo usando el método G1

- 30 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 6,66 (dd, J = 16,1, 10,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,68 - 5,97 (m, 1H), 4,72 - 5,01 (m, 2H), 4,44 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,76 - 3,98 (m, 3H), 3,72 (br. s., 1H), 3,30 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,05 - 3,20 (m, 2H), 3,01 (br. s., 2H), 1,99 (br. s., 1H), 1,37 (br. s., 1H), 0,95 - 1,24 (m, 4H), 0,60 (br. s., 1H), 0,52 (br. s., 1H), 0,36 - 0,48 (m, 2H); LC-MS: m/z 488,5 (M+H)

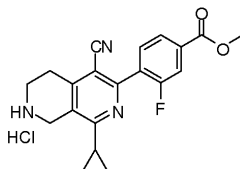


Etapa H: 5-ciano-8-ciclopropil-6-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo



5 A una solución de ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (400 mg, 2 mmol) en DMF (150 mL) se le añadió 5-ciano-8-ciclopropil-6-(trifluorometilsulfonyloxi)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (896 mg, 2 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (140 mg, 0,2 mmol)) y carbonato de potasio (420 mg, 6 mmol) y la mezcla se agitó a 90°C durante 10 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo/éter de petróleo al 10%) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (780 mg), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z 352,5 (M + H)

Etapa J: clorhidrato de 4-(4-ciano-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-3-il)-3-fluorobenzoato de metilo



10
15 A una solución de 5-ciano-8-ciclopropil-6-(2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)-3,4-dihidro-2,7-naftiridina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 0,5 mmol) en MeOH (5 mL) se le añadió una solución de HCl 1 N / MeOH (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el producto sin purificar en forma de un aceite amarillo claro (240 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. LC-MS: m/z 352,5 (M + H)

Compuesto # 496

20 A una solución de clorhidrato de 4-(4-ciano-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-3-il)-3-fluorobenzoato de metilo (97 mg, 0,25 mmol) y Et₃N (0,1 mL, 0,75 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se le añadió cloruro de 2-cloroetanosulfonyloxi (62 mg, 0,375 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de que TLC indicó la conversión completa del material de partida en el producto, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de HCl 1 N (1 x 20 mL), NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró al vacío. El producto sin purificar se purificó por separación mediante HPLC preparativa (PE:EA/80:20) para proporcionar 55 mg del compuesto del título como un aceite blanquecino.

25 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,95 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 10,4, 1,4 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 16,6, 9,8 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,59 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,88 - 2,01 (m, 1H), 1,24 - 1,31 (m, 2H), 1,08 - 1,18 (m, 2H); LC-MS: m/z 442,5 (M+H)

Compuesto # 495

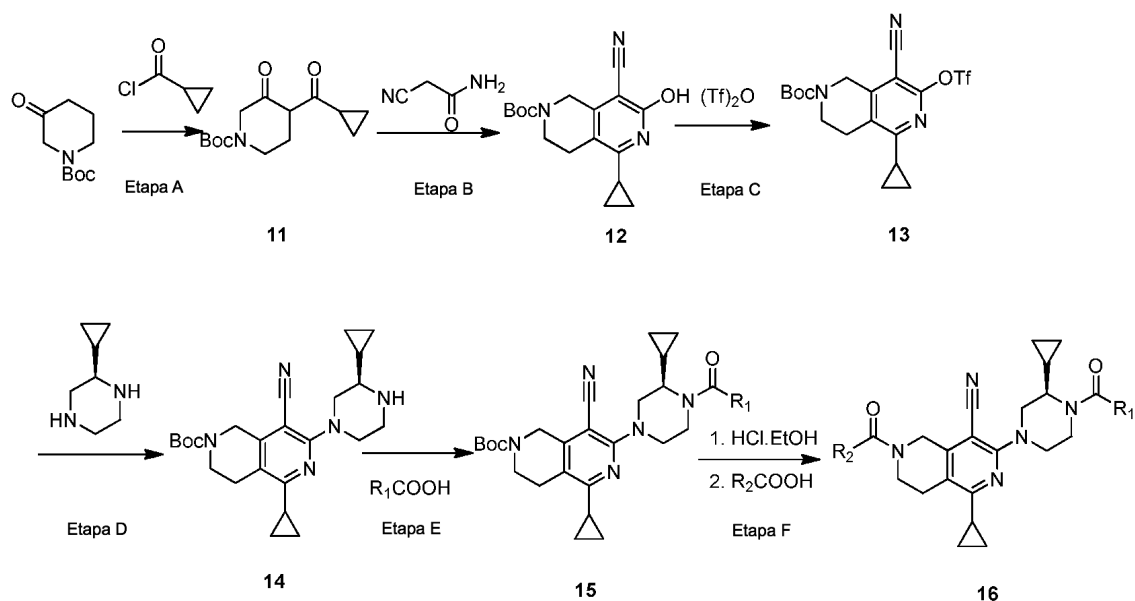
30 A una solución de clorhidrato de 4-(4-ciano-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-3-il)-3-fluorobenzoato de metilo (97 mg, 0,25 mmol), ácido propiónico (26 mg, 0,375 mmol) y DIPEA (97 mg, 0,75 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se le añadió HATU (142 mg, 0,375 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 1 N (1 x 20 mL), NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. Se purificó el producto sin purificar por HPLC preparativa (PE:EA/80:20) para producir 52 mg del compuesto del título como un aceite blanquecino.

35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 0,5H), 4,98 (s, 1,5H), 4,14 (t, J = 5,8 Hz, 1,5H), 3,86 - 4,06 (m, 3,5H), 3,28 (s, 1H), 3,03 - 3,24 (m, 2H), 2,02 - 2,12 (m, 1H), 1,21 - 1,29 (m, 2H), 1,10 - 1,19 (m, 2H); LC-MS: m/z 404,4 (M+H)

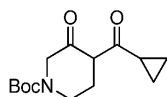
Compuesto # 503

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ. 6,50 (dd, J = 16,6, 9,8 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,62 - 3,76 (m, 4H), 3,49 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,46 - 2,66 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,65 - 1,86 (m, 1H), 1,09 - 1,20 (m, 2H). LC-MS: m/z 388,2 (M+H)

Síntesis del núcleo 2:



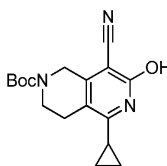
Etapa A: 4-(ciclopropanocarbonil)-3-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo



5 A -70°C, a una solución de 3-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,5 g, 27,6 mmol) en THF (20 mL) se le añadió lentamente LDA (11 mL, 16,8 mmol). Después de agitar la mezcla durante 20 minutos a -70°C, se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (1,58 mL, 16,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante otros 10 min, se dejó calentar a 0°C y después se inactivó con NH₄Cl saturado en agua (10 mL). Después se añadió EA (30 mL) y la fase orgánica se separó, se secó y se concentró para proporcionar un aceite pálido, que se purificó con una columna ultrarrápida (PE:EA = 5:1) para obtener 4 g del compuesto del título 11, que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Etapa B: 8-ciano-5-ciclopropil-7-hidroxi-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

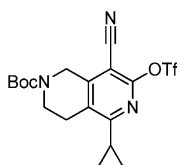


15 A una solución del compuesto 11 (3 g, 11,6 mmol) en EtOH (7 mL) se le añadió Et₂NH (1 mL) y 2-cianoacetamida (1,47 g, 17,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El precipitado resultante se filtró y se secó para proporcionar 1 g del compuesto del título 12, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

RMN ¹H (CLORORFORM-d) δ: 4,58 (br. s., 2H), 3,66 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,76 (br. s., 2H), 1,49 (s, 9H), 0,92 - 1,05 (m, 4H).

Etapa C: 8-ciano-5-ciclopropil-7-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

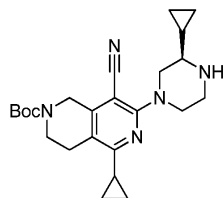


20

A -40°C, se añadió lentamente Et₃N en una solución de 12 en DCM (10 mL). A continuación, se añadió anhídrido trífico a la misma temperatura. La reacción se agitó durante 3 h adicionales desde -30°C hasta 0°C. Se usó TLC

para controlar el consumo completo del material de partida. Se añadió luego agua (10 mL) a la reacción y se separó la fase orgánica, se concentró y se purificó con PTLC (EA:PE = 1:2) para proporcionar 600 mg del compuesto del título 13. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,78 (br. s., 2H), 3,75 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,01 (br. s., 1H), 1,51 (s, 9H), 1,19 - 1,31 (m, 4H).

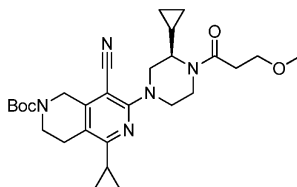
- 5 Etapa D: 8-Ciano-5-ciclopropil-7-(3-ciclopropilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-2,6-naftiridin-2 (1H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



- 10 Se calentó una solución del compuesto 13 (100 mg, 0,223 mmol) y ciclopropil piperazina (170 mg, 1,35 mmol) a 80°C en un tubo sellado y se agitó durante 12 horas más a la misma temperatura. La solución resultante se concentró y se purificó con PTLC (EA:PE = 1:1) para proporcionar 80 mg del compuesto del título 14. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,62 (br. s., 2H), 4,28 (d, 1H), 4,07 - 4,18 (m, 1H), 3,58 - 3,72 (m, 2H), 3,24 - 3,38 (m, 2H), 3,16 (dd, 10,5 Hz, 1H), 3,00 (td, J = 12,0, 3,1 Hz, 1H), 2,89 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,26 (td, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 1,88 (br. s., 1H), 1,52 (s, 9H), 1,08 - 1,16

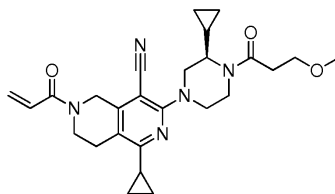
(m, 2H), 1,04 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 0,65 - 0,69 (m, 2H), 0,49 - 0,59 (m, 1H), 0,38 - 0,47 (m, 1H),

- 15 Etapa E: 8-ciano-5-ciclopropil-7-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato de (R)-terc-butilo



- 20 Una solución de 14 (60 mg, 0,141 mmol), ácido 3-metoxipropanoico (22 mg, 0,17 mmol), HATU (8 mg) en DCM (2 mL) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se lavó con agua, se concentró y se purificó con PTLC (EA:PE = 2:3) para proporcionar 50 mg del compuesto del título 15. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 4,65 (br. s., 2H), 3,99 - 4,29 (m, 3H), 3,58 - 3,88 (m, 4H), 3,32 - 3,48 (m, 3H), 2,84 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,01 (br. s., 1H), 1,81 (m, 1H), 1,47 - 1,54 (m, 9H), 1,06 - 1,15 (m, 2H), 1,02 (dt, J = 7,7, 2,9 Hz, 2H)

Etapa F: (R)-6-acriloil-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo



- 25 Se agitó una solución de 5 (50 mg) en HCl.MTBE (1 N, 5 mL) durante 2 horas. La solución resultante se concentró para proporcionar un aceite espeso, que se disolvió en DCM (2 mL) y se lo trató con cloruro de acrílico (17 mg) y Et₃N (20 mg) y se agitó durante 10 minutos más. El compuesto del título se aisló de la reacción usando PTLC (PE:EA = 1:1) para proporcionar 10 mg del Compuesto # 483. RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 6,68 (dd, J = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,91 (br. s., 1H), 4,78 (br. s., 1H), 4,29 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,84 (br. s., 2H), 3,53 - 3,79 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,91 (br. s., 3H), 2,63 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,01 (br. m, H), 1,08 - 1,20 (m, 2H), 1,04 (br. s., 2H), 0,58 (br. s., 2H), 0,41 (br. s., 2H); LC-MS: m/z 464,8 (M+H)⁺

Compuesto # 483

(R)-6-acriloil-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo

5 RMN ¹H (CLOROFORMO-) δ 6,68 (dd, J = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,91 (br. s., 1H), 4,78 (br. s., 1H), 4,29 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,84 (br. s., 2H), 3,53 - 3,79 (m, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,91 (br. s., 3H), 2,63 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,01 (br. m, H), 1,08 - 1,20 (m, 2H), 1,04 (br. s., 2H), 0,58 (br. s., 2H), 0,41 (br. s., 2H); LC-MS: m/z 464,8 (M+H)⁺

Compuesto # 482

(R)-6-acriloil-3-(4-(ciclopropanocarbonil)-3-ciclopropilpiperazin-1-il)-1-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo

10 El compuesto del título se sintetizó usando el mismo procedimiento que el Compuesto # 483 excepto por el cloruro de ciclopropanocarbonilo en lugar del ácido 3-metoxipropanoico (Etapa E).

15 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 6,69 (dd, J = 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,92 (br. s., 1H), 4,79 (br. s., 1H), 4,32 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 3,85 (br. s., 4H), 2,92 (br. s., 2H), 2,02 (br. s., 2H), 1,23 - 1,38 (m, 4H), 1,11 - 1,23 (m, 2H), 0,97 - 1,10 (m, 4H), 0,73 - 0,97 (m, 4H), 0,31 - 0,60 (m, 2H). LC-MS: m/z 446,9 (M+H)⁺

Compuesto # 487

(R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-6-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo

20 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ 4,51 (s, 2H), 4,30 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,73 (t, J = 5,8 Hz, 3H), 3,61 (br. m., 5H), 3,38 (s, 3H), 2,86 - 3,05 (m, 6H), 2,65 (m, 2H), 1,87 - 2,11 (m, 2H), 1,04 - 1,23 (m, 4H), 0,37 - 0,64 (m, 4H). LC-MS: m/z 462,9 (M+H)⁺

Compuesto # 486

(R)-1-ciclopropil-3-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-6-propiolol-5,6,7,8-tetrahidro-2,6-naftiridina-4-carbonitrilo

25 El compuesto del título se sintetizó usando el mismo procedimiento que el Compuesto # 483 excepto por el ácido propiólico en lugar del cloruro de acrílico (Etapa F).

30 RMN ¹H (CLOROFORMO-) δ 5,00 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,25 - 4,50 (m, 1H), 4,20 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,02 - 4,15 (m, 2H), 3,78 - 4,02 (m, 2H), 3,57 - 3,78 (m, 3H), 3,33 - 3,41 (m, 3H), 3,10 - 3,19 (m, 1H), 2,85 - 3,10 (m, 3H), 2,46 - 2,75 (m, 2H), 2,11 - 2,26 (m, 1H), 1,87 - 2,11 (m, 1H), 0,97 - 1,24 (m, 4H), 0,59 (br. s., 1H), 0,52 (br. s., 1H), 0,22 - 0,48 (m, 2H). LC-MS: m/z 462,7 (M+H)⁺

Compuesto # 492

8-ciano-5-ciclopropil-7-(3-ciclopropil-4-(3-metoxipropanoil)piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato de (R)-terc-butilo

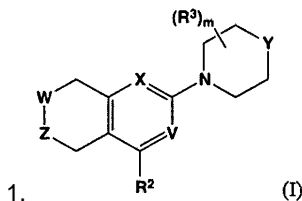
35 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 5,45 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,29 - 5,40 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 16,6, 3,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,29 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,06 (br. s., 1H), 3,86 (br. s., 2H), 3,57 - 3,79 (m, 3H), 3,32 - 3,48 (m, 3H), 3,27 (br. s., 1H), 3,10 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,86 - 3,05 (m, 3H), 2,69 (br. s., 1H), 2,64 (br. s., 1H), 2,01 (dd, J = 7,5, 3,8 Hz, 1H), 1,58 - 1,84 (m, 2H), 1,38 - 1,51 (m, 1H), 1,30 - 1,38 (m, 2H), 1,27 (br. s., 2H), 0,97 - 1,20 (m, 4H), 0,89 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 0,58 (br. s., 1H), 0,52 (br. s., 1H), 0,42 (br. s., 2H). LC-MS: m/z 482,2 (M+H)⁺

40 Habiendo descrito así varios aspectos de diversas realizaciones, debe apreciarse que se producirán fácilmente diversas alteraciones, modificaciones y mejoras por parte de los expertos en la técnica.

Por consiguiente, la descripción anterior y los dibujos son sólo a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Formula Estructural (I)



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es CR⁴;

Y es -N(R⁵)- o -CH(R⁵)-;

Z es -O-, -S-, -C(R)₂- o N(R⁷);

W es C(R¹)(R¹) o N(R⁷); con la condición de que Z y W no sean ambos N(R⁷) al mismo tiempo;

10 V es N o C(R);

cada R se selecciona independientemente entre hidrógenos, metilo o CF₃;

cada R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxi, o alquilo opcionalmente sustituido con OH o SH;

15 o dos R¹ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3-7 miembros, o un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros en el que dicho cicloalquilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con metilo, halo o CF₃;

R² se selecciona entre fenilo, cicloalquilo de 3-7 miembros, alquilo C₂-C₄ o CF₃, en donde el fenilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un solo sustituyente seleccionado entre metilo, CF₃ o flúor;

20 cada R³ se selecciona independientemente entre -(alquilenos C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -fluoroalquilo C₁-C₄, -C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -fenilo, -heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, -CH₂-N(alquilo C₁-C₄)₂, C(O)-N-(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), -alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo u -OH, o dos R³ se toman juntos para formar un anillo saturado de 3-8 miembros o un fenilo condensado en donde dicho anillo saturado o fenilo condensado está opcionalmente sustituido con 1 a 2 metilos;

25 R⁴ se selecciona entre hidrógeno, -CN, halo, alcoxi C₁-C₄, -CH₂NH(alquilo C₁-C₄), alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -(alquilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), fluoroalquilo C₁-C₄, C(O)-N-(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), y un heteroarilo de 5 miembros;

30 R⁵ se selecciona entre: alquilo C₁-C₄, -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-O-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-(alquilenos C₁-C₂)-O-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-C(O)-Q, -S(O)₂-Q, -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(R⁶)-(alquilenos C₁-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(R⁶)-(alquilenos C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-C(O)N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquino C₂-C₆), C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilenos C₀-C₂)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₂)-C(O)C(O)N(R)(alquilo C₁-C₄), -C(O)-O-(alquilenos C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₀-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₀-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₀-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₂)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-C(O)C(O)N(R⁶) (alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-N(R⁶)S(O)₂-(alquilo C₁-C₆), o -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-N(R⁶)S(O)₂Q, en donde:

cualquier porción alquilenos presente en R⁵ está opcionalmente sustituida con OH o F;

cualquier porción metilo terminal presente en R⁵ se sustituye opcionalmente con -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, C(O)CF₃, CN, -OH o CO₂H;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo;

- 5 Q se selecciona entre arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo; y Q está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido por -OH, alcoxi C₁-C₄, -(alquilenilo C₁-C₄)-OC(O)O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)O-(alquilo C₁-C₄), -CN, flúor, cloro y bromo;

cada R⁷ es independientemente -G-L-M;

- 10 G es un enlace o una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada C₁-C₆ bivalente, saturada o insaturada, en donde opcionalmente una, dos o tres unidades metileno de la cadena hidrocarbonada están sustituidas independientemente por -NR⁸-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=NR⁸)-, -N=N-, o -C(=N₂)-;

- 15 L es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada bivalente C₁₋₈, saturada o insaturada, en donde una, dos o tres unidades metileno de L están opcional e independientemente reemplazadas por ciclopropileno, -NR⁸-, -N(R⁸)C(O)-, -C(O)N(R⁸)-, -N(R⁸)SO₂-, SO₂N(R⁸)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=NR⁸)-, -N=N-, o -C(=N₂)-;

M es E, o un anillo monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-10 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados entre -D-E, oxo, NO₂, halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆;

- 20 D es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C₁-C₆ saturada o insaturada, lineal o ramificada bivalente, en donde una o dos unidades metileno de D están opcional e independientemente sustituidas por -NR⁸-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO-, o -SO₂-;

E es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, donde dicho alquilo, alquilenilo o alquinilo está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno o CN;

- 25 cada R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilenilo C₂-C₆ alquilenilo C₂-C₆, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, un heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y

m es 0 1 2 o 3:

- 30 siempre que:

cuando X es -C(CN)-, Y es -N(R⁵)-, m es 0, R² es fenilo o alquilo C₂-C₄ y Z es -O- o -S-, entonces cada R¹ no es simultáneamente metilo; y

cuando X es -C(CN)-, Y es -N(R⁵)-, m es 0, R² es fenilo o alquilo C₂-C₄ y Z es -CH₂- y W es C(R¹)(R¹), entonces cada R¹ no es simultáneamente hidrógeno.

- 35 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

a) X es CR⁴;

Y es -N(R⁵)- o -CH(R⁵)-;

Z es -O-, -S-, -C(R)₂- o N(R⁷);

- 40 W es C(R¹)(R¹) o N(R⁷); con la condición de que (1) cuando Z es -C(R)₂-, entonces W no es C(R¹)(R¹); y (2) Z y W no son ambos N(R⁷) al mismo tiempo;

V es N o C(R);

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno, metilo o CF₃;

cada R¹ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alcoxi, o alquilo opcionalmente sustituido con OH o SH;

o dos R¹ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo de 3-7 miembros, o un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros en el que dicho cicloalquilo o heterocíclico está opcionalmente sustituido con metilo, halo o CF₃;

- 5 R² se selecciona entre fenilo, cicloalquilo de 3-7 miembros, alquilo C₂-C₄ o CF₃, en donde el fenilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un solo sustituyente seleccionado entre metilo, CF₃ o flúor;

- 10 cada R³ se selecciona independientemente entre alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halo, -(alquilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -fluoroalquilo C₁-C₄, -C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -fenilo, -heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, -CH₂-N(alquilo C₁-C₄)₂, C(O)-N-(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), o dos R³ se toman juntos para formar un anillo saturado de 3-8 miembros o un fenilo condensado en donde dicho anillo saturado o fenilo condensado está opcionalmente sustituido con 1 a 2 metilos;

R⁴ se selecciona entre hidrógeno, -CN, halo, alcoxi C₁-C₄, -CH₂NH(alquilo C₁-C₄), alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, -(alquilo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), fluoroalquilo C₁-C₄, C(O)-N-(alquilo C₁-C₄)₂, -C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), y un heteroarilo de 5 miembros;

- 15 R⁵ se selecciona entre: -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquileo C₀-C₂)-Q, -C(O)-(alquileo C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquileo C₀-C₂)-Q, -C(O)-O-(alquileo C₁-C₂)-Q, -C(O)-(alquileo C₁-C₂)-O-(alquileo C₀-C₂)-Q, -C(O)-C(O)-Q, -S(O)₂-Q, -C(O)-(alquileo C₁-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquileo C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(R⁶)-(alquileo C₁-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-N(R⁶)-(alquileo C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquileo C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquileo C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquino C₂-C₆), -C(O)-(alquileo C₀-C₂)-C(O)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquileo C₀-C₂)-N(R⁶)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquileo C₀-C₂)-N(R⁶)-(alquino C₂-C₆), -C(O)-(alquileo C₀-C₂)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquileo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquileo C₁-C₂)-C(O)-C(O)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-O-(alquileo C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquileo C₀-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -(alquileo C₀-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquileo C₀-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquileo C₁-C₂)-S(O)₀₋₂-(alquilo C₁-C₄), -S(O)₂-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquileo C₁-C₄)-C(O)-C(O)-N(R⁶)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)-(alquileo C₁-C₄)-N(R⁶)-S(O)₂-(alquilo C₁-C₆), y -C(O)-(alquileo C₁-C₄)-N(R⁶)-S(O)₂-Q, en donde:

cualquier porción alquileo presente en R⁵ está opcionalmente sustituida con OH o F;

cualquier porción metilo terminal presente en R⁵ se sustituye opcionalmente con -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, o C(O)CF₃;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo;

- 30 Q se selecciona entre arilo, heteroarilo, carbocíclico y heterocíclico; y Q está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -CN, flúor, cloro y bromo;

cada R⁷ es independientemente -G-L-M;

- 35 G es un enlace o una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada C₁-C₆ bivalente, saturada o insaturada, en donde opcionalmente una, dos o tres unidades metileno de la cadena hidrocarbonada están sustituidas independientemente por -NR⁸-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=NR⁸)-, -N=N-, o -C(=N₂)-;

- 40 L es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada C₁-8 bivalente, saturada o insaturada, en donde una, dos o tres unidades metileno de L están opcional e independientemente sustituidas por ciclopropileno, -NR⁸-, -N(R⁸)C(O)-, -C(O)N(R⁸)-, -N(R⁸)SO₂-, SO₂N(R⁸)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(=S)-, -C(=NR⁸)-, -N=N-, o -C(=N₂)-;

M es E, o un anillo monocíclico o bicíclico de 3-10 miembros, saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y en donde dicho anillo está sustituido con 1-4 grupos independientemente seleccionados entre -D-E, oxo, NO₂, halógeno, CN, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆;

- 45 D es un enlace covalente o una cadena hidrocarbonada C₁-C₆ saturada o insaturada, lineal o ramificada bivalente, en la que una o dos unidades metileno de D están opcional e independientemente sustituidas por -NR⁸-, -S-, -O-, -C(O)-, -SO-, o -SO₂-;

E es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquino C₂-C₆, donde dicho alquilo, alqueno o alquino está opcionalmente sustituido con oxo, halógeno o CN;

5 cada R⁸ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, un heterociclilo de 4-7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y

m es 0, 1, 2 o 3:

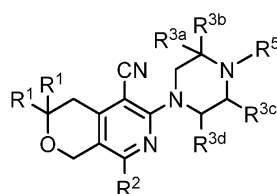
siempre que:

10 cuando X es -C(CN)-, Y es -N(R⁵)-, m es 0, R² es fenilo o alquilo C₂-C₄ y Z es -O- o -S-, entonces cada R¹ no es simultáneamente metilo; y

cuando X es -C(CN)-, Y es -N(R⁵)-, m es 0, R² es fenilo o alquilo C₂-C₄ y Z es -CH₂- y W es C(R¹)(R¹), entonces cada R¹ no es simultáneamente hidrógeno; o

b) donde X es -C(CN)-.

3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene Fórmula Estructural (II):



15 (II),

en donde:

cada R¹ es el mismo y se selecciona entre hidrógeno y metilo;

R² se selecciona entre fenilo opcionalmente sustituido con un solo flúor o un solo grupo metilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo opcionalmente sustituido con un solo metilo, isopropilo y metilo;

20 R^{3a} se selecciona entre hidrógeno y metilo;

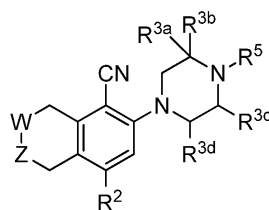
R^{3b} se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, isopropilo, ciclopropilo, fenilo, -C(O)-O-CH₂CH₃, -C(O)-OCH₃, y -CH₂-O-CH₃, en donde cada uno de metilo, etilo, isobutilo e isopropilo está opcionalmente sustituido con flúor;

R^{3c} se selecciona entre hidrógeno y metilo;

R^{3d} se selecciona entre hidrógeno, fenilo y metilo; y

25 R⁵ se define como para la Fórmula Estructural I.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula Estructural (III):



(III),

en donde:

uno de W o Z es N(R⁷) y el otro de W o Z es C(R¹)(R¹)

cada R¹ es el mismo y se selecciona entre hidrógeno y metilo;

R² se selecciona de fenilo opcionalmente sustituido con un solo flúor o un solo metilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo opcionalmente sustituido con un solo metilo, isopropilo y metilo;

5 R^{3a} se selecciona entre hidrógeno y metilo;

R^{3b} se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo, isobutilo, isopropilo, fenilo, cicloalquilo C₃-C₇, -C(O)-O-CH₂CH₃, -C(O)-O-CH₃ y -CH₂-O-CH₃;

R^{3c} se selecciona entre hidrógeno y metilo;

R^{3d} se selecciona entre hidrógeno, fenilo y metilo; y

10 R⁵ se selecciona de: -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₀-C₂)-Q, -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alquilenos C₁-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-O-(alquilenos C₁-C₂)-O-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-O-(alquilenos C₁-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₀-C₄)-O-C(O)-(alquilo C₁-C₄), -(alquilenos C₀-C₄)-C(O)-O-(alquilo C₁-C₄), y -(alquilenos C₀-C₄)-O-(alquilo C₁-C₄), en donde:

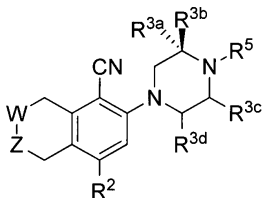
cualquier porción alquilenos presente en R⁵ está opcionalmente sustituida con OH o F;

15 cualquier porción metilo terminal presente en R⁵ se sustituye opcionalmente con -CH₂OH, CF₃, -CH₂F, -CH₂Cl, C(O)CH₃, o C(O)CF₃;

Q se selecciona entre arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo; y Q está opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, -CN, flúor, cloro y bromo; y

R⁷ se define como para la Fórmula Estructural I.

20 5. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la siguiente estereoconfiguración en el compuesto de fórmula (II):



6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2a, en el que cada R¹ es el mismo y se selecciona entre metilo e hidrógeno.

7. El compuesto de la reivindicación 2b, en el que Z es -O-, o

en el que Z es -C(CH₃)₂- y cada R¹ es hidrógeno, o

25 en el que Z es -CH₂-, o

en el que Z es -N(R⁷)-

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6 o 7, en el que Y es -N(R⁵)- y/o

30 en el que R² se selecciona entre fenilo opcionalmente sustituido con un único flúor o un único grupo metilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo opcionalmente sustituido con un solo metilo, isopropilo, etilo y metilo, o

en el que R² se selecciona entre ciclohexilo, ciclobutilo, ciclopropilo, etilo e isopropilo, o

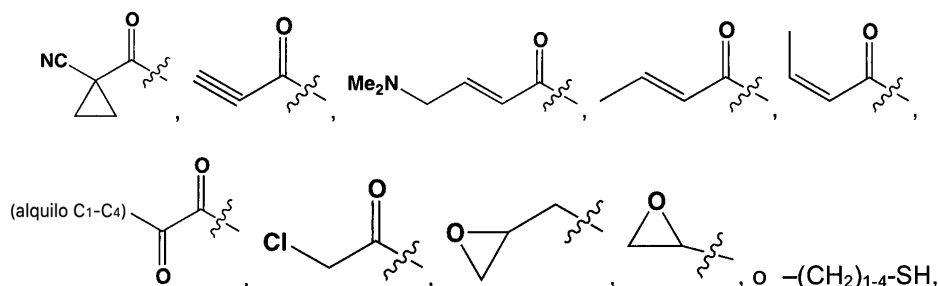
en el que R² es ciclohexilo; Z es -O-; y cada R¹ es hidrógeno, o

en el que R² se selecciona entre ciclobutilo, ciclopropilo, etilo e isopropilo; Z es -O-; y cada R¹ es metilo, y/o

en el que R^5 se selecciona entre $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-Q}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{-O}-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-Q}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilenilo } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-C}(\text{O})\text{-O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^6)\text{-(alquilenilo } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-C}(\text{O})\text{-O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{-N}(\text{R}^6)\text{-(alquilenilo } \text{C}_2\text{-C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{-O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{C}(\text{O})\text{-O}-(\text{alquilenilo } \text{C}_1\text{-C}_4)\text{-O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{-C}(\text{O})\text{-O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, y $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{-S}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, o

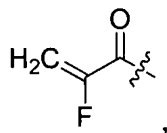
5 en el que R^5 es $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilenilo } \text{C}_0\text{-C}_2)\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)\text{-(alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilenilo } \text{C}_0\text{-C}_2)\text{-C}(\text{O})-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilenilo } \text{C}_0\text{-C}_2)\text{-N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, y/o

en el que cada R^7 se selecciona independientemente entre:



10 y/o

en donde R^7 se selecciona independientemente de



$-\text{C}(\text{O})\text{-CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

9. El compuesto de la reivindicación 3, en el que

15 a) cada R^1 es metilo; y

R^2 se selecciona entre etilo, isopropilo, ciclopropilo y ciclobutilo,

o

b) cada R^1 es hidrógeno; y

R^2 es ciclohexilo,

20 o

c) cada R^1 es metilo; y

R^2 se selecciona entre etilo, isopropilo, ciclopropilo y ciclobutilo; y

R^{3a} , R^{3c} y R^{3d} son simultáneamente hidrógeno; y

R^{3b} se selecciona entre (R)-metilo, (R)-etilo, (R)-isopropilo y $\text{C}(\text{O})\text{-O-CH}_2\text{CH}_3$, o

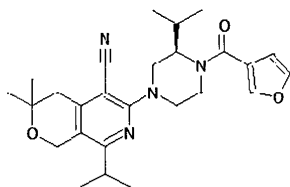
25 d) cada R^1 es metilo; y

R^2 se selecciona entre etilo, isopropilo, ciclopropilo y ciclobutilo; y

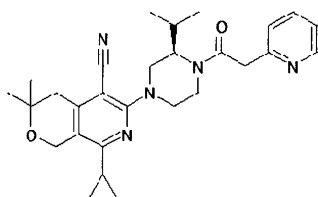
R^{3a} , R^{3c} y R^{3d} son simultáneamente hidrógeno; y

R^3 es (R)-metilo.

- 5 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 o 9, en el que R⁵ se selecciona entre -C(O)-(CH₂)₀₋₂-OCH₃, -C(O)-CH₂-OCH₂CH₃, -C(O)-furanilo, -C(O)-NH-CH₂-CH=CH₂, -C(O)-(CH₂)₁₋₂-C(O)-OCH₃, -C(O)-(CH₂)₂-SCH₃, -C(O)-ciclopropilo, -C(O)-CH₂-ciclopropilo, -C(O)-CH₂CH₃, -C(O)-(CH₂)₂CH₃, -C(O)-CH₂Cl, -C(O)-NH-CH₃, -C(O)-CH₂-tienilo, -C(O)-NH-(CH₂)₂-C(O)-OCH₃, -C(O)-CH₂-piridinilo, -C(O)-(CH₂)₂-O-fenilo, -C(O)-CH₂-pirazolilo, y -C(O)-oxazolilo.
11. El compuesto de la reivindicación 4, en el que Z es N(R⁷) y W es CH₂, o donde W es N(R⁷) y Z es CH₂.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 4 o 11, en el que R⁷ es C(O)-alquilo C₁-C₄, C(O)-alqueno C₂-C₄, C(O)-alquino C₂-C₄, S(O)₂-alquilo C₁-C₄ o S(O)₂-alqueno C₂-C₄.
- 10 13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 4, 5, 11 o 12, en el que R⁵ se selecciona entre: -C(O)-(alquilo C₁-C₄), -C(O)-(alqueno C₀-C₂)-Q, y -C(O)-(alqueno C₁-C₂)-O-(alquilo C₁-C₄).
14. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula estructural:

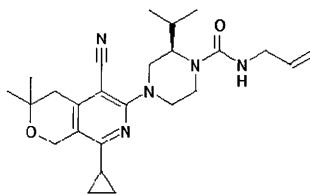


15. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula estructural:

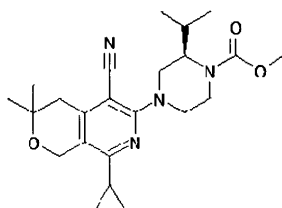


15

16. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula estructural:

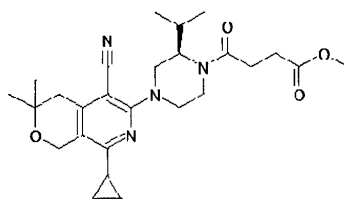


17. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula estructural:



20

18. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula estructural:



19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, y un portador farmacéuticamente aceptable.
20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, que comprende además un segundo agente terapéutico.
- 5 21. La composición farmacéutica de la reivindicación 19 para uso en un método de tratamiento de un cáncer caracterizado por la presencia de una mutación de IDH1, en la que la mutación IDH1 da como resultado una nueva capacidad de la enzima para catalizar la reducción dependiente de NAPH de α -cetoglutarato a R(-)-2-hidroxioglutarato en un paciente, que comprende la etapa de administrar al paciente que lo necesita, dicha composición.
- 10 22. La composición farmacéutica para uso de la reivindicación 21, en la que la mutación de IDH1 es una mutación R132H de IDH1, o en la que la mutación de IDH1 es una mutación R132H de IDH1 y en la que el cáncer se selecciona entre glioma (glioblastoma), leucemia mielógena aguda, sarcoma, melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, colangiocarcinomas, colangiocarcinomas, condrosarcoma, síndromes mielodisplásicos (MDS), neoplasia mieloproliferativa (MPN) y cáncer de colon.
- 15 23. La composición farmacéutica para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 21 o 22, que comprende además administrar al paciente que lo necesita, un segundo agente terapéutico.