

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 050**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/052** (2006.01)

**A61K 31/4188** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2015 PCT/US2015/041648**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2016 WO16014736**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2015 E 15744459 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 3172212**

54 Título: **Inhibidores de aldosterona sintasa**

30 Prioridad:

**24.07.2014 US 201462028556 P**

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

**01.10.2018**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
GMBH (100.0%)**

**Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**BURKE, JENNIFER;  
COGAN, DEREK;  
LORD, JOHN;  
MARSHALL, DANIEL RICHARD;  
MCKIBBEN, BRYAN P.;  
YU, MAOLIN;  
ZHANG, YUNLONG;  
CERNY, MATTHEW A.;  
FADER, LEE;  
FREDERICK, KOSEA S. y  
SURPRENANT, SIMON**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 684 050 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

Inhibidores de aldosterona sintasa

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de heteroarilo que son útiles como inhibidores de aldosterona sintasa (CYP11B2) y de ese modo son útiles para tratar una diversidad de enfermedades que están mediadas o sustentadas por la actividad de aldosterona, incluyendo enfermedad renal, nefropatía diabética, enfermedades cardiovasculares y trastornos fibróticos. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, a procesos para preparar estos compuestos y a compuestos intermedios útiles en estos procesos.

## 15 Antecedentes

La aldosterona es una hormona esteroide que tiene actividad mineralocorticoide. Se produce principalmente por los glomérulos adrenales en respuesta a la angiotensina II, la hormona adrenocorticotropa y un aumento de los niveles de potasio en suero. Un papel fisiológico principal de la aldosterona en el riñón es mantener el equilibrio de sodio y potasio mediante la regulación del intercambio catiónico (reabsorción de  $\text{Na}^+$  y secreción de  $\text{K}^+$ ) en las neuronas distales. Sin embargo, también se ha mostrado que la aldosterona es una hormona proinflamatoria y profibrótica en los vasos sanguíneos, corazón y riñones. Los efectos de la aldosterona en la expresión génica están mediados a través de la unión del receptor de mineralocorticoides (MR) y una ruta de receptor hormonal nuclear canónico. Sin embargo, la hormona también provoca respuestas rápidas no genómicas, que incluyen regulación aguda de la actividad de los transportadores iónicos tubulares, por ejemplo intercambiadores de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NHE),  $\text{H}^+$ -ATPasa, ENaC, y  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa (D. W. Good, 2007, Hypertension, 49, 728-739). Es probable que alguno de estos efectos esté mediado por rutas independientes de MR. Por el contrario, el MR puede unirse a ligandos alternativos, incluyendo desoxicorticosterona, corticosterona, cortisol y progesterona. De ese modo, se predice que la inhibición de la síntesis de aldosterona tiene un perfil farmacodinámico distinto del que se observa con antagonistas de MR.

30 La aldosterona se sintetiza en la zona glomerular de las glándulas adrenales, donde una única enzima, CYP11B2 (aldosterona sintasa), cataliza la conversión en 3 etapas de 11-desoxicorticosterona (11-DOC) en aldosterona, a través de corticosterona y 18-hidroxycorticosterona. La actividad de la aldosterona sintasa adrenal está regulada por la angiotensina II y los niveles de  $\text{K}^+$  y mediadores derivados de adipocitos sin identificar. También se han detectado niveles bajos de aldosterona sintasa en el corazón y SNC, aunque la relevancia fisiológica es incierta, quizá relacionada con efectos paracrinos. Se cree que la aldosterona sistémica deriva casi por completo de las glándulas adrenales.

Más allá de su papel en la regulación del equilibrio de sodio y potasio, se ha mostrado que la aldosterona tiene acciones proinflamatorias y profibróticas en múltiples tejidos que incluyen el riñón, los vasos sanguíneos y el corazón. Los efectos perjudiciales de los niveles inapropiados de aldosterona en la presión sanguínea y la función y estructura cardíaca, renal, cerebral y vascular, se han informado ampliamente en la bibliografía, incluyendo: i) aumento de la retención de sodio a través de la inducción de la bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa en los túbulos distales que da como resultado expansión de volumen y presión sanguínea elevada, ii) disfunción endotelial, iii) estrés oxidativo, iv) hipertrofia renal y cardíaca, v) proliferación de fibroblastos, y vi) síntesis excesiva de matriz extracelular que da como resultado fibrosis renal, cardíaca y vascular.

Los beneficios del bloqueo/inhibición de la aldosterona incluyen reducción de la fibrosis renal y mejora de la velocidad de filtración glomerular y albuminuria en modelos de enfermedad renal crónica (CKD) y nefropatía diabética. Esto está apoyado por datos preclínicos (por ejemplo, Fiebler *et al.*, 2005, Circulation, 111, 3087-3094; Lea *et al.*, 2009, Kidney International, 75, 936-945). Otros beneficios informados en la bibliografía incluyen disminución de la presión sanguínea y lesión de los órganos finales (corazón, riñón, vasos) en hipertensión tanto dependiente de renina como sensible a la sal.

Aunque numerosos efectos conocidos de la aldosterona están mediados a través de la activación del receptor de mineralocorticoides (MR), y gran parte de la evidencia que favorece fijar como diana esta ruta proviene de experimentos con antagonistas de MR, se informan efectos no mediados por MR y los ratones con supresión génica de MR y aldosterona sintasa exhiben diferentes fenotipos. Estas observaciones sugieren además que los inhibidores de aldosterona sintasa pueden tener un perfil diferente y ofrecer ventajas en comparación con los antagonistas de MR.

60 Por ejemplo, varias acciones de la aldosterona no son inhibidas por los antagonistas de MR, incluyendo efectos potencialmente perjudiciales en la vasculatura (aumento de la resistencia vascular periférica), el corazón (efectos en la repolarización del miocardio) y el sistema endocrino (disminución de la secreción de insulina). Además, el antagonismo de MR conduce a un aumento de la aldosterona en circulación, que se predice que aumenta la señalización de aldosterona a través de rutas no MR y, potencialmente, supera parcialmente el propio bloqueo de MR.

Las estrategias terapéuticas actuales se enfocan en ralentizar el progreso y tratar las afecciones que subyacen a la nefropatía diabética: control de la glucosa en sangre y control de la presión sanguínea elevada. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB) han mostrado beneficios renales en pacientes diabéticos. Hasta la fecha, se han aprobado representantes de la clase de inhibidores de ACE y de la clase de inhibidores de ARB para el tratamiento de nefropatía diabética. Estas terapias representan beneficios limitados para los pacientes con nefropatía diabética.

Aunque el uso de los inhibidores de ACE y los ARB representa el estándar actual de cuidado para pacientes con nefropatía diabética, los pacientes pierden progresivamente la función renal mientras se encuentran con estas medicaciones, como se observa en los estudios IDNT (E. J. Lewis *et al.*, 2001, N. Engl. J. Med., 345, 851-860) y RENAAL (B.M. Brenner *et al.*, 2001, N. Engl. J. Med., 345, 861-869), que informan una disminución a lo largo del tiempo en la velocidad de filtración glomerular estimada, que es una medida precisa del progreso de enfermedad renal crónica en pacientes tratados con estos métodos convencionales. En la enfermedad renal crónica en estadio 5, se requiere terapia de reemplazo renal, en forma de diálisis o trasplante.

También se ha predicho que la inhibición de la aldosterona sintasa ofrece ventajas como terapia adicional con los inhibidores de ACE y los ARB. En particular, un 25-50 % de los pacientes que reciben estos agentes experimentan "avance de aldosterona" en el que los niveles de aldosterona inicialmente reducidos por estos tratamientos vuelven finalmente a los niveles previos al tratamiento. Este fenómeno no se produciría con la inhibición directa de la aldosterona sintasa y podría mejorar la eficacia en una terapia de combinación.

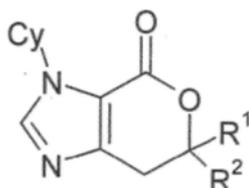
Sigue existiendo la necesidad médica muy poco satisfecha de tratar nefropatía diabética, detener o revertir el progreso de la enfermedad mediante la fijación como diana específica de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes asociados a inflamación crónica y fibrosis, independientemente de la causa original de la enfermedad y cuando se administra conjuntamente con las terapias actuales. Los estudios que se han descrito anteriormente y en la bibliografía proporcionan evidencias de que los inhibidores de la síntesis de la aldosterona serían útiles para el tratamiento de enfermedad renal diabética incluyendo nefropatía diabética; enfermedad renal no diabética incluyendo glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, nefropatía por IgA, síndrome nefrítico y glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS); enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, síndrome de Conn, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, disfunción ventricular izquierda, rigidez ventricular izquierda y fibrosis, anomalías de llenado ventricular izquierdo, rigidez arterial, aterosclerosis y morbilidad cardiovascular asociadas a hiperaldosteronismo primario o secundario; hiperplasia adrenal e hiperaldosteronismo primario y secundario.

#### Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos que inhiben aldosterona sintasa (CYP11B2) y de ese modo son útiles para tratar una diversidad de enfermedades y trastornos que se pueden aliviar mediante la disminución de los niveles de aldosterona incluyendo enfermedad renal, nefropatía diabética, enfermedades cardiovasculares y trastornos fibróticos. En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos que son selectivos para la inhibición de aldosterona sintasa en comparación con la cortisol sintasa (CYP11B1), CYP17A1 y CYP19A1. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a métodos de uso de estas composiciones en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, a procesos para preparar estos compuestos y a compuestos intermedios útiles en estos procesos.

#### Descripción detallada de la invención

En una realización de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I



en la que:

Cy es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico seleccionado entre cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno, dos, o tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, -alquilo C<sub>1-3</sub>, -Oalquilo C<sub>1-3</sub>, -CF<sub>3</sub>, ciano, oxo, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -NHCOalquilo C<sub>1-3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1-3</sub>, -C(O)Oalquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, o heteroarilo;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)H, -COOH, -C(O)NHalquilo C<sub>1-4</sub> y C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o heterociclilo C<sub>3-6</sub>;

o una sal de los mismos.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I como se han descrito de acuerdo con la realización anterior y en la que

Cy es un grupo fenilo, ciclohexilo, indanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o tetrahydroquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre -Cl, -F, alquilo C<sub>1-3</sub>, oxo y CN; y

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>OC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I como se han descrito de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores y en la que

Cy es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre -Cl, -F, alquilo C<sub>1-3</sub> y CN.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I como se han descrito de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores y en la que

Cy es fenilo sustituido con uno, dos, o tres grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre -Cl, -F, alquilo C<sub>1-3</sub> y CN.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I como se han descrito de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores y en la que

Cy es fenilo sustituido con CN y opcionalmente sustituido con uno o dos, grupos adicionales seleccionados independientemente entre -Cl, -F y alquilo C<sub>1-3</sub>.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I como se han descrito de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores y en la que

R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>; y  
R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>OH.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I como se han descrito de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores y en la que

R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>; y  
R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>OH.

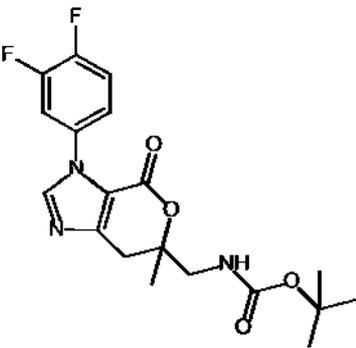
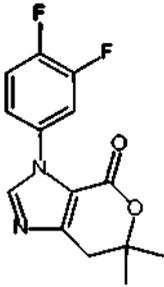
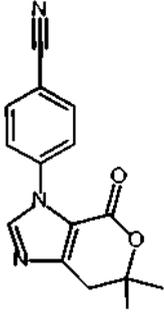
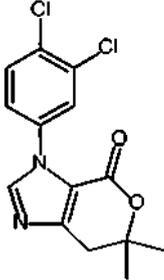
En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I como se han descrito de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores y en la que

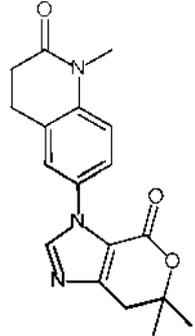
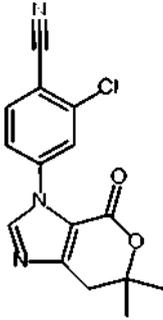
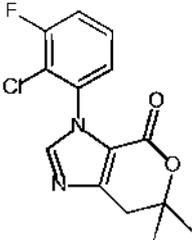
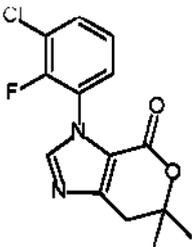
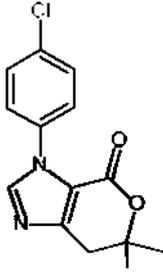
R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>; y  
R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>.

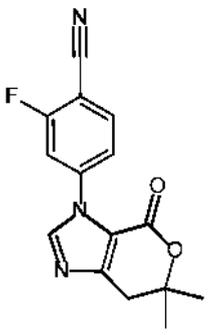
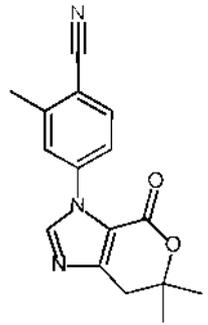
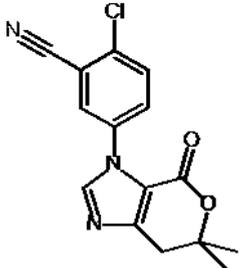
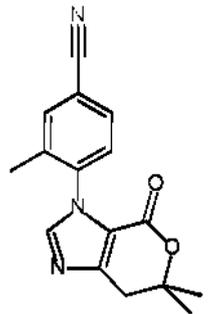
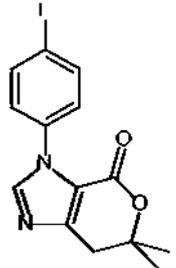
En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula general I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método terapéutico como se ha descrito anteriormente y se describe posteriormente en el presente documento

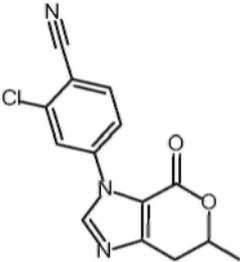
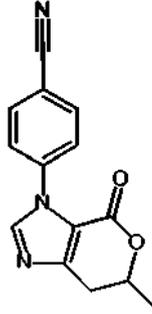
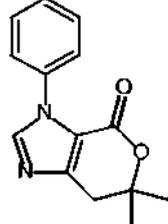
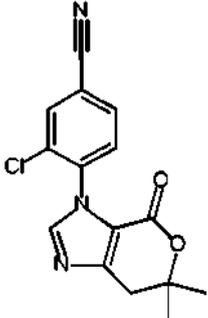
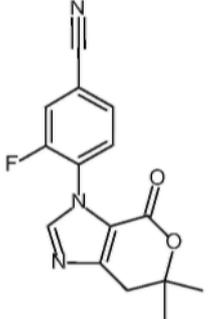
La Tabla 1 muestra compuestos representativos de la invención que se pueden preparar mediante los métodos que se describen en los esquemas sintéticos generales, los ejemplos, y métodos conocidos en la técnica.

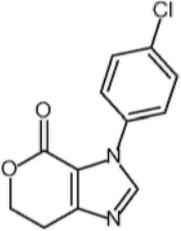
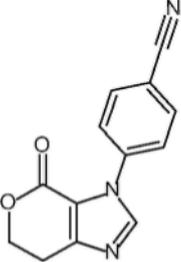
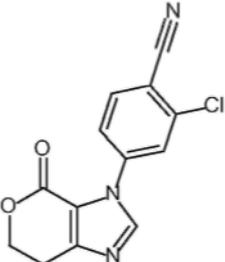
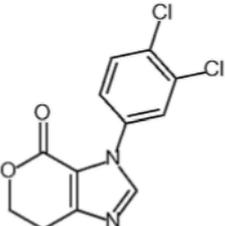
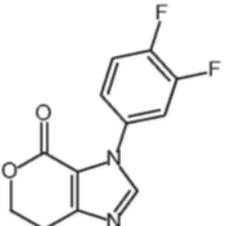
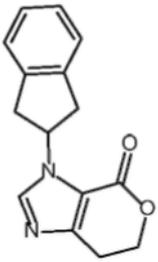
Tabla 1

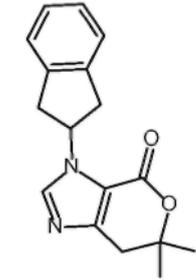
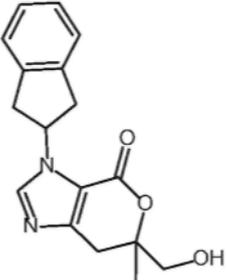
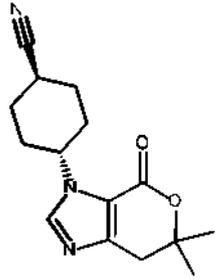
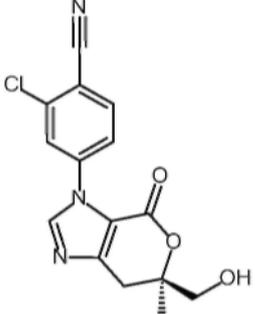
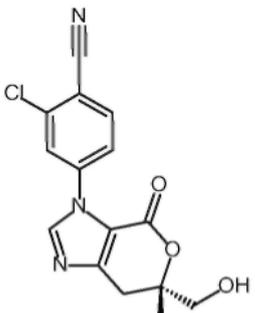
Compuesto	Estructura	Nombre
1		N-[[3-(3,4-difluorofenil)-6-metil-4-oxo-3H,4H, 6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-6-il]metil]carbamato de terc-butilo
2		3-(3,4-difluorofenil)-6,6-dimetil-3H,4H,6H,7H-pirano [3,4-d]imidazol-4-ona
3		4-{6,6-dimetil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il}benzotrilo
4		3-(3,4-diclorofenil)-6,6-dimetil-3H,4H,6H,7H-pirano [3,4-d]imidazol-4-ona

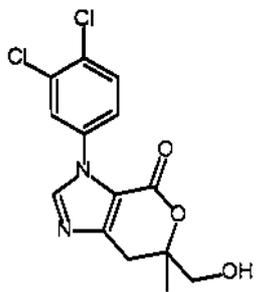
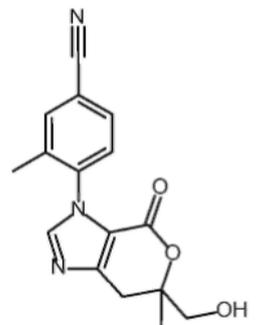
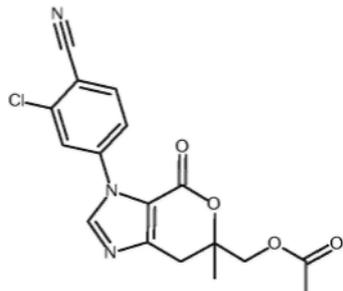
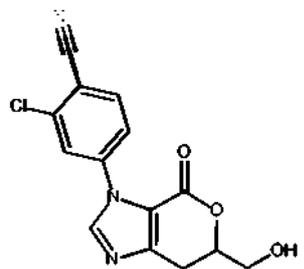
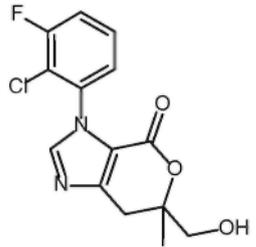
Compuesto	Estructura	Nombre
5		6-{{6,6-dimetil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il}}-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona
6		2-cloro-4-{{6,6-dimetil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il}}benzoniitrilo
7		3-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona
8		3-(3-cloro-2-fluorofenil)-6,6-dimetil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona
9		3-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona

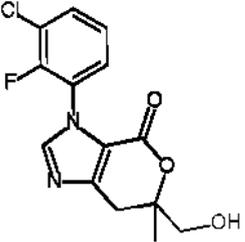
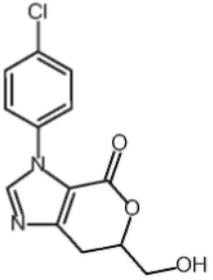
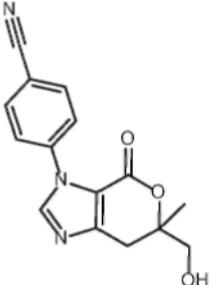
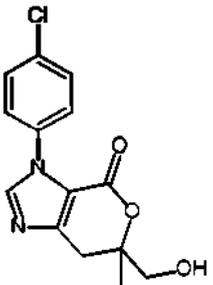
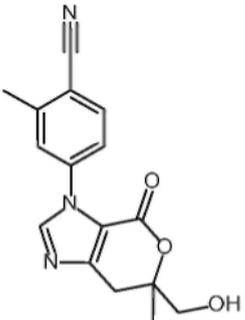
Compuesto	Estructura	Nombre
10		4-{6,6-dimetil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il}-2-fluorobenzonitrilo
11		4-{6,6-dimetil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il}-2-metilbenzonitrilo
12		2-cloro-5-{6,6-dimetil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il}benzonitrilo
13		4-{6,6-dimetil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il}-3-metilbenzonitrilo
14		3-(4-fluorofenil)-6,6-dimetil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona

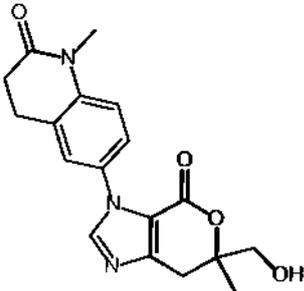
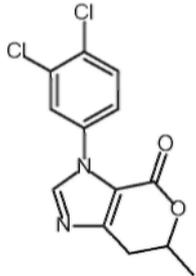
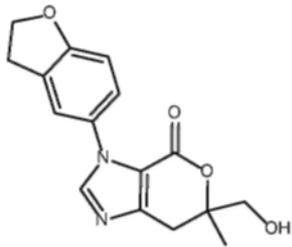
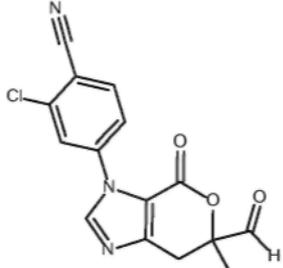
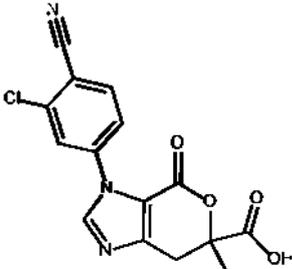
Compuesto	Estructura	Nombre
15		2-cloro-4-[6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il]benzotrilo
16		4-[6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il]benzotrilo
17		6,6-dimetil-3-fenil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona
18		3-cloro-4-{6,6-dimetil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il}benzotrilo
19		4-{6,6-dimetil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il}-3-fluorobenzotrilo

Compuesto	Estructura	Nombre
20		3-(4-clorofenil)-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona
21		4-{4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il} benzonitrilo
22		2-cloro-4-{4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il} benzonitrilo
23		3-(3,4-diclorofenil)-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona
24		3-(3,4-difluorofenil)-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona
25		3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona

Compuesto	Estructura	Nombre
26		3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6,6-dimetil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona
27		3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-(hidroximetil)-6-metil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona
28		<i>trans</i> -4-(6,6-Dimetil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il)-ciclohexanocarbonitrilo
29 A		2-cloro-4-[(6R)-6-(hidroximetil)-6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il]benzonitrilo
29 B		2-cloro-4-[(6S)-6-(hidroximetil)-6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il]benzonitrilo

Compuesto	Estructura	Nombre
30		3-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-6-metil-3H,4H, 6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona
31		4-[6-(hidroximetil)-6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano [3,4-d]imidazol-3-il]-3-metilbenzonitrilo
32		acetato de [3-(3-cloro-4-cianofenil)-6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-6-il]metilo
33		2-cloro-4-[6-(hidroximetil)-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano [3,4-d]imidazol-3-il]benzonitrilo
34		3-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-6-metil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona

Compuesto	Estructura	Nombre
35		3-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-6-metil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona
36		3-(4-clorofenil)-6-(hidroximetil)-3H,4H,6H,7H-pirano [3,4-d]imidazol-4-ona
37		4-[6-(hidroximetil)-6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano [3,4-d]imidazol-3-il]benzocitrilo
38		3-(4-clorofenil)-6-(hidroximetil)-6-metil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona
39		4-[6-(hidroximetil)-6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano [3,4-d]imidazol-3-il]-2-metilbenzocitrilo

Compuesto	Estructura	Nombre
40		6-[(6R)-6-(hidroximetil)-6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il]-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona
41		3-(3,4-diclorofenil)-6-metil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona
42		3-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-6-hidroximetil-6-metil-6,7-dihidro-3H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona
43		2-Cloro-4-(6-formil-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirano [3,4-d]imidazol-3-il)-benzonitrilo
44		Ácido 3-(3-cloro-4-ciano-fenil)-6-metil-4-oxo-3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-d]imidazol-6-carboxílico

Compuesto	Estructura	Nombre
45		Éster de metilo del ácido 3-(3-cloro-4-ciano-fenil)-6-metil-4-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-pirano[3,4-d]imidazol-6-carboxílico
46		Dimetilamida del ácido 3-(3-cloro-4-ciano-fenil)-6-metil-4-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-pirano[3,4-d]imidazol-6-carboxílico

En una realización, la invención se refiere a los compuestos 1-46 representados en la Tabla 1 anterior y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos 1-11, 13, 15, 18, 19, 22, 23, 26, 28, 29A, 29B, 30-33, 35, 39, 41, 42, 45 y 46 representados en la Tabla 1 anterior y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A menos que se indique específicamente, en la memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas, una fórmula o nombre químico dado incluirá los tautómeros y todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y los racematos del mismo así como las mezclas en diferentes proporciones de enantiómeros distintos, las mezclas de diastereómeros, o las mezclas de cualquiera de las formas anteriores cuando existan tales isómeros y enantiómeros, así como las sales, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y los solvatos del mismo tales como, por ejemplo, hidratos incluyendo los solvatos de los compuestos libres o los solvatos de una sal de un compuesto.

15 Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir en más de una forma tautomérica. La invención incluye métodos para usar la totalidad de tales tautómeros.

Los compuestos de la invención también incluyen sus formas marcadas isotópicamente. Una forma marcada isotópicamente de un agente activo de una combinación de la presente invención es idéntica a dicho agente activo excepto por el hecho de que uno o más átomos de dicho agente activo se han reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico de dicho átomo que se encuentra habitualmente naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles en el mercado y que se pueden incorporar al agente activo de una combinación de la presente invención de acuerdo con procedimientos bien establecidos, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Se contempla que un agente activo de una combinación de la presente invención, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/o otros isótopos de otros átomos está dentro del ámbito de la presente invención.

La invención incluye derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Un "derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable, o a cualquier otro compuesto que, tras administración a un paciente, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto útil para la invención, o un metabolito farmacológicamente activo o un resto farmacológicamente activo del mismo. Se ha de entender que un metabolito farmacológicamente activo significa cualquier compuesto de la invención capaz de metabolizarse enzimática o químicamente. Esto incluye, por ejemplo, derivados hidroxilados u oxidados de los compuestos de fórmula (I).

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto precursor está modificado haciendo sales de ácido o de base de

los mismos. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácido mineral u orgánico de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Por ejemplo, tales sales incluyen acetatos, ascorbatos, bencenosulfonatos, benzoatos, besilatos, bicarbonatos, bitartratos, bromuros/bromhidratos, edetatos, camsilatos, carbonatos, cloruros/clorhidratos, citratos, edisilatos, etano disulfonatos, estolatos esilatos, fumaratos, gluceptatos, gluconatos, glutamatos, glicolatos, glicolilarsenilatos, hexilresorcinatos, hidrabaminas, hidroximaleatos, hidroxinaftoatos, yoduros, isotionatos, lactatos, lactobionatos, malatos, maleatos, mandelatos, metanosulfonatos, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfatos, mucatos, napsilatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pantotenatos, fenilacetatos, fosfatos/difosfatos, poligalacturonatos, propionatos, salicilatos, estearatos, subacetatos, succinatos, sulfamidas, sulfatos, tanatos, tartratos, teoclatos, toluenosulfonatos, trietyoduros, amonio, benzatinas, cloroprocaínas, colinas, dietanolaminas, etilendiaminas, megluminas y procaínas. Se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables adicionales con cationes de metales tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y similares (véase también Pharmaceutical salts, Birge, S.M. *et al.*, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o el ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.

Las sales de otros ácidos distintos de los mencionados anteriormente que pueden ser útiles, por ejemplo, para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoroacetato) también comprenden una parte de la invención.

Además, dentro del ámbito de la invención se encuentra el uso de profármacos de los compuestos de fórmula (I). Los profármacos incluyen los compuestos que, tras una transformación química sencilla, se modifican para producir compuestos de la invención. Las transformaciones químicas sencillas incluyen hidrólisis, oxidación y reducción. De forma específica, cuando se administra un profármaco a un paciente, el profármaco se puede transformar en un compuesto que se ha desvelado anteriormente en el presente documento, impartiendo de ese modo el efecto farmacológico deseado.

Los compuestos de la invención son únicamente los que se contempla que son "químicamente estables" como entenderán los expertos en la materia. Por ejemplo, los peróxidos o un compuesto que tenga una "valencia colgante", o un "carbanión" no son compuestos contemplados por los métodos de la invención que se desvelan en el presente documento.

Para todos los compuestos que se han desvelado anteriormente en el presente documento en la presente solicitud, en el caso de que la nomenclatura esté en conflicto con la estructura, se ha de entender que el compuesto se define mediante la estructura.

Todos los términos que se usan en el presente documento en la presente memoria descriptiva, a menos que se indique otra cosa, se entenderán en su significado habitual que se conocen la técnica. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-4</sub>" es un radical monovalente hidrocarburo alifático saturado que contiene 1-4 carbonos tal como metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), *n*-butilo o *t*-butilo; "alcoxi C<sub>1-4</sub>" es un alquilo C<sub>1-4</sub> con un oxígeno terminal, tal como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Todos los grupos alquilo, alqueno y alquino se ha de entender que son ramificados o no ramificados, cíclicos o no cíclicos cuando la estructura sea posible y a menos que se indique otra cosa. Otras definiciones más específicas son las que siguen a continuación:

La expresión "alquilo C<sub>1-n</sub>", en la que n es un número entero de 2 a n, ya sea sola o en combinación con otro radical representa un radical hidrocarburo ramificado o lineal, saturado, acíclico con 1 a n átomos de C. Por ejemplo la expresión alquilo C<sub>1-5</sub> incluye los radicales H<sub>3</sub>C-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, H<sub>3</sub>C-CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>)- y H<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-.

La expresión "alqueno C<sub>1-n</sub>" en la que n es un número entero de 1 a n, ya sea sola o en combinación con otro radical representa un radical alquilo divalente de cadena lineal o ramificada, acíclico que contiene de 1 a n átomos de carbono. Por ejemplo la expresión alqueno C<sub>1-4</sub> incluye -(CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(CH(CH<sub>3</sub>))-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))-, -(CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>))-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>))-, -(CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-, -(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)-, -(CH(CH<sub>3</sub>)-CH(CH<sub>3</sub>))-, -(CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))-, -(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>)-, -(CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))-, -(CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)- y -C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-.

La expresión "cicloalquilo C<sub>3-n</sub>", en la que n es un número entero de 4 a n, ya sea sola o en combinación con otro radical representa un radical hidrocarburo no ramificado, saturado, acíclico con 3 a n átomos de C. Por ejemplo, la expresión cicloalquilo C<sub>3-7</sub> incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "heteroátomo", como se usa en el presente documento, se ha de entender que significa átomos distintos del carbono tales como O, N, S y P.

En todos los grupos alquilo o las cadenas de carbono, uno o más átomos de carbono pueden estar opcionalmente reemplazados por los heteroátomos: O, S o N, se ha de entender que si N no está sustituido entonces es NH, también se ha de entender que los heteroátomos pueden reemplazar cualquier átomo de carbono terminal o átomo de carbono interno en una cadena de carbono ramificada o no ramificada. Tales grupos pueden estar sustituidos como se ha descrito anteriormente en el presente documento por grupos tales como oxo para dar como resultado definiciones tales como, pero no limitadas a: alcoxicarbonilo, acilo, amido y tioxo.

El término "arilo" como se usa en el presente documento, ya sea solo o en combinación con otro radical, representa un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono y que puede estar además condensado a un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye, pero no se limita a, fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo.

El término "heteroarilo" significa un heteroarilo monocíclico aromático de 5 a 6 miembros o un anillo bicíclico de heteroarilo aromático de 7 a 11 miembros donde al menos uno de los anillos es aromático, en el que el anillo aromático contiene 1-4 heteroátomos tales como N, O y S. Algunos ejemplos no limitantes de anillos de heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros incluyen furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazolilo, tienilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, y purinilo. Unos ejemplos no limitantes de anillos de heteroarilo bicíclicos de heteroarilo de 7 a 11 miembros incluyen benzoimidazolilo, quinolinilo, dihidro-2H-quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, indazolilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, benzopirano, benzodioxolilo, benzoxazolilo y benzotiazolilo.

El término "heterociclilo" significa un radical heterocíclico monocíclico no aromático estable de 4-8 miembros o un radical heterocíclico bicíclico condensado, bicíclico con puente o espirocíclico no aromático de 6 a 11 miembros. El heterociclo de 5 a 11 miembros consiste en átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede estar saturado o parcialmente insaturado. Algunos ejemplos no limitantes de radicales heterocíclicos monocíclicos no aromáticos de 4-8 miembros incluyen tetrahydrofuranilo, azetidino, pirrolidinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1X<sup>6</sup>-tiomorfolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, y azepinilo. Algunos ejemplos no limitantes de radicales bicíclicos condensados no aromáticos de 6 a 11 miembros incluyen octahidroindolilo, octahidrobenzofuranilo, y octahidrobenzotiofenilo. Algunos ejemplos no limitantes de radicales bicíclicos con puente no aromáticos de 6 a 11 miembros incluyen 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, y 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo. Algunos ejemplos no limitantes de radicales heterocíclicos espirocíclicos no aromáticos de 6 a 11 miembros incluyen 7-aza-espiro[3,3]heptanilo, 7-espiro[3,4]octanilo, y 7-aza-espiro[3,4]octanilo. El término "heterociclilo" pretende incluir todas las posibles formas isoméricas.

El término "halógeno" como se usa en la presente memoria descriptiva se ha de entender que significa bromo, cloro, flúor o yodo. Las definiciones "halogenado", "parcial o totalmente halogenado"; "parcial o totalmente fluorado"; "sustituido con uno o más átomos de halógeno", incluyen, por ejemplo, mono, di o tri haloderivados en uno o más átomos de carbono. Para alquilo, algunos ejemplos no limitantes serían -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, etc.

Cada alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo, o los análogos de los mismos, que se describen en el presente documento se ha de entender que está opcionalmente parcial o totalmente halogenado.

Como se usa en el presente documento, "nitrógeno" o N y "azufre" o S incluyen cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre y la forma cuaternarizada de cualquier nitrógeno básico. Por ejemplo, para un radical -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, a menos que se indique otra cosa, se ha de entender que esto incluye -S(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, y del mismo modo, -S-R<sub>a</sub> se puede representar como fenil-S(O)<sub>m</sub> cuando R<sub>a</sub> es fenilo y cuando m es 0, 1 o 2.

#### Métodos sintéticos generales

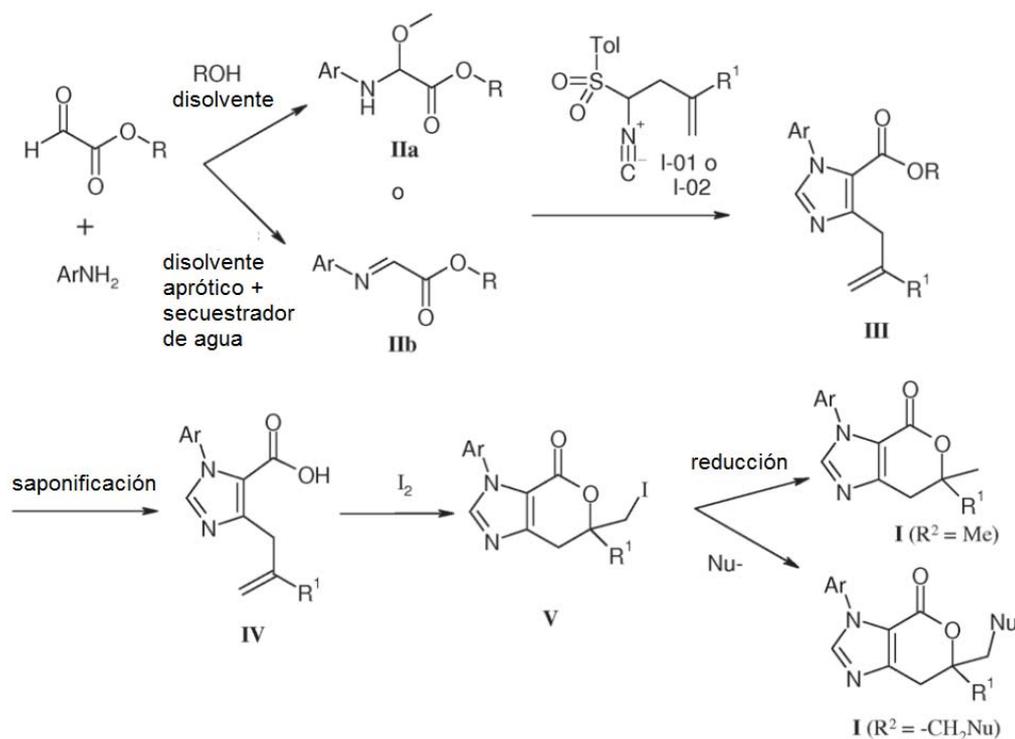
Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante los métodos y los ejemplos que se presentan posteriormente y mediante métodos conocidos por los expertos habituales en la materia. Los métodos que se describen en el presente documento se pretende que sean una ilustración y para la habilitación de la presente invención sin restringir el ámbito de su materia objeto, los compuestos reivindicados, y los ejemplos. Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos pueden variar dependiendo de los reactivos particulares utilizados. A menos que se especifique de otro modo, los disolventes, temperaturas, presiones, y otras condiciones de reacción se puede seleccionar fácilmente por el experto habitual en la materia. A continuación se proporcionan procedimientos específicos. Los compuestos intermedios que se usan en las síntesis posteriores están disponibles en el mercado o se pueden preparar fácilmente mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. El progreso de la reacción se puede monitorizar mediante métodos convencionales tales como cromatografía en capa fina (TLC) o cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masas (HPLC-MS). Los compuestos

intermedios y los productos se pueden purificar mediante métodos conocidos en la técnica, incluyendo cromatografía en columna, HPLC, TLC preparativa o recristalización.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 1.

5

Esquema 1

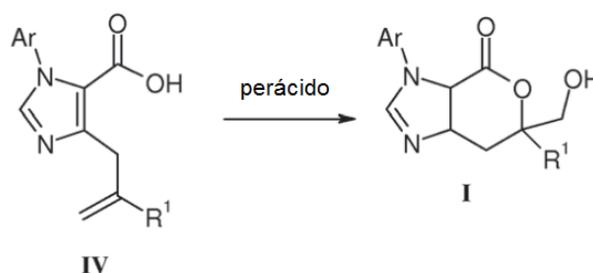


Como se ilustra en el Esquema 1, se puede hacer reaccionar un éster de ácido 2-oxoacético con anilina opcionalmente sustituida en un disolvente prótico adecuado tal como metanol para proporcionar el compuesto intermedio IIa. Alternativamente, la reacción en un disolvente aprótico tal como tolueno, en presencia de un secuestrador de agua adecuado tal como Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro proporciona el compuesto intermedio IIb. La reacción de IIa o IIb con el compuesto intermedio I-01 o I-02 en un disolvente adecuado tal como EtOH en presencia de una base adecuada tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> proporciona el compuesto intermedio de fórmula III. La hidrólisis del éster III proporciona el ácido carboxílico IV. La reacción de IV con I<sub>2</sub> en un disolvente adecuado tal como THF en presencia de una base adecuada tal como NaHCO<sub>3</sub> proporciona el compuesto intermedio de fórmula V. La reducción de la lactona V con un agente reductor adecuado tal como Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN proporciona el compuesto de fórmula I deseado que tiene Cy = opcionalmente sustituido Ar, X = un enlace y R<sup>2</sup> = metilo. Alternativamente, el desplazamiento del I en el compuesto intermedio V con un nucleófilo NuH proporciona el compuesto de fórmula I que tiene Cy = Ar opcionalmente sustituido y R<sup>2</sup> = -CH<sub>2</sub>Nu.

20

Los compuestos de fórmula I que tienen R<sup>2</sup> = -CH<sub>2</sub>OH se pueden preparar por reacción del compuesto intermedio IV con un perácido adecuado tal como ácido m-cloroperoxibenzoico (mCPBA) como se muestra en el Esquema 2.

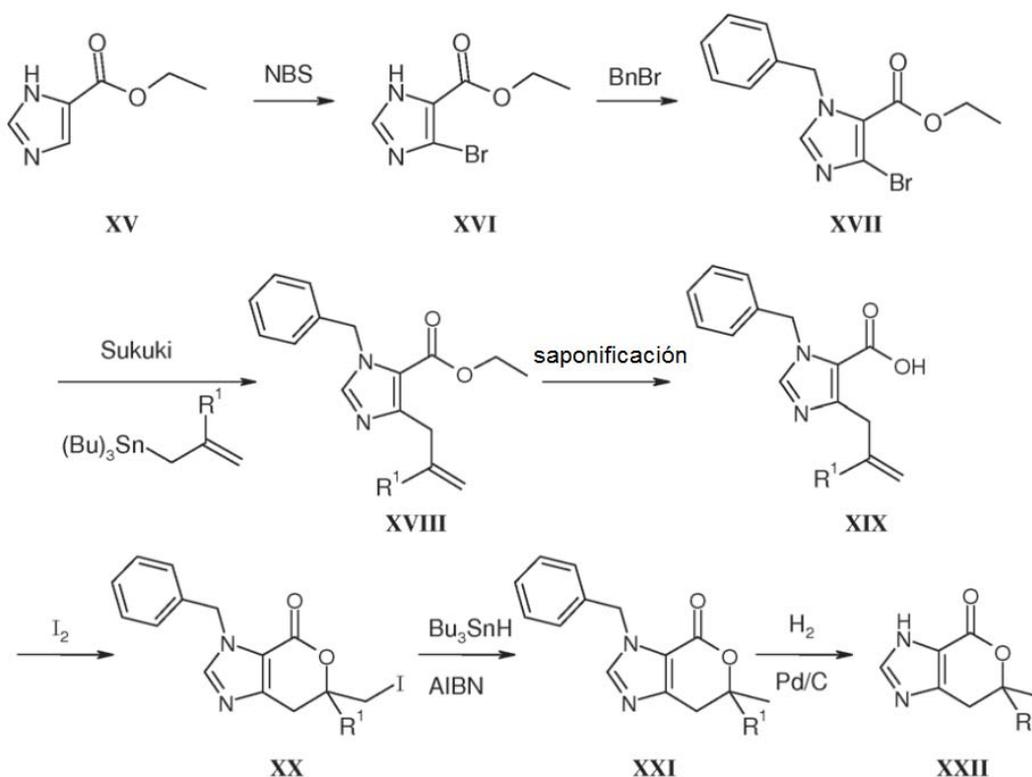
## Esquema 2



Un método para preparar el compuesto intermedio XXII, que se puede usar para preparar los compuestos de fórmula I, se ilustra en el Esquema 3.

5

## Esquema 3



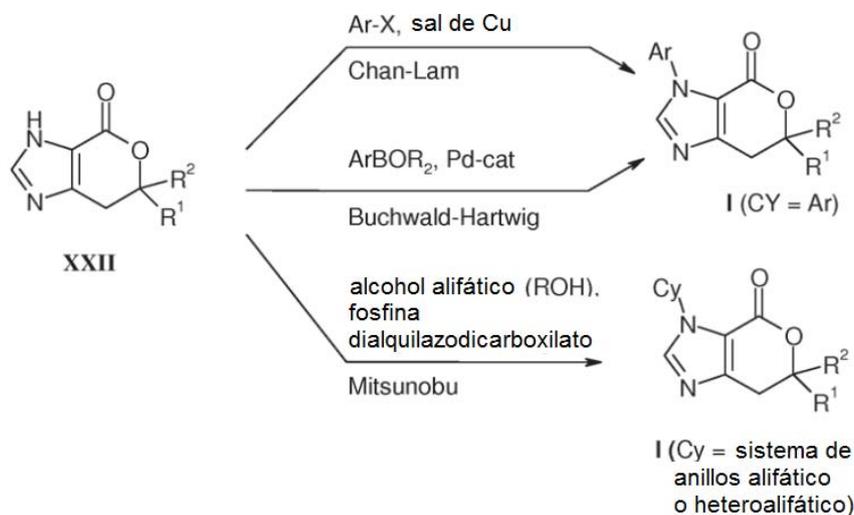
10

15

Como se muestra en el Esquema 3, la reacción del compuesto intermedio XV con un agente de bromación adecuado tal como NBS proporciona el compuesto intermedio de fórmula XVI. La reacción de XVI con un haluro de bencilo opcionalmente sustituido tal como bromuro de bencilo proporciona, como se muestra, el compuesto intermedio de fórmula XVII. El acoplamiento de Suzuki de XVII con un reactivo de tributil estaño que porta R<sup>1</sup> proporciona el compuesto intermedio de fórmula XVIII. La hidrólisis de XVIII proporciona un ácido carboxílico de fórmula XIX. La reacción del compuesto intermedio XIX con I<sub>2</sub> proporciona el compuesto de fórmula XX. La reducción de XX con un agente reductor adecuado tal como Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN proporciona XXI. La hidrogenólisis de XXI, por ejemplo por tratamiento con H<sub>2</sub> en presencia de Pd/C proporciona XXII.

El compuesto intermedio XXII se puede usar para preparar los compuestos de fórmula I que se muestran en el Esquema 4 y los ejemplos sintéticos.

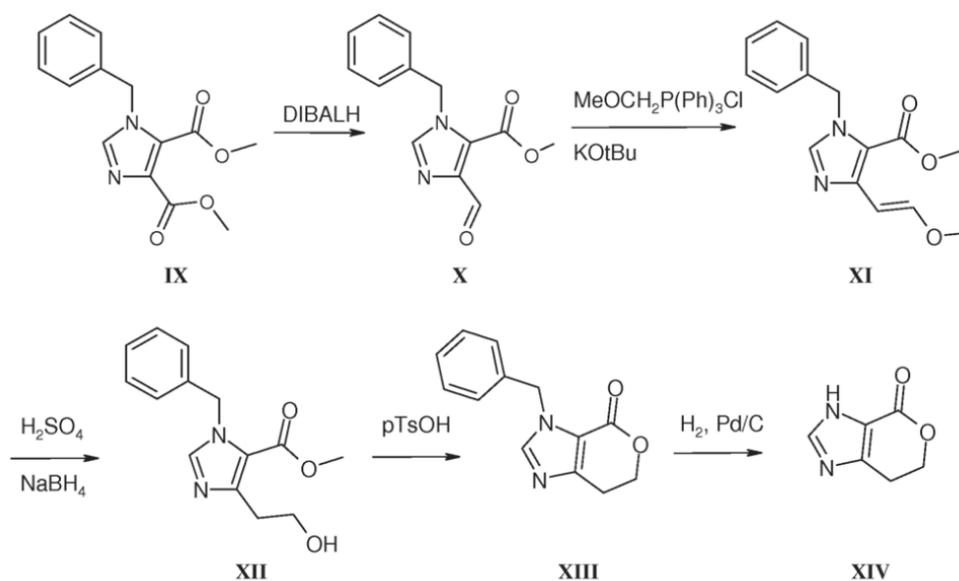
Esquema 4



Además, los compuestos de fórmula I que tienen hidrógeno tanto en R<sup>1</sup> como en R<sup>2</sup> se pueden preparar a partir del compuesto intermedio XIV, que se puede sintetizar como se ilustra en el Esquema 5.

5

Esquema 5



Como se muestra en el Esquema 5, la reducción del diéster intermedio de fórmula IX con un reactivo adecuado tal como DIBALH proporciona el aldehído X. La reacción de Wittig de X proporciona la olefina XI, que se reduce para proporcionar el compuesto intermedio XII. La lactonización del ácido XII en presencia de un ácido adecuado tal como p-TsOH proporciona el compuesto intermedio de fórmula XIII. La hidrogenólisis de XIII proporciona el compuesto intermedio XIV, que se puede usar para preparar compuestos de fórmula I adicionales como se muestra para el compuesto intermedio XXII en el Esquema 4.

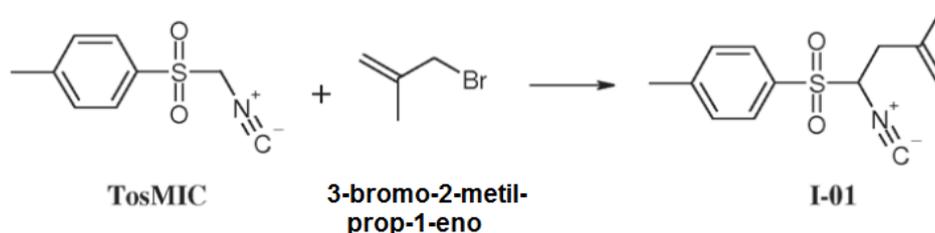
#### 15 Ejemplos sintéticos

Los compuestos finales se designan mediante los números de compuesto que se corresponden con los números de compuesto de la Tabla 1. Los compuestos que se resuelven mediante HPLC quiral lo hacen mediante las

condiciones que se describen en los siguientes Ejemplos. El primero en eludir se denomina enantiómero A, y el segundo en el huir es el enantiómero B.

Síntesis de 1-(1-isociano-3-metil-but-3-enil)sulfonil-4-metil-benceno (I-01).

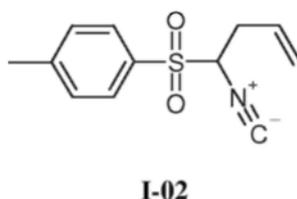
5



A una solución en agitación y enfriada (0 °C) de 4,0 g (20 mmol) de isocianato de toluenometilo (TosMIC) en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añaden 1,5 g (4 mmol) de yoduro de tetrabutilamonio, 2,6 ml (25 mmol) de 3-bromo-2-metil-prop-1-eno y 40 ml de NaOH acuoso al 30 %. La mezcla se agita vigorosamente durante 3 h, y a continuación se diluye con H<sub>2</sub>O. Las fases se separan y se extraen con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos combinados se lavan con H<sub>2</sub>O y solución salina saturada, se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran para dar un residuo que se disuelve en éter/EtOAc y se extrae dos veces en cada ocasión con 100 ml de H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra para proporcionar 5,0 g del compuesto I-01 que se usa directamente sin purificación.

10

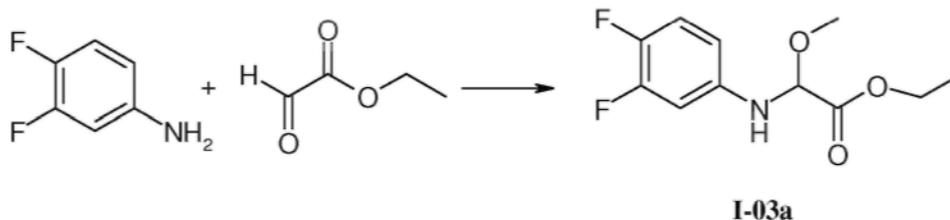
15



El compuesto I-02 se prepara de la misma manera que el compuesto I-01 usando bromuro de alilo en lugar de 3-bromo-2-metil-prop-1-eno.

20

Síntesis de 2-(3,4-difluoroanilino)-2-metoxi-acetato de etilo (I-03a).

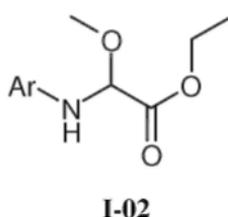


25

A una solución en agitación de 2,0 g (15 mmol) de 3,4-difluoroanilina en metanol se añaden 4,0 g (39 mmol) de 2-oxoacetato de etilo. Después de agitar durante 14 h, la mezcla se concentra para proporcionar 3,7 g de I-03a que se usa directamente sin purificación.

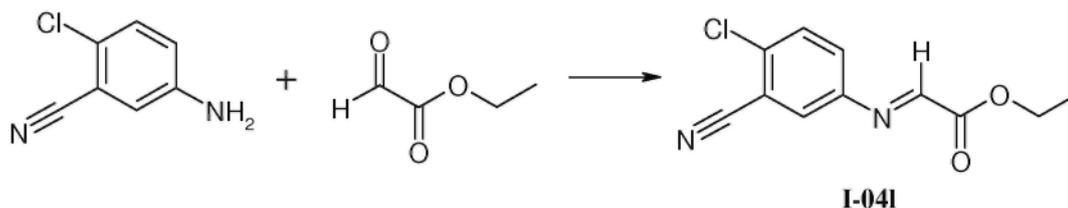
30

Los siguientes 2-arilamino-2-metoxiacetatos I-03b a l se preparan de la misma manera que I-03a usando la arilamina análoga.



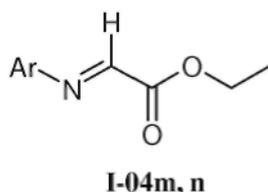
- I-03b: Ar = 4-cianofenilo
- I-03c: Ar = 3,4-diclorofenilo
- I-03d: Ar = 1-metil-3,4-dihidroquinolin-2-ona-6-ilo
- I-03e: Ar = 3-cloro-4-cianofenilo
- I-03f: Ar = 2-cloro-3-fluorofenilo
- I-03g: Ar = 2-fluoro-3-clorofenilo
- I-03h: Ar = 4-clorofenilo
- I-03i: Ar = 3-fluoro-4-cianofenilo
- I-03j: Ar = 3-metil-4-cianofenilo
- I-03k: Ar = 2-cloro-4-cianofenilo
- I-03l: Ar = 2-fluoro-4-cianofenilo

Síntesis de éster de etilo del ácido 4-cloro-3-ciano-fenilimino-acético (I-04m).



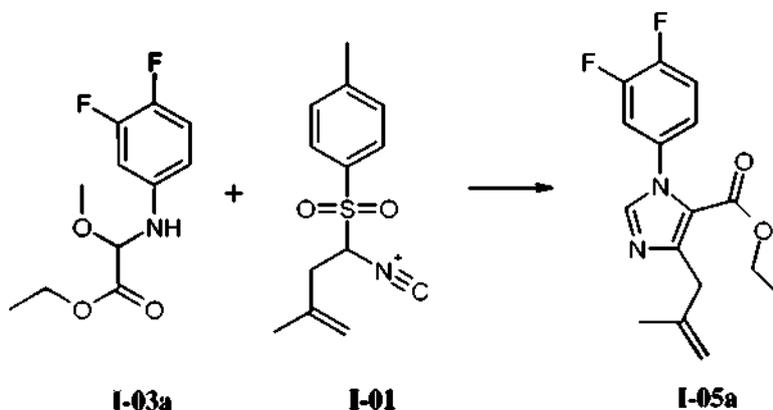
Una mezcla de 1,3 ml (6,6 mmol) de etil glioxal al 50 % en tolueno, 1,0 g (6,6 mmol) de 5-amino-2-clorobenzonitrilo, tolueno (85 ml) y 11 g (33 mmol) de NaSO<sub>4</sub> se calienta a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfría, se filtra y se concentra para proporcionar 1,6 g de I-04m que se usa directamente.

Las siguientes iminas I-04n y o se preparan de forma análoga a I-04m usando la arilamina apropiada.



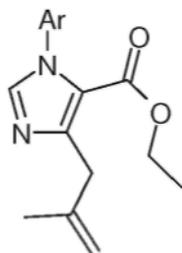
- I-04n: Ar = 2-metil-4-cianofenilo
- I-04o: Ar = 4-fluorofenilo

Síntesis de éster de etilo del ácido 3-(3,4-difluoro-fenil)-5-(2-metil-alil)-3H-imidazol-4-carboxílico (I-05a).



A una solución en agitación de 10 g (41 mmol) de I-01 en etanol se añaden 20 g (80 mmol) de I-03a y 23 g (160 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Después de calentar a reflujo durante 5 h, la mezcla se enfría a ta y se añade agua. La mezcla se extrae con EtOAc y el extracto se concentra. El concentrado se cromatografía (30 % de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 2,1 g de I-05a.

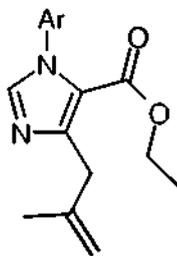
Los siguientes imidazoles I-05b a I-05l se preparan de la misma manera que I-05a usando I-01 y los compuestos intermedios I-03b a I-03l apropiados.



**I-05b-k**

- 5 I-05b: Ar = 4-cianofenilo  
 I-05c: Ar = 3,4-diclorofenilo  
 I-05d: Ar = 1-metil-3,4-dihidroquinolin-2-ona-6-ilo  
 I-05e: Ar = 3-cloro-4-cianofenilo  
 I-05f: Ar = 2-cloro-3-fluorofenilo  
 10 I-05g: Ar = 2-fluoro-3-clorofenilo  
 I-05h: Ar = 4-clorofenilo  
 I-05i: Ar = 3-fluoro-4-cianofenilo  
 I-05j: Ar = 3-metil-4-cianofenilo  
 I-05k: Ar = 2-cloro-4-cianofenilo  
 15 I-05l: Ar = 2-fluoro-4-cianofenilo

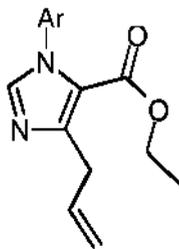
Los siguientes imidazoles I-05m, n y o se preparan de la misma manera que I-05a usando I-01 y las iminas I-04m, n y o apropiadas en lugar de I-03a.



**I-05l,m,n**

- 20 I-05m: Ar = 3-ciano-4-clorofenilo  
 I-05n: Ar = 2-metil-4-cianofenilo  
 I-05o: Ar = 4-fluorofenilo

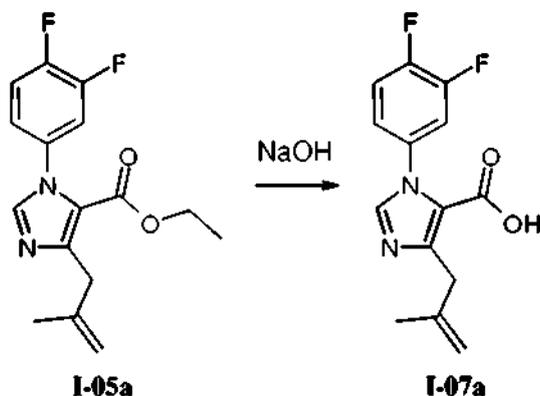
25 Los siguientes imidazoles I-06b, e, y h se preparan de la misma manera que I-05a usando I-02 y los compuestos intermedios I-03b, e, y h apropiados.



**I-06b,e,h**

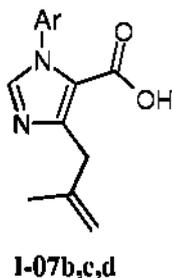
- 30 I-06b: Ar = 4-cianofenilo  
 I-06e: Ar = 3-cloro-4-cianofenilo  
 I-06h: Ar = 4-clorofenilo

Síntesis de ácido 3-(3,4-difluorofenil)-5-(2-metilalil)imidazol-4-carboxílico (I-07a).



- 5 A una solución en agitación de 0,67 g (2,2 mmol) de I-05a en EtOH y THF y se añaden 0,26 g (6,6) de NaOH en H<sub>2</sub>O. Después de agitar durante 12 h, se añade ácido acético hasta que el pH de la mezcla es ácido, y la mezcla se concentra para proporcionar 0,61 g (2,2 mmol) de I-07a.

10 Los siguientes ácidos I-07b, c, y d se preparan de la misma manera que I-07a a partir de las olefinas I-05b, c, y d apropiadas.

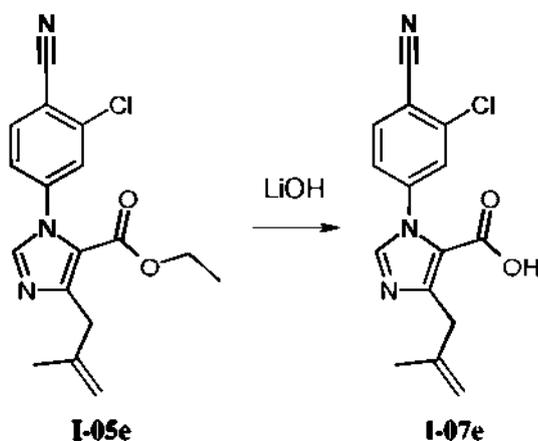


I-07b: Ar = 4-cianofenilo

I-07c: Ar = 3,4-diclorofenilo

15 I-07d: Ar = 1-metil-3,4-dihidroquinolin-2-ona-6-ilo

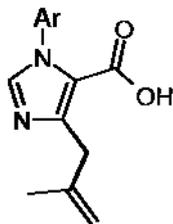
Síntesis de 2-cloro-4-[6-(yodometil)-6-metil-4-oxo-7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il]benzocnitrilo (I-07e).



- 20 A una solución en agitación de 5,0 g (15 mmol) de I-05e en 125 ml de una mezcla 3:1 de THF/E<sub>2</sub>O se añaden 0,83 g (19 mmol) de hidrato de LiOH. Después de 16 h, se añaden 80 ml de THF/H<sub>2</sub>O 3:1. Después de 8 h, se añaden 10 ml de EtOH. Después de 40 h la mezcla se concentra y se acidifica mediante la adición de AcOH. El precipitado resultante se recoge por filtración y se seca para dar 4,0 g (13 mmol) de I-07e.

25

Los siguientes ácidos I-07f, g, h, i, j, l, m, y n se preparan de la misma manera que I-07e a partir de las olefinas I-07f, g, h, i, j, l, m, y n apropiadas.



**I-07f,g,h,i,l,m,n**

5

I-07f: Ar = 2-cloro-3-fluorofenilo

I-07g: Ar = 2-fluoro-3-clorofenilo

I-07h: Ar = 4-clorofenilo

I-07i: Ar = 3-fluoro-4-cianofenilo

I-07j: Ar = 3-metil-4-cianofenilo

I-07m: Ar = 3-ciano-4-clorofenilo

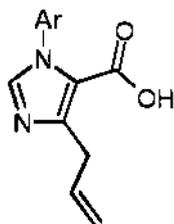
10

I-07n: Ar = 2-metil-4-cianofenilo

I-07o: Ar = 4-fluorofenilo

Los siguientes ácidos I-8b, e, y h se preparan de la misma manera que I-07e a partir de las olefinas I-06b, e, y h apropiadas.

15



**I-08b,e,h**

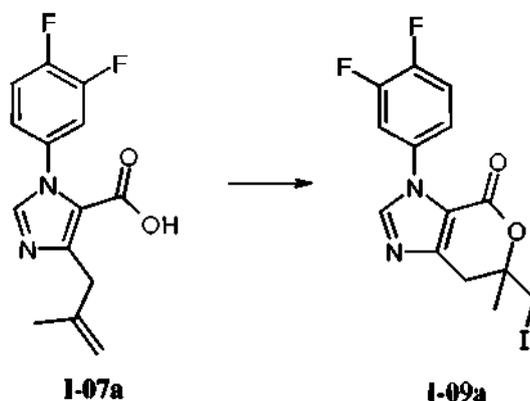
I-08b: Ar = 4-cianofenilo

I-08e: Ar = 3-cloro-4-cianofenilo

I-08h: Ar = 4-clorofenilo

20

Síntesis de 3-(3,4-difluorofenil)-6-(yodometil)-6-metil-7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (I-09a).

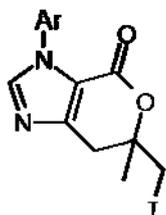


25

Se disuelve I-07a (0,61 g, 2,2 mmol) en THF y se enfría a 0 °C. Se añaden NaHCO<sub>3</sub> (0,74 g, 8,8 mmol) e I<sub>2</sub> (1,7 g, 6,6 mmol) y la mezcla se agita a 0 °C durante 2 h. Se añade Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso y la mezcla se extrae dos veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavan con H<sub>2</sub>O y solución salina saturada y se concentran. La cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc/heptanos) proporciona 0,89 g de I-09a.

30

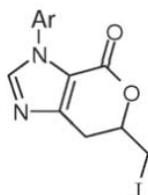
Los siguientes yoduros I-09b a j y m, n y o se preparan de la misma manera que I-09a a partir de las olefinas I-09b a j y m, n y o apropiadas.



**I-09b,c,d,e,f,g,h,i,j,m,n,o**

- 5 I-09b: Ar = 4-cianofenilo  
 I-09c: Ar = 3,4-diclorofenilo  
 I-09d: Ar = 1-metil-3,4-dihidroquinolin-2-ona-6-ilo  
 I-09e: Ar = 3-cloro-4-cianofenilo  
 10 I-09f: Ar = 2-cloro-3-fluorofenilo  
 I-09g: Ar = 2-fluoro-3-clorofenilo  
 I-09h: Ar = 4-clorofenilo  
 I-09i: Ar = 3-fluoro-4-cianofenilo  
 I-09j: Ar = 3-metil-4-cianofenilo  
 15 I-09m: Ar = 3-ciano-4-clorofenilo  
 I-09n: Ar = 2-metil-4-cianofenilo  
 I-09o: Ar = 4-fluorofenilo

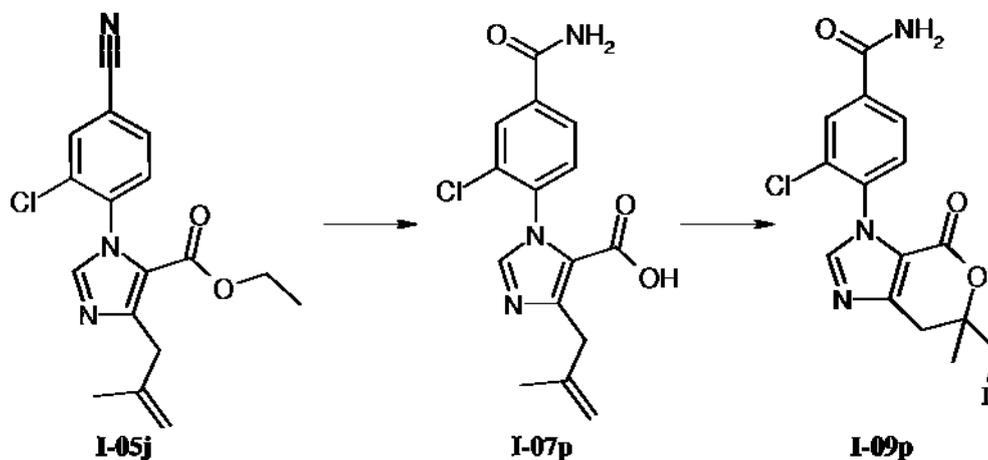
Los siguientes yoduros I-10b y e se preparan de la misma manera que I-09a a partir de las olefinas I-8b y e apropiadas.



**I-10b y e**

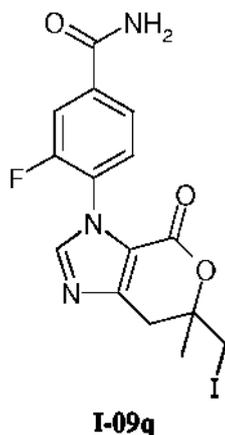
- I-10b: Ar = 4-cianofenilo  
 I-10e: Ar = 3-cloro-4-cianofenilo

25 Síntesis de 3-cloro-4-[6-(yodometil)-6-metil-4-oxo-7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il]benzamida (I-09p).



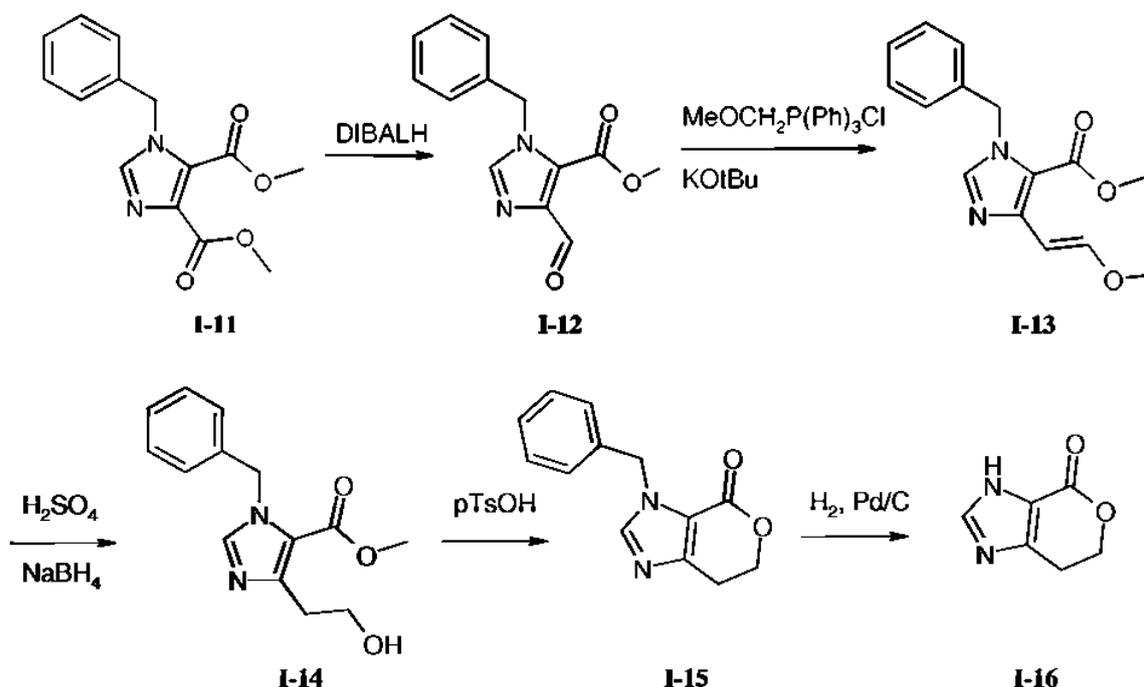
30 A una mezcla en agitación de 0,61 g (1,9 mmol) de I-05k en una mezcla 3/2 de THF/H<sub>2</sub>O se añaden 0,10 g (2,4 mmol) de hidrato de LiOH. Después de 16 h, se añaden 100 mg de LiOH hidrato y la mezcla se agita durante 4 h y se añaden 4 ml de EtOH y 4 ml de H<sub>2</sub>O. Después de agitar durante 72 h, la mezcla se concentra, el residuo

5 resultante se suspende en 20 ml de H<sub>2</sub>O y se añade AcOH hasta que el pH es ácido. La mezcla se extrae con 2 x 100 ml de EtOAc y el extracto se lava con 40 ml de solución salina saturada, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra para dar 486 mg de I-07p con un 80 % de pureza que se agita en CH<sub>3</sub>CN y se enfría a 0 °C. Se añaden NaHCO<sub>3</sub> (0,51 g, 6,1 mmol) y 1,2 g (4,6 mmol) de I<sub>2</sub> y la mezcla se agita a 0 °C durante 2 h. Se añade Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso y la mezcla se extrae dos veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavan con H<sub>2</sub>O y solución salina saturada y se concentran. La cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc/heptanos) proporciona 0,57 g de I-09p.



10 El compuesto I-09q se prepara a partir de I-05l de la misma forma que el compuesto I-09p.

Síntesis de 6,7-dihidro-3H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (I-16)



15 A una mezcla en agitación de I-11 (Haolun, J. *et al.*, Bioorg. Medicinal Chem. Lett, 2006, 16, 3985) 10 g (37 mmol) en 100 ml de THF at -78 °C se añaden 52 ml (52 mmol) de DIBAL-H 1 M en THF y la mezcla de reacción se agita -78 °C durante 2 h. A continuación se añade agua lentamente y la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra para proporcionar I-12 que se usa sin purificación adicional.

20

A una suspensión de 3,9 g (12 mmol) de cloruro de metoximetiltrifenilfosfonio en THF (25 ml) a 0 °C se añaden 1,2 g (12 mmol) de t-BuOK. La mezcla resultante se agita durante 1 h, y a continuación se añaden 0,80 g (3,3 mmol) de I-12 en THF (6 ml). Después de 2 h, se añade NH<sub>4</sub>Cl saturado seguido de EtOAc. La mezcla se lava con agua y la fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra, y se purifica por cromatografía sobre sílice (0-10 % de

25

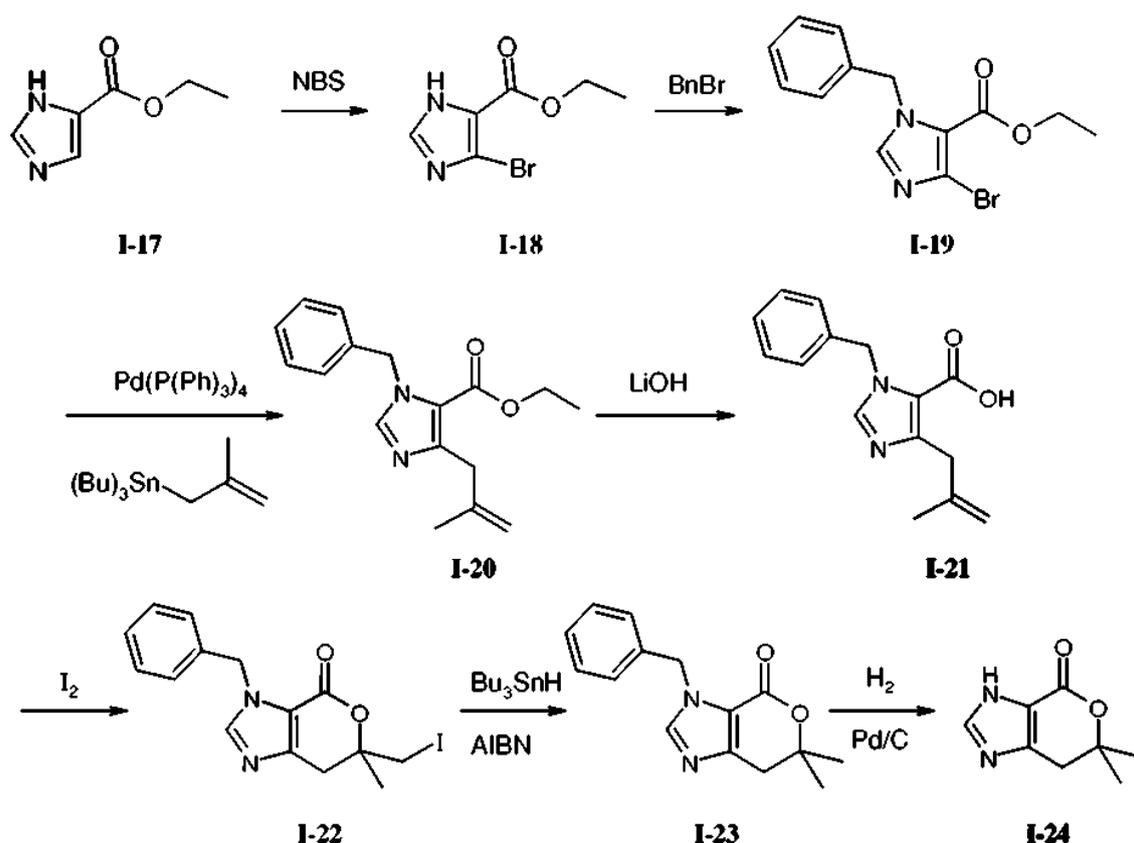
MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para proporcionar una mezcla de I-13 y su isómero Z. La mezcla se purifica por cromatografía sobre sílice (0-100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 500 mg (1,8 mmol) de 3-bencil-5-[(E)-2-metoxivinil]imidazol-4-carboxilato de metilo (I-13) en forma de un sólido de color blanco.

5 A una solución en agitación de 2,6 g (9,6 mmol) del compuesto I-13 en 30 ml de THF, se añaden 10 ml de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2 M i y la mezcla de reacción se calienta a  $80^\circ\text{C}$  durante 14 h. La mezcla de reacción se enfría a  $0^\circ\text{C}$  y se añade solución acuosa de NaOH para llevar el pH a 7. La mezcla se extrae con EtOAc y la fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, se concentra, se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y a continuación se añaden 1,82 g (48 mmol) de  $\text{NaBH}_4$ .  
10 Después de agitar durante 1 h, se añade agua y la mezcla se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentra y se purifica por cromatografía en columna seguida de HPLC preparativa (30-90 % de MeCN en agua con un 0,1 % de TFA; YMC Triart (150 x 19 mm)  $10\ \mu\text{m}$ ) para proporcionar el compuesto I-14 (0,86 g, 35 %).

15 Una mezcla de 0,20 g (0,75 mmol) de I-14 y 0,14 (0,75 mmol) de p-TsOH en 10 ml de tolueno se agita a  $100^\circ\text{C}$  durante 6 h. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con NaOH 1 M, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, se concentra y se purifica a través de cromatografía sobre sílice (0-10 % de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar 0,11 g (0,49 mmol) de 3-bencil-6,7-dihidro-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (I-15) en forma de un aceite incoloro.

20 Una mezcla de 0,11 g (0,49 mmol) de I-15 y 15 mg de Pd al 10 %/C en 5 ml de metanol desgasificado se agita durante una noche. La mezcla se filtra y el residuo se concentra para dar 68 mg (0,49) de 6,7-dihidro-3H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (I-16) en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis de 6,6-dimetil-3,7-dihidropirano[3,4-d]imidazol-4-ona (I-24)



25 Se añade NBS (25 g, 140 mmol) a una solución en agitación de 3H-imidazol-4-carboxilato de etilo (I-17) en 1,4 l de MeCN. La mezcla de reacción se agita durante 12 h en la oscuridad, y a continuación se concentra y se purifica por cromatografía sobre sílice (0-70 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 17 g (65 mmol) de 3H-imidazol-4-carboxilato de etilo 4-bromo-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (I-18) en forma de un sólido de color blanco. Este material se agita con 11 g (78 mmol) de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y 8,5 ml (71 mmol) de bromuro de bencilo en 200 ml de DMF durante  
30 12 h. La reacción se diluye con agua y se extrae con tres veces con EtOAc. Los extractos se combinan, se lavan con solución salina saturada, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran, se concentran y se purifican por cromatografía sobre

silíce (0-50 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 9,6 g (31 mmol) de 3-bencil-5-bromo-imidazol-4-carboxilato de etilo (I-19) en forma de un aceite incoloro que solidifica después de un periodo de reposo.

Se añaden  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,79 g, 0,69 mmol) y 3,3 ml (14 mmol) de  $(\text{Bu})_3\text{Sn}$ (2-metilalilo) a 4,3 g (14 mmol) de I-19 en 30 ml de DMF desgasificado. La mezcla se agita a 120 °C durante 5 h y a continuación se agita durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se reparte entre MeCN y heptano. Las fases se separan y el heptano se extrae con MeCN. Los extractos de MeCN combinados se lavan con heptano, se concentran, y se purifican por cromatografía sobre sílice (0-50 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 2,1 g (7,3 mmol) de 3-bencil-5-(2-metilalil)imidazol-4-carboxilato de etilo (I-20) en forma de un aceite de color amarillo.

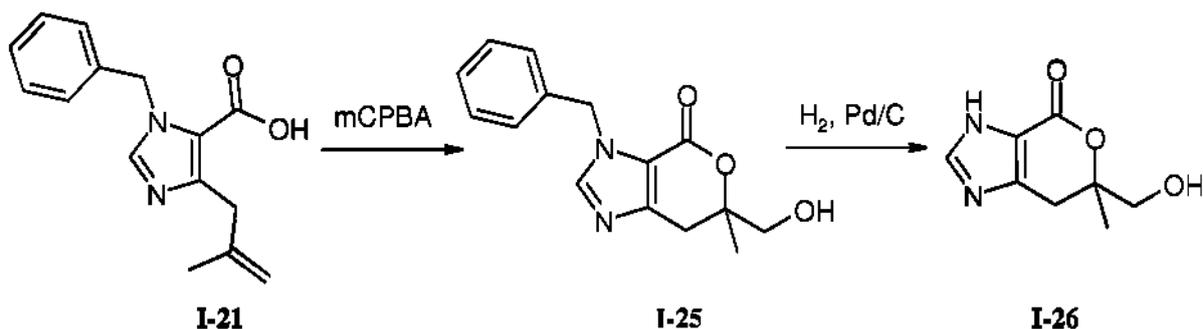
Una mezcla de 2,7 g (9,7 mmol) de I-20 y 24 ml (48 mmol) de LiOH acuoso 2 M y 24 ml de EtOH se agita durante 12 h y a continuación se concentra. El residuo resultante se recoge en 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$  y se hace ácido (pH 5) mediante la adición de AcOH. El precipitado se recoge por filtración, se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y se seca bajo un flujo de aire para proporcionar 2,2 g (8,6 mmol) de ácido 3-bencil-5-(2-metilalil)imidazol-4-carboxílico (I-21) en forma de un sólido de color blanco.

A una mezcla en agitación de 2,2 g (8,6 mmol) de I-21 en 30 ml de THF se añaden sucesivamente 2,9 g (35 mmol) de  $\text{NaHCO}_3$  y 6,6 g (26 mmol) de  $\text{I}_2$ . La mezcla se agita durante una noche, se añade  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso hasta que se va todo el color rojo, y la mezcla se extrae tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavan con solución salina saturada, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtran, se concentran y se purifican por cromatografía sobre sílice (20-80 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 3,0 (7,7 mmol) de 3-bencil-6-(yodometil)-6-metil-7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (I-22) en forma de un aceite de color amarillo.

A una solución de 2,4 g (6,3 g) de I-22 en 45 ml de benceno se añaden 0,1 g (0,6 mmol) de AIBN y 9,4 ml (9,4 mmol) de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  1 M en ciclohexano gota a gota. La solución se calienta a reflujo durante 3 h en una atmósfera de Ar. Se añade una cantidad adicional de 4,7 ml (4,7 mmol) de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y la mezcla se agita a reflujo durante 3 h, y a continuación se agita a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se reparte entre MeCN y heptano y las fases se separan. El extracto de MeCN se lava dos veces con heptano y las fases de heptano combinadas se extraen de nuevo con MeCN. Las fases de MeCN combinadas se concentran y se purifican por cromatografía sobre sílice (25-100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 1,5 g (5,7 mmol) de 3-bencil-6,6-dimetil-7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (I-23) en forma de un sólido de color amarillo.

Una mezcla de 1,5 g (5,7 mmol) de I-23 y 0,2 g de Pd al 10 %/C en 5 ml de EtOH se agita en una atmósfera de  $\text{H}_2$  durante dos días. Se añade una cantidad adicional de 0,1 g de Pd al 10 %/C y la mezcla se agita en una atmósfera de  $\text{H}_2$  durante 12 h, a continuación se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra para proporcionar 0,94 g (5,6 mmol) de I-24 en forma de un sólido de color blanco.

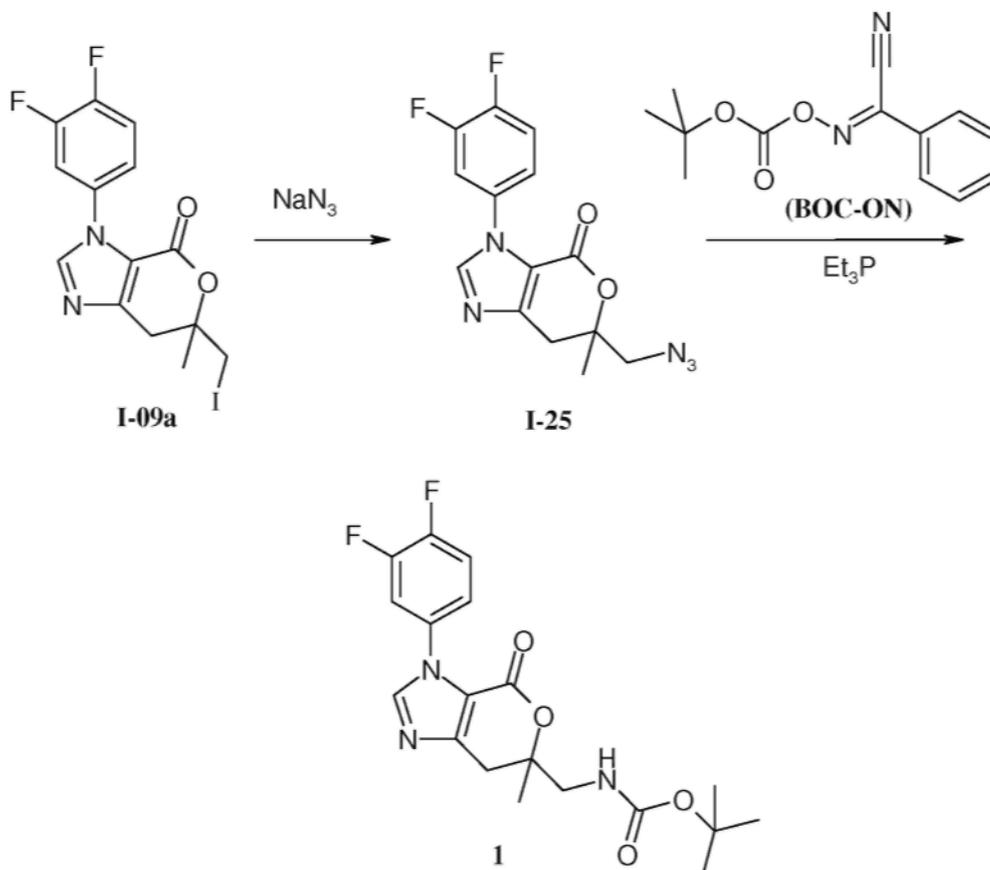
Síntesis de 6-(hidroximetil)-6-metil-3,7-dihidropirano[3,4-d]imidazol-4-ona (I-26)



A una mezcla en agitación de 2,5 g (9,8 mmol) de I-21 en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añaden 3,3 g (15 mmol) de m-CPBA al 77 %. La mezcla se agita durante 12 h, a continuación se añade  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  saturado seguido de agua,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado. Las fases se separan y el lavado acuoso se extrae dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos combinados se lavan con solución salina saturada, se secan ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se concentran y se purifican por cromatografía sobre sílice (0-8 % de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para proporcionar 1,8 g (6,6 mmol) de 3-bencil-6-(hidroximetil)-6-metil-7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (I-25) en forma de un sólido de color blanco.

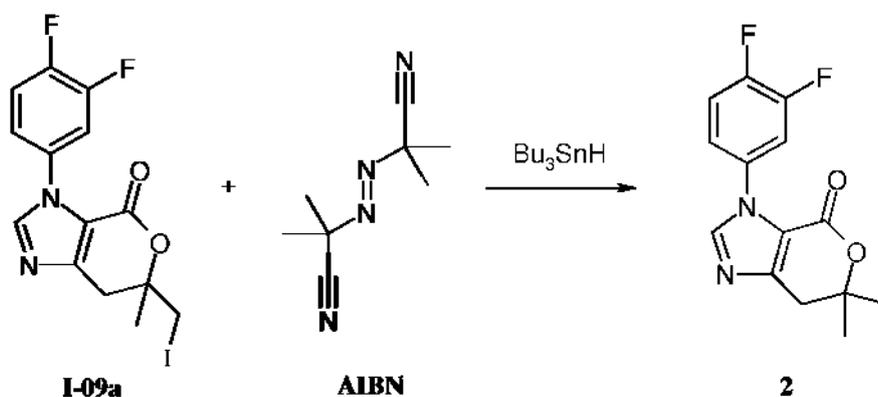
Una mezcla de 1,8 g (6,6 mmol) de I-25 y 0,2 g de Pd al 10 %/C en 50 ml de EtOH y 25 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se agita en una atmósfera de  $\text{H}_2$  durante 12 h. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y se concentra para proporcionar 0,97 g de I-26 en forma de un polvo de color blanco.

Ejemplo 1: Síntesis de N-[[3-(3,4-difluorofenil)-6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-6-il]metil]carbamato de terc-butilo (1).



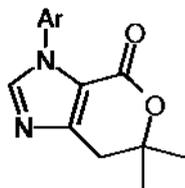
5 A 0,31 g (0,76 mmol) de I-09a en 5 ml de DMF se añaden 74 mg (1,1 mmol) de NaN<sub>3</sub>. La mezcla se calienta a 100 °C durante 17 h, se diluye con 150 ml de EtOAc, se lava con 2 x 20 ml de H<sub>2</sub>O y una vez con 20 ml de solución salina saturada. El extracto se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. La cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc/heptanos) proporciona 112 mg de I-27 que se disuelve en THF. Se añaden trietilfosfina (1 M en THF; 0,42 ml; 0,42 mmol) y 103 mg (0,42 mmol) de BOC-ON y la mezcla se agita durante 1 h. La mezcla se diluye con 50 ml de EtOAc y se lava con 2 x 20 ml de H<sub>2</sub>O y 1 x 20 ml de solución salina saturada, y a continuación se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. TLC preparativa (100 % de EtOAc) proporciona 58 mg de 1.

15 Ejemplo 2: Síntesis de 3-(3,4-difluorofenil)-6,6-dimetil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (2)



A una solución de 0,41 g (1,0 mmol) de I-09a en benceno se añaden 16 mg (0,1 mmol) de AIBN y 0,36 g (0,12 mmol) de Bu<sub>3</sub>SnH. La solución se calienta a reflujo durante 1,5 h en una atmósfera de Ar y a continuación se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se concentra y se purifica por cromatografía ultrarrápida (0-100 % de EtOAc/heptanos) para dar 0,22 g de 2 en forma de un sólido de color blanco.

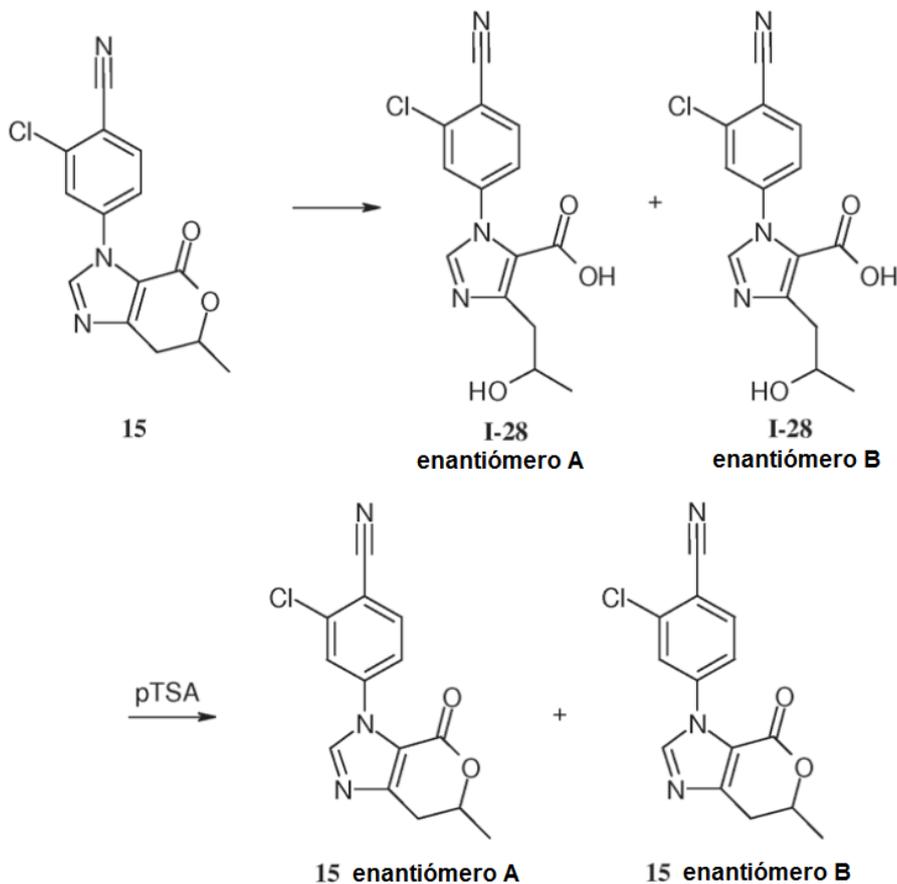
5 Los siguientes compuestos se preparan a partir de los yoduros I-09e a I-09n apropiados de la misma manera que 2.



**3 - 14**

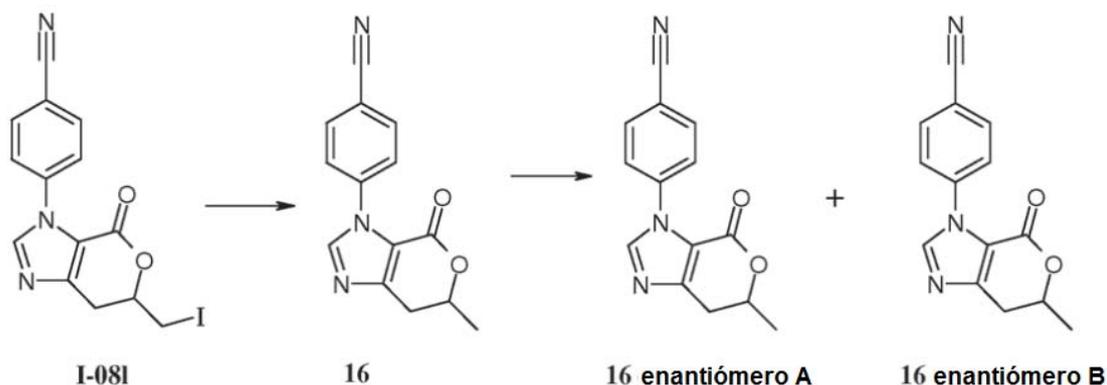
- 10 3 a partir de I-09b: Ar = 4-cianofenilo  
 4 a partir de I-09c: Ar = 3,4-diclorofenilo  
 5 a partir de I-09d: Ar = 1-metil-3,4-dihidroquinolin-2-ona-6-ilo  
 6 a partir de I-09e: Ar = 3-cloro-4-cianofenilo  
 7 a partir de I-09f: Ar = 2-cloro-3-fluorofenilo  
 8 a partir de I-09g: Ar = 2-fluoro-3-clorofenilo  
 15 9 a partir de I-09 h: Ar = 4-clorofenilo  
 10 a partir de I-09i: Ar = 3-fluoro-4-cianofenilo  
 11 a partir de I-09j: Ar = 3-metil-4-cianofenilo  
 12 a partir de I-09m: Ar = 3-ciano-4-clorofenilo  
 20 13 a partir de I-09n: Ar = 2-metil-4-cianofenilo  
 14 a partir de I-09o: Ar = 4-fluorofenilo

Ejemplo 2: Síntesis de 2-cloro-4-[6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il]benzonitrilo (enantiómeros A y B de 15).



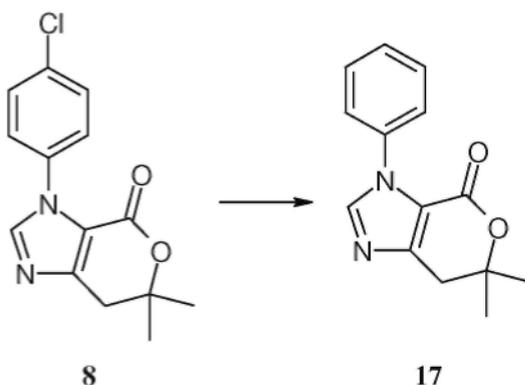
La mezcla racémica de 15 se preparaba partir de I-10e de la misma manera que 2. La cromatografía quiral de 180 mg (ChiralPak IA, 30 (1:1:1 MeOH/EtOH/iPA + 1 % de Et<sub>2</sub>NH):CO<sub>2</sub>, 105 ml/min, 100 bar, 35 °C) suministra el enantiómero a de I-28 y el enantiómero B de I-28. Cada alcohol se combina por separado con una cantidad catalítica de pTSA en 2 ml de tolueno a 120 °C durante 16 h. Cada mezcla se diluye con 50 ml de EtOAc, se lava con 2 x 20 ml de H<sub>2</sub>O y una vez con 20 ml de solución salina saturada, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. Cada una se purifica por TLC preparativa (100 % de EtOAc) para proporcionar 40 mg del enantiómero A de 15 y 38 mg del enantiómero B de 15.

Ejemplo 3: Síntesis de 4-[6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il]benzonitrilo (enantiómeros A y D de 16).



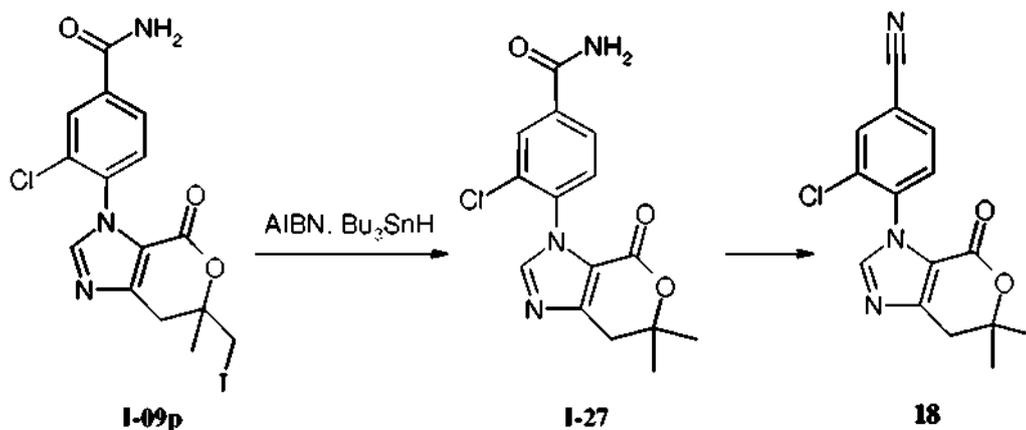
La mezcla racémica 16 se prepara a partir de I-10b de la misma manera que 2. La cromatografía quiral de 58 mg (ChiralPak AD, 55 (MeOH + 1 % de iPrNH<sub>2</sub>):CO<sub>2</sub>, 80 ml/min, 100 bar, 25 °C) suministra 28 mg del enantiómero A 16 y 23 mg del enantiómero B 16.

Ejemplo 4: Síntesis de 6,6-dimetil-3-fenil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (17)



Una mezcla de 8 (0,10 g; 0,36 mmol) y Pd/C (0,1 g) en EtOAc (50 ml) se agita a 50 °C en atmósfera de H<sub>2</sub> (50 psi (344,6 kPa)) durante 2 días. La mezcla se filtra y se concentra hasta 41 mg de 17 en forma de un polvo de color blanco.

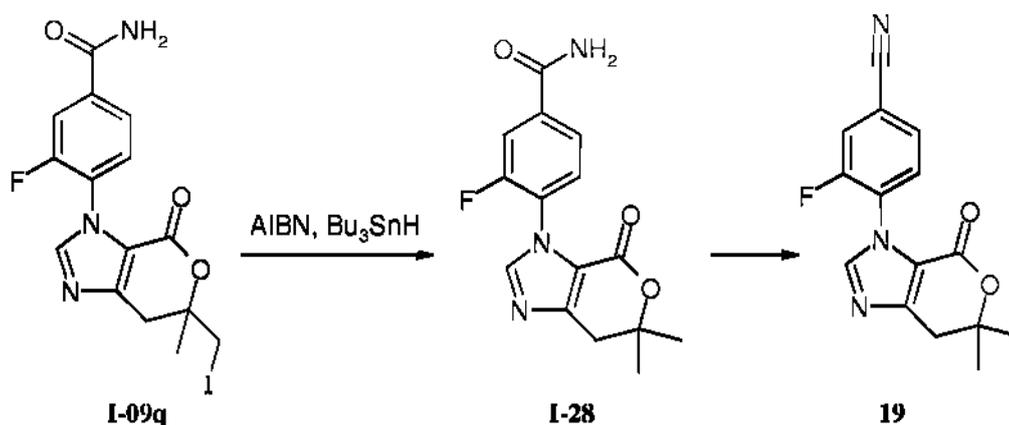
Ejemplo 5: Síntesis de 3-cloro-4-{6,6-dimetil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il}benzonitrilo (18).



El compuesto I-29 se preparaba partir del yoduro I-09p de la misma manera que 2.

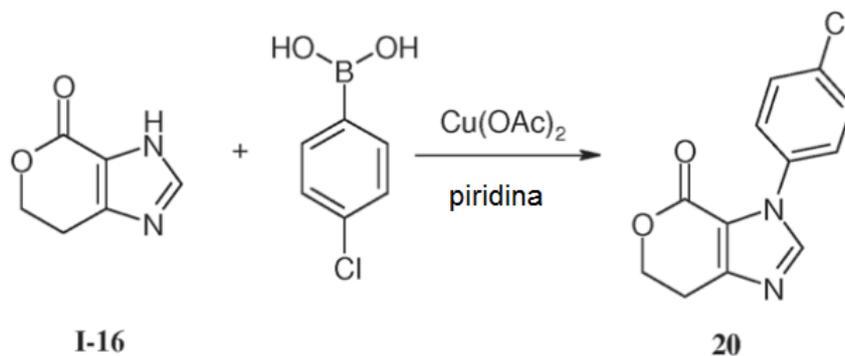
- 5 A 0,11 g (0,34 mmol) de I-29 en 6 ml de dioxano seco se añaden 0,54 ml (6,4 mmol) de piridina y 0,48 ml (0,34 mmol) de anhídrido trifluoracético. La mezcla se agita durante 2 h y a continuación se diluye con 50 ml de EtOAc y se lava con 20 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, dos veces en cada ocasión con 20 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y una vez con 20 ml de solución salina saturada. La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra. TLC preparativa (100 % de EtOAc) proporciona 55 mg de 18.

10



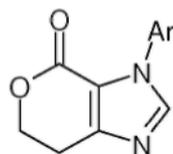
19 se preparaba partir de I-09q de la misma manera que 18.

- 15 Ejemplo 6: Síntesis de 3-(4-clorofenil)-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (20)



Una mezcla de 30 mg (0,22 mmol) de I-16, 51 mg (0,33 mmol) de ácido 4-clorofenilborónico, 63 mg (0,35 mmol) de Cu(OAc)<sub>2</sub>, 0,07 ml (0,9 mmol) de piridina en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se agita durante 12 h. La mezcla se filtra a través de un lecho corto de gel de sílice y a continuación se concentra y se purifica por TLC preparativa (4 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 7 mg (0,03 mmol) de 20 en forma de un sólido de color blanco así como 3 mg de 1-(4-clorofenil)-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona.

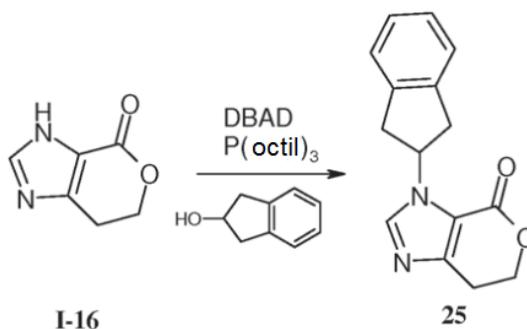
Los compuestos 21 - 24 se preparan a partir de I-16 y los ácidos borónicos apropiados de la misma manera que 20.



21 - 24

- 10 21 a partir de ácido 4-cianofenilborónico  
 22 a partir de ácido 3-cloro-4-cianofenilborónico  
 23 a partir de ácido 3,4-diclorofenilborónico  
 24 a partir de ácido 3,4-difluorofenilborónico

15 Ejemplo 7: Síntesis de 3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (25).



20 A una mezcla de 50 mg (0,36 mmol) de I-16, 0,17 g (0,47 mmol) de trioctilfosfina, 50 mg (0,37 mmol) de indan-2-ol en 5 ml de THF a 0 °C, se añaden 110 mg (0,47 mmol) de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (DBAD) durante 5 min. Después de agitar durante 12 h, la mezcla se concentra y se purifica por HPLC preparativa en fase inversa (5-95 % de MeCN en agua) para proporcionar 57 mg (0,22 mmol) de 25 en forma de un sólido de color blanco.

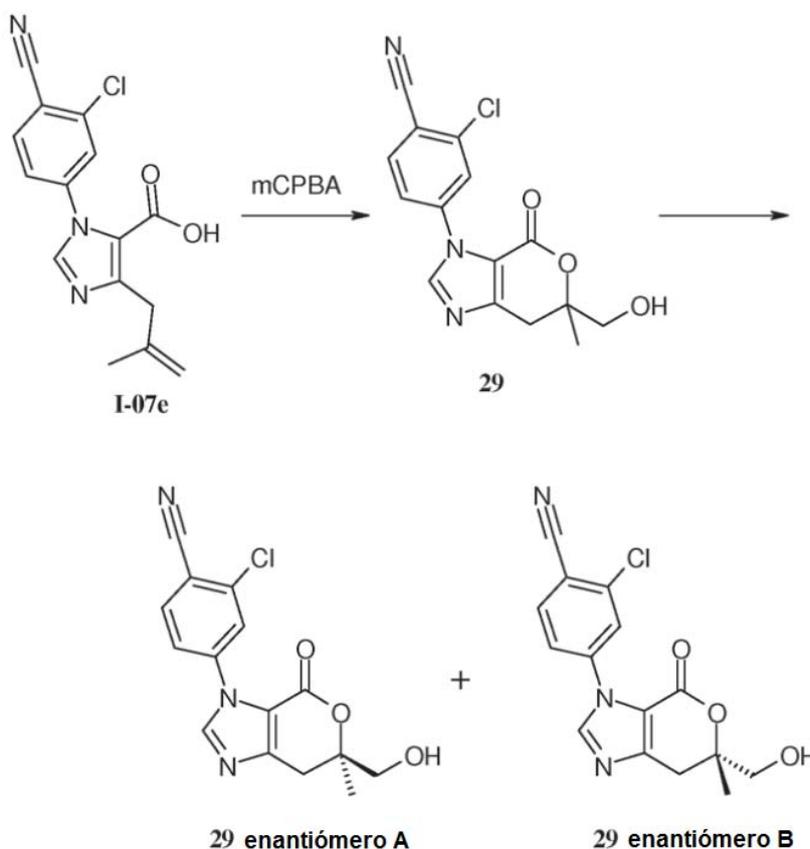
25 Los siguientes compuestos se preparan a partir del alcohol apropiado y el imidazol apropiado de la misma manera que 25.

3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6,6-dimetil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (26) a partir de indan-2-ol y I-24.

30 3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-6-(hidroximetil)-6-metil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (27) a partir de indan-2-ol y I-26.

*trans*-4-(6,6-Dimetil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il)-ciclohexanocarbonitrilo (28) a partir de *cis*-4-hidroxiciclohexanocarbonitrilo y I-24.

35 Ejemplo 8: Síntesis de 2-cloro-4-[(6R)-6-(hidroximetil)-6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il]benzonitrilo (enantiómero A de 29) y 2-cloro-4-[(6S)-6-(hidroximetil)-6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il]benzonitrilo (enantiómero B de 29)



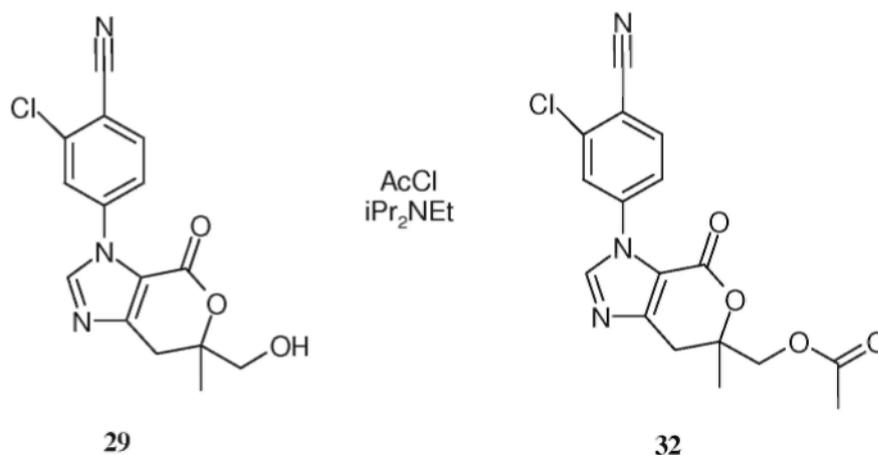
Una mezcla de 0,50 g (1,7 mmol) de I-07e y 0,56 g (2,5 mmol) de m-CPBA (ácido m-cloroperoxibenzoico) al 77 % en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se agita durante 16 h. Se añaden EtOAc (200 ml) y 20 ml de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  al 10 %. La mezcla se lava dos veces con 50 ml de  $\text{NaHCO}_3$  y los lavados se extraen con 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos se combinan, se secan con  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran para dar 507 mg del racémico 29 en forma de un sólido de color amarillo pálido. La cromatografía quiral de 507 mg (LUX 5u Celulosa 4, 28 % de EtOH:CO<sub>2</sub>, 80 g/min, 120 bar, 40 °C) suministra 238 mg del enantiómero A de 29 y 230 mg del enantiómero B de 29. La estequiometría absoluta de los compuestos 29 A y 29 B se determinó por determinación estructural de cristalografía de rayos X de cristal individual de alta resolución y examen cuidadoso del parámetro de Flack en las estructuras refinadas (H.D. Flack y G. Bernardinelli, 2008, Chirality, 20, 681-690).

Los siguientes compuestos se preparan a partir de las olefinas I-07c y n apropiadas de la misma manera que los enantiómeros A y B de 29.

3-(3,4-diclorofenil)-6-(hidroximetil)-6-metil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (enantiómeros A y B de 30) a partir de I-07c (RegisPack, 25 % de (EtOH + 1 % de  $i\text{PrNH}_2$ ):CO<sub>2</sub>, 80 ml/min, 100 bar, 25 °C).

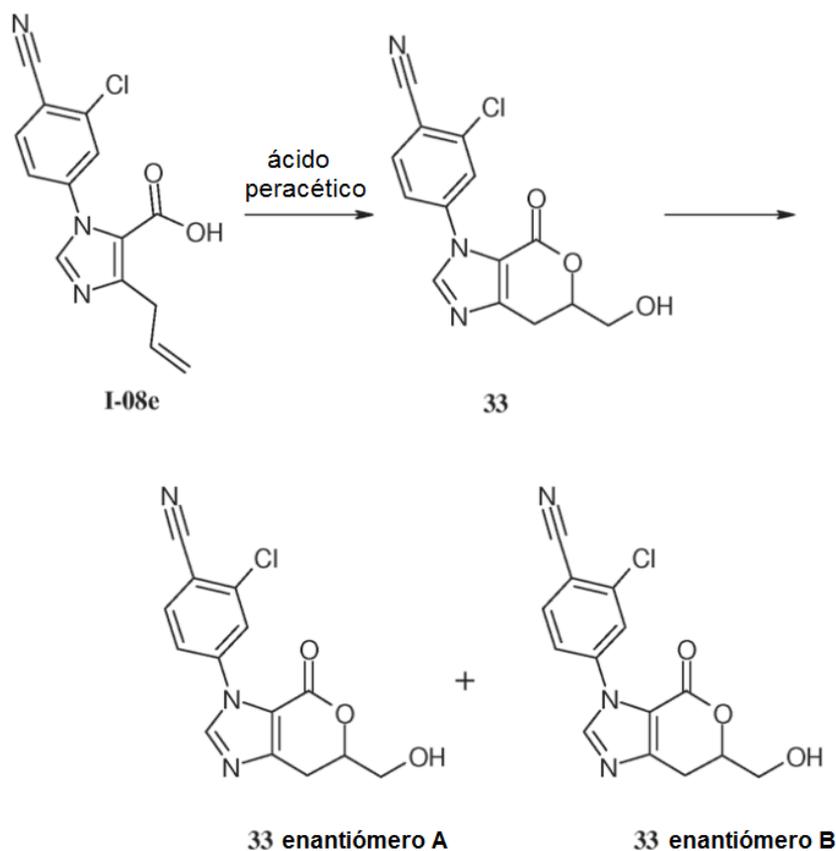
4-[6-(hidroximetil)-6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il]-3-metilbenzonitrilo (enantiómeros A y B de 31) a partir de I-07n (LUX 5u Celulosa 4, 25 % de EtOH:CO<sub>2</sub>, 90 g/min, 120 bar, 40 °C).

Ejemplo 8a: Síntesis de acetato de [3-(3-cloro-4-cianofenil)-6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-6-il]metilo (32).



5 A 50 mg (0,16 mmol) del racémico 29 en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 4 °C se añaden 0,18 ml (0,18 mmol) de AcCl 1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seguido de 0,04 ml (0,2 mmol) de iPr<sub>2</sub>NEt. Después de agitar durante 16 h se añade una cantidad adicional de 0,18 ml (0,18 mmol) de solución 1 M de AcCl y la mezcla se agita durante 72 h. Se añade EtOAc (50 ml), y la mezcla se lava con 20 ml de NH<sub>4</sub>Cl saturado, dos veces con 20 ml de agua, y una vez con 20 ml de solución salina saturada. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra, y se purifica por TLC preparativa (100 % de EtOAc) para dar 43 mg (0,12 mmol) de 32.

10 Ejemplo 9: Síntesis de 2-cloro-4-[6-(hidroximetil)-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il]benzonitrilo (enantiómeros A y B de 33).



15 A 0,25 g (0,87 mmol) de I-8e en 4 ml de acetona se añaden 1,1 ml de ácido peracético al 32 % (5,2 mmol). La mezcla se calienta a 50 °C durante 24 h, y a continuación se concentra y se purifica por cromatografía sobre sílice (0-10 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 110 mg (0,37 mmol) del racémico 33. La cromatografía quiral de 103 mg (LUX 5u Celulosa 4, 35 % de (Me-OH/EtOH/iPA 1:1:1):CO<sub>2</sub>, 80 g/min, 120 bar, 35 °C) seguido de TLC preparativa

(5 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) suministra 48 mg (0,16 mmol) del enantiómero A de 33 y 33 mg (0,11 mmol) del enantiómero B de 33.

5 Los siguientes compuestos se preparan a partir de la olefina I-07 o I-08 apropiada de la misma manera que los enantiómeros A y B de 33.

3-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-6-metil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (enantiómeros A y B de 34) a partir de I-07g. (RegisPack, 20 % de (MeOH/EtOH/iPA 1:1:1):CO<sub>2</sub>, 135 ml/min, 120 bar, 35 °C)

10 3-(3-cloro-2-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-6-metil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (enantiómeros A y B de 35) a partir de I-07f. (ChiralPak IA, 25 % de (MeOH/EtOH/iPA 1:1:1):CO<sub>2</sub>, 120 g/min, 120 bar, 35 °C)

3-(4-clorofenil)-6-(hidroximetil)-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (36) a partir de I-8h sin resolución quiral.

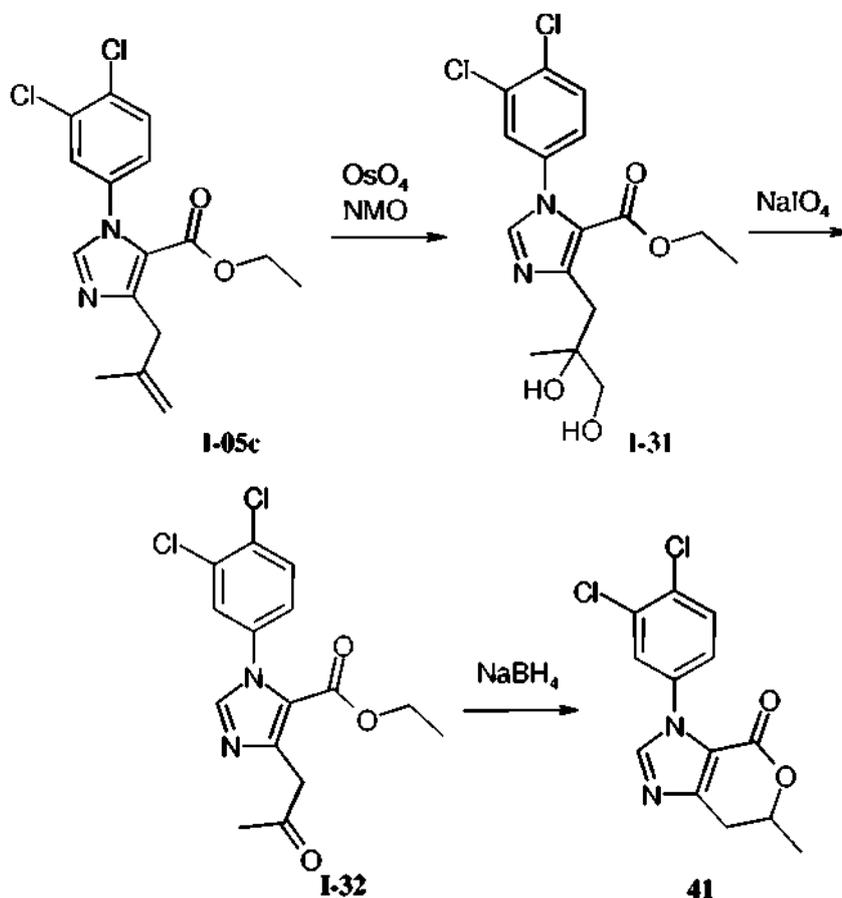
15 4-[6-(hidroximetil)-6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il]benzocitrilo (37) a partir de I-07b sin resolución quiral.

20 3-(4-clorofenil)-6-(hidroximetil)-6-metil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (enantiómeros A y B de 38) a partir de I-07 h. (LUX 5u Celulosa 4, 20 % de (MeOH/EtOH/iPA 1:1:1 + 1 % de Et<sub>2</sub>NH):CO<sub>2</sub>, 80 ml/min, 120 bar, 40 °C)

4-[6-(hidroximetil)-6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il]-2-metilbenzocitrilo (enantiómeros A y B de 39) a partir de I-07j. (LUX 5u Celulosa 4, 25 % de (MeOH/EtOH/iPA 1:1:1):CO<sub>2</sub>, 80 g/min, 120 bar, 35 °C)

25 6-[6-(hidroximetil)-6-metil-4-oxo-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona (enantiómeros A y B de 40) a partir de I-07d. (Lux Amilosa-2, 25 % de (MeO/iPA 75:25):CO<sub>2</sub>, 90 g/min, 120 bar, 40 °C)

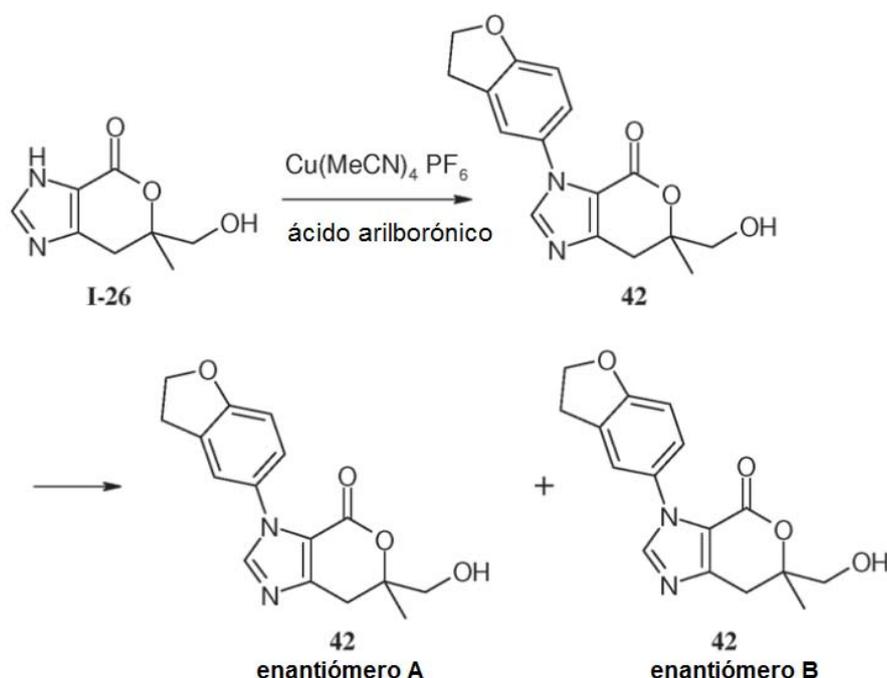
30 Ejemplo 10: Síntesis de 3-(3,4-diclorofenil)-6-metil-3H,4H,6H,7H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (41).



5 A una mezcla de 0,52 g (1,5 mmol) de I-05c en 4 ml de 50 % de acetona y agua se añaden 2,5 g (0,24 mmol) de OsO<sub>4</sub> al 2,5 % en t-butanol, y 0,27 g (2,3 mmol) de N-óxido de 4-metilmorfolina (NMO). Después de 2 h, se añade tiosulfato sódico saturado, la mezcla se concentra y a continuación se suspende en agua y se extrae con EtOAc (50 ml x 3). La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra, y se purifica por cromatografía sobre sílice (0-10 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 0,41 g (1,1 mmol) de éster de etilo del ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2,3-

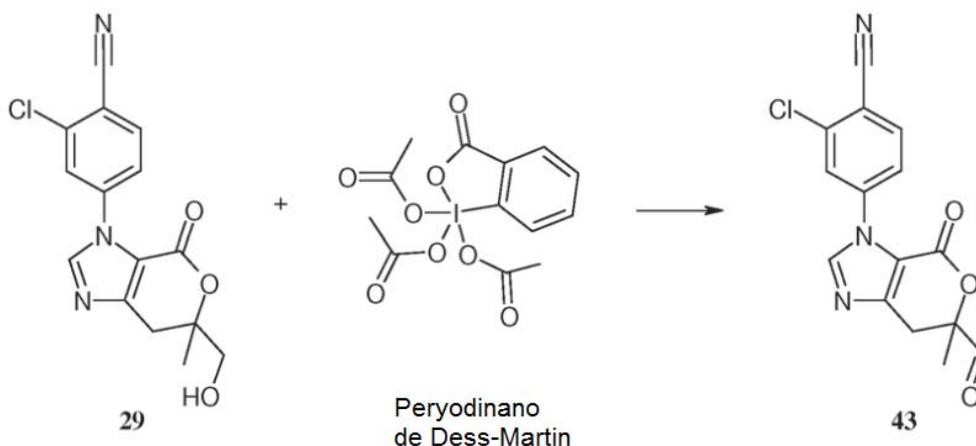
10 A 0,37 g (1,0 mmol) de I-31 en 10 ml de THF/agua 1:1 se añaden 0,32 g (1,5 mmol) de NaIO<sub>4</sub>. Después de agitar durante 2 h, se añaden 50 ml de EtOAc. La mezcla se lava con dos veces con 20 ml de agua y una vez con 20 ml de solución salina saturada. La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra para proporcionar 0,33 g (0,96 mmol) de éster de etilo del ácido 3-(3,4-dicloro-fenil)-5-(2-oxo-propil)-3H-imidazol-4-carboxílico (I-32) que se agita en 5 ml de THF. Se añade NaBH<sub>4</sub> (73 mg, 1,9 mmol). Después de agitar durante 3,5 h, se añaden 50 ml de EtOAc. La mezcla se lava con 20 ml de NH<sub>4</sub>Cl saturado, dos veces con 20 ml de agua y una vez con 20 ml de solución salina saturada. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía sobre sílice (0-100 % de EtOAc en heptanos) para dar 0,10 g (0,34 mmol) de 41.

Ejemplo 11: Síntesis de 3-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-6-hidroximetil-6-metil-6,7-dihidro-3H-pirano[3,4-d]imidazol-4-ona (42 enantiómeros A y B).



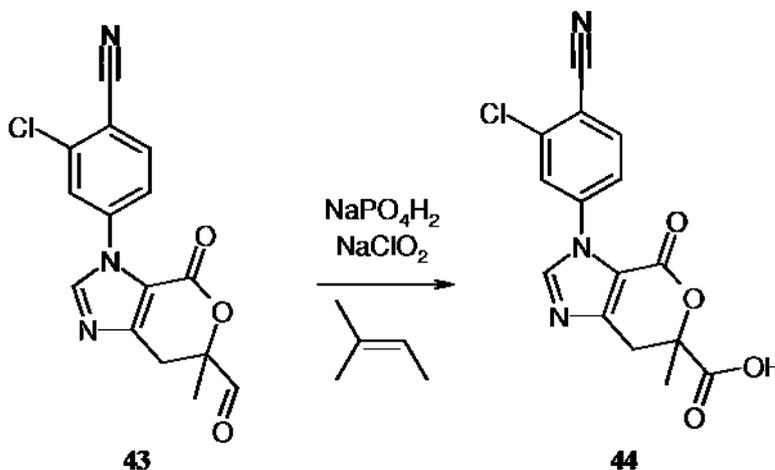
20 Una mezcla de 0,15 g (0,82 mmol) de I-26, 0,15 g (0,91 mmol) de ácido 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilborónico 92 mg (0,25 mmol) de Cu(MeCN)<sub>4</sub> PF<sub>6</sub> en 6 ml de MeOH se agita vigorosamente durante 12 h. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas, se concentra y se purifica a través de cromatografía en columna (0-7 % de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 60 mg (0,20 mmol) de 42. La cromatografía quiral (LUX 5u Celulosa 3 Prep, 10 % de (MeOH/EtOH 1:1):CO<sub>2</sub>, 88 g/min, 120 bar, 40 °C) suministra 30 mg (0,10 mmol) de cada uno del enantiómero A de 42 y el enantiómero B de 42.

30 Ejemplo 12: Síntesis de 2-cloro-4-(6-formil-6-metil-4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d]imidazol-3-il)-benzoniitrilo (43).



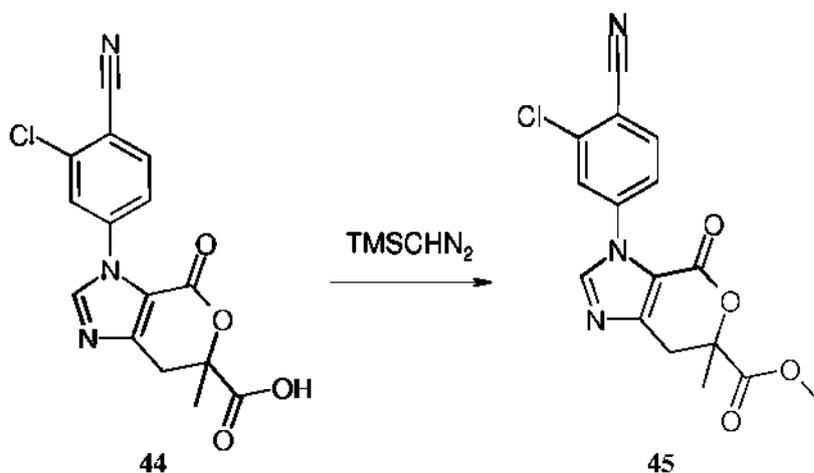
5 A una mezcla en agitación de 0,50 g (1,6 mmol) de 29 en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añaden 0,73 g (1,7 mmol) de peryodinano de Dess-Martin. Después de que mezcla de reacción se agite durante 2 h, se añade una mezcla de  $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (saturada acuosa 1:1). La fase orgánica se seca, se filtra, y se concentra para proporcionar 0,30 g (0,95 mmol) de 43.

10 Ejemplo 13: Síntesis de ácido 3-(3-cloro-4-ciano-fenil)-6-metil-4-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-pirano[3,4-d]imidazol-6-carboxílico (44).



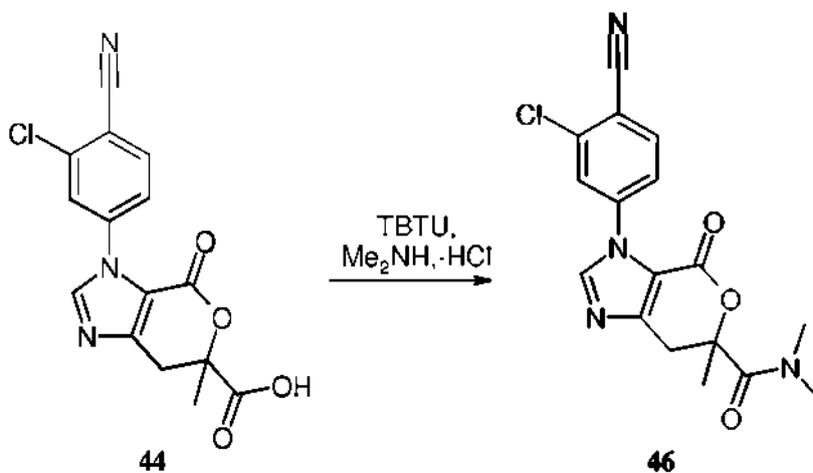
15 A 50 mg (0,16 mmol) de 43 en cada uno de t-BuOH y  $\text{H}_2\text{O}$  se añaden 0,84 ml (7,9 mmol) de 2-metil-but-2-eno, 71 mg (0,79 mmol) de  $\text{NaClO}_2$  y 76 mg (0,63 mmol) de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . La mezcla se agita durante 1 h, y a continuación se añaden 20 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado. La mezcla se extrae tres veces con 20 ml de EtOAc, y el extracto se seca con  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra para proporcionar 46 mg (0,14 mmol) de 44.

20 Ejemplo 14: Síntesis de éster de metilo del ácido 3-(3-cloro-4-ciano-fenil)-6-metil-4-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-pirano[3,4-d]imidazol-6-carboxílico (45).



5 A 50 mg (0,15 mmol) de 44 en 2 ml de una mezcla 1:1 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  se añaden 0,07 ml (0,14 mmol) de trimetilsilil diazometano 2 M en hexanos. Después de agitar durante 1 h se añaden otros 0,07 ml (0,14 mmol) de trimetilsilil diazometano 2 M. La mezcla se agita durante 1 h, se concentra, se disuelve en 50 ml de EtOAc, y se lava dos veces con 20 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y una vez con 20 ml de solución salina saturada. La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra para dar 21 mg (0,06 mmol) de 45.

10 Ejemplo 15: Síntesis de dimetilamida del ácido 3-(3-cloro-4-ciano-fenil)-6-metil-4-oxo-3,4,6,7-tetrahidro-pirano[3,4-d]imidazol-6-carboxílico (46).



15 A 50 mg (0,15 mmol) de 44 en 2 ml de DMF se añaden 58 mg (0,18 mmol) de TBTU, 15 mg (0,18 mmol) de clorhidrato de dimetilamina y 0,03 ml (0,2 mmol) de  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ . La mezcla se agita durante 48 h, se diluye con 50 ml de EtOAc, y se lava dos veces con 20 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y una vez con 20 ml de solución salina saturada. La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, se concentra, y se purifica dos veces por TLC preparativa (100 % de EtOAc) para dar 22 mg (0,06 mmol) de 46.

20 Los datos de LCMS se miden usando los métodos que se exponen en la Tabla 2. Los datos para los compuestos de la Tabla 1 se muestran en la Tabla 3. Los compuestos que se separaron en sus enantiómeros se muestran mediante entradas separadas para el enantiómero A y el enantiómero B.

ES 2 684 050 T3

Tabla 2: Métodos de LC/MS

Método	Fase móvil A	Fase móvil B	Gradiente	Flujo (ml/min)	Columna
A	95 % de agua 5 % de MeCN + 0,05 % de ácido fórmico	MeCN + 0,05 % de ácido fórmico	90 % de A a 100 % de B en 1,19 min, mantener en un 100 % de B hasta 1,70 min.	0,8	BEH 2,1 x 50 mm C18, diámetro de partícula de 1,7 µm
B	95 % de agua 5 % de MeCN + 0,05 % de ácido fórmico	MeCN + 0,05 % de ácido fórmico	90 % de A a 100 % de B en 4,45 min, mantener en un 100 % de B hasta 4,58 min.	0,8	BEH 2,1 x 50 mm C18, diámetro de partícula de 1,7 µm

Tabla 3: Datos de LC/MS

Compuesto n.º	(M + H) <sup>+</sup>	Método de HPLC	Tiempo de retención de HPLC (min)
1	394,2	A	0,98
2	279,1	A	0,76
3	267,9	A	0,64
4	311,0	A	1,1
5	326,2	A	0,61
6	302,1	B	1,3
7	295,1	A	0,87
8	295,1	A	0,83
9	277,0	A	0,74
10	286,1	A	0,67
11	282,3	A	0,67
12	301,9	A	0,76
13	281,9	A	0,7
14	261,4	A	0,67
15 A	287,9	A	0,68
15 B	287,9	A	0,68
16 A	253,9	A	0,58
16 B	253,9	A	0,58
17	243,1	A	0,69
18	302,1	A	0,68
19	286,1	A	0,64
20	249,0	A	0,65
21	240,0	A	0,53
22	273,9	A	0,61
23	282,9	A	0,75
24	251,1	A	0,65
25	254,8	A	0,70
26	283,1	A	0,8
27	299,1	A	0,65
28	274,0	A	0,62
29 A	318,1	A	0,58

Compuesto n.º	(M + H) <sup>+</sup>	Método de HPLC	Tiempo de retención de HPLC (min)
29 B	317,9	A	0,54
30 A	326,9	A	0,69
30 B	326,9	A	0,68
31 A	297,9	A	0,53
31 B	297,9	A	0,53
32	360,1	A	0,73
33 A	304,4	A	0,53
33 B	304,4	A	0,53
34 A	311,0	A	0,61
34 B	310,6	A	0,61
35 A	311,0	A	0,65
35 B	311,0	A	0,65
36	279,1	A	0,58
37	284,2	A	0,49
38 A	293,4	A	0,63
38 B	293,5	A	0,63
39 A	298,1	A	0,55
39 B	298,1	A	0,55
40 A	342,0	B	1,32
40 B	342,0	B	1,32
41	297,0	A	0,80
42 A	301,0	A	0,56
42 B	301,0	A	0,56
43	348 (M + MeOH) <sup>+</sup>	A	0,64
44	332,0	A	0,66
45	346,1	A	0,75
46	359,0	A	0,70

#### Evaluación de la actividad biológica

##### Preparación de mitocondrias adrenales de cinomolgo.

5 Los ensayos de inhibición de la aldosterona sintasa y la cortisol sintasa emplean mitocondrias de glándula adrenal de cinomolgo como fuente de aldosterona sintasa (CYP11B2) y cortisol sintasa (CYP11B1). Las mitocondrias se preparan a partir de glándulas adrenales de mono cinomolgo congeladas de acuerdo con el Método A descrito por J.D. McGarry *et al.* (Biochem. J., 1983, 214, 21-28), con una resuspensión final en el tampón AT que se describe en R. Yamaguchi *et al.* (Cell Death and Differentiation, 2007, 14, 616-624), congeladas en forma de alícuotas en nitrógeno líquido y almacenadas a -80 °C hasta su uso. Una unidad de actividad de CYP11B2 y CYP11B1 en estas preparaciones se define como la cantidad de enzima que genera 1 pmol de producto en una hora en las condiciones descritas.

##### Inhibición de la aldosterona sintasa

15 Los compuestos de la invención se pueden evaluar para la inhibición de la aldosterona sintasa mediante el siguiente ensayo: los ensayos se llevan a cabo en un formato de 96 pocillos en un volumen final de 60 µl/pocillo, conteniendo fosfato de potasio 100 mM, pH 7,4, 1 % (v/v) de DMSO, y además, corticosterona 2 µM y 50 unidades de actividad de CYP11B2. Las reacciones se inician mediante la adición de NADPH a 1 mM y se permite que transcurran durante

20

90 minutos a 37 °C. Las reacciones se terminan mediante la adición de 60 µl de MeCN que contiene un patrón interno para espectrometría de masas. A continuación se transfieren cien microlitros a una placa de filtro de vidrio y se centrifugan a 570 x g durante 5 minutos y se recoge el filtrado. La aldosterona producto de la reacción se cuantifica mediante espectrometría de masas. Para determinar el valor del blanco del ensayo (0 % de actividad), se omite NADPH de algunas reacciones.

La inhibición dependiente de dosis se cuantifica mediante la inclusión del compuesto a diversas concentraciones. La actividad máxima (100 %) se define mediante reacciones que contienen NADPH, pero sin compuesto. Las actividades para cada concentración se expresan como el porcentaje de la actividad máxima (eje y) y se representan frente a la concentración del compuesto (eje x) y se determina la concentración correspondiente a un 50 % actividad (Cl<sub>50</sub>) usando el programa de ajuste de curvas XLFit usando un modelo logístico de 4 parámetros.

Inhibición de la síntesis de cortisol

Los ensayos se llevan a cabo como para la aldosterona sintasa excepto por el uso de 150 unidades de CYP11B1, 11-desoxicortisol como sustrato y la medida de cortisol como producto.

Inhibición de CYP17A1

Los compuestos de la invención también se pueden evaluar para la inhibición de CYP17A1 a través del siguiente ensayo:

los ensayos se llevan a cabo en un formato de 96 pocillos en un volumen final de 40 µl/pocillo conteniendo fosfato de potasio 100 mM, pH 7,4, 1 % (v/v) de DMSO, y además, progesterona 150 nM y 0,025 mg/ml de rhCYP17A1 (adquirida en Cypex). Las reacciones se inician mediante la adición de NADPH a 1 mM y se permite que transcurran durante 15 minutos a 37 °C. Las reacciones se terminan mediante la adición de 40 µl de MeCN que contiene un patrón interno para espectrometría de masas. Las placas se centrifugan a 3000 rpm durante 5 minutos y la 17-α-hidroxiprogesterona producto de la reacción se cuantifica mediante espectrometría de masas. Para determinar el valor del blanco del ensayo (0 % de actividad), se omite NADPH de algunas reacciones.

La inhibición dependiente de dosis se cuantifica mediante la inclusión del compuesto a diversas concentraciones. La actividad máxima (100 %) se define mediante reacciones que contienen NADPH, pero sin compuesto. Las actividades para cada concentración se expresan como el porcentaje de la actividad máxima (eje y) y se representan frente a la concentración del compuesto (eje x) y se determina la concentración correspondiente a un 50 % actividad (Cl<sub>50</sub>) usando un modelo logístico de 4 parámetros.

Inhibición de CYP19A1

Los compuestos de la presente invención también se evalúan para la inhibición de CYP19A1 (Kragie, L. *et al.*, 2002, Endocrine Research, 28 (3), 129-140).

Los compuestos representativos de la presente invención se sometieron a ensayo para su actividad en los ensayos anteriores. Los compuestos preferentes tienen un valor de Cl<sub>50</sub> < 1.000 nM y los compuestos más preferentes tienen un valor de Cl<sub>50</sub> < 100 nM en el ensayo de inhibición de la aldosterona sintasa. Los compuestos preferentes tienen al menos 100 veces de selectividad por la inhibición de aldosterona sintasa con respecto a la inhibición de cortisol sintasa (CYP11B1) y al menos 500 veces con respecto a CYP17A1 y CYP19A1. Al igual que para los ejemplos, los datos para los compuestos representativos de la Tabla 1 se muestran en la Tabla 4. Los datos de los enantiómeros individuales se indican mediante entradas separadas para los enantiómeros A y B.

Tabla 4: Datos biológicos

Compuesto n.º	Cl <sub>50</sub> de inhibición de aldosterona (nM)	Cl <sub>50</sub> de inhibición de cortisol (µM)	Cl <sub>50</sub> de CYP17A1 (µM)	Cl <sub>50</sub> de CYP19A1 (µM)
1	55	2,3		
2	91	3,4	> 20	> 20
3	35	8,7	> 20	> 20
4	8,4	1,2		
5	110	40	> 20	> 20
6	5,3	2,5	> 20	> 20
7	50	6,8		
8	35	5,3	> 20	> 20

ES 2 684 050 T3

Compuesto n.º	Cl <sub>50</sub> de inhibición de aldosterona (nM)	Cl <sub>50</sub> de inhibición de cortisol (µM)	Cl <sub>50</sub> de CYP17A1 (µM)	Cl <sub>50</sub> de CYP19A1 (µM)
9	32	2,4	> 20	> 20
10	43	4,2	> 20	> 20
11	4,9	0,59	> 20	> 20
12	290	24		
13	6,3	2,2	> 20	> 20
14	130	13		
15A	7,5	3,4		
15B	12	6,4		
16A	100	26	> 20	> 20
16B	160	35	> 20	> 20
17	390	61		
18	17	4,1	> 20	> 20
19	46	7,1	> 20	> 20
20	470	65		
21	420	82		
22	25	18		
23	14	10		
24	440	20		
25	500	> 30		
26	64	25		
27	220	> 30		
28	75	16	> 20	> 20
29A	16	4,7	> 20	> 20
29B	48	23	> 20	> 20
30A	28	9,0	> 20	> 20
30B	31	5,2	> 20	> 20
31A	23	3,6	> 20	> 20
31B	210	24	> 20	> 20
32	36	6,5		
33A	89	45	> 20	> 20
33B	27	14	> 20	> 20
34A	870	> 30		
34B	120	19	> 20	> 20
35A	70	24	15	> 20
35B	620	> 30		
36	540	> 100		
37	210	34		
38A	120	19		
38B	390	36		

Compuesto n.º	Cl <sub>50</sub> de inhibición de aldosterona (nM)	Cl <sub>50</sub> de inhibición de cortisol (µM)	Cl <sub>50</sub> de CYP17A1 (µM)	Cl <sub>50</sub> de CYP19A1 (µM)
39A	11	1,4	> 20	> 20
39B	13	8,6	> 20	> 20
40A	160	> 30		
40B	460	> 30		
41	8,6	6,0		
42A	210	> 30		
42B	76	> 30	> 20	> 20
43	540	> 30	> 20	> 20
44	670	> 30	> 20	> 20
45	28	1,1		
46	89	13		

#### MÉTODO DE USO TERAPÉUTICO

De acuerdo con la invención, se proporcionan nuevos métodos de uso de los compuestos de fórmula (I). Los compuestos que se desvelan en el presente documento inhiben de forma eficaz la aldosterona sintasa. La inhibición de la aldosterona sintasa es un medio atractivo para prevenir y tratar una diversidad de enfermedades o afecciones que se pueden aliviar mediante la disminución de los niveles de aldosterona. De ese modo, los compuestos son útiles para el tratamiento de las enfermedades y afecciones que se describen en la sección de Antecedentes, incluyendo las siguientes afecciones y enfermedades:

Enfermedad renal diabética incluyendo nefropatía diabética;

Enfermedad renal no diabética incluyendo glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, nefropatía por IgA, síndrome nefrítico y glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS);

Enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, síndrome de Conn, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, disfunción ventricular izquierda, rigidez ventricular izquierda y fibrosis, anomalías de llenado ventricular izquierdo, rigidez arterial, aterosclerosis y morbilidad asociadas a hiperaldosteronismo primario o secundario;

Hiperplasia adrenal e hiperaldosteronismo primario y secundario.

Estos trastornos se han caracterizado bien en el ser humano, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y se pueden tratar mediante composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Por lo tanto, un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones que se describen en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede usar para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediado por aldosterona sintasa, incluyendo nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, nefropatía por IgA, síndrome nefrítico, glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS), hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, síndrome de Conn, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, disfunción ventricular izquierda, rigidez ventricular izquierda y fibrosis, anomalías de llenado ventricular izquierdo, rigidez arterial, aterosclerosis y morbilidad cardiovascular asociadas a hiperaldosteronismo primario o secundario, hiperplasia adrenal e hiperaldosteronismo primario y secundario.

Para su uso terapéutico, los compuestos de la invención se pueden administrar a través de una composición farmacéutica en cualquier forma de dosificación farmacéutica convencional de cualquier forma convencional. Por lo general, las formas de dosificación convencionales incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la forma de dosificación particular seleccionada. Las rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasínovial, por infusión, sublingual, transdérmica, oral, tópica o por inhalación. Los modos preferentes de administración son oral e intravenoso.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con adyuvantes que mejoran la estabilidad de los inhibidores, facilitan la administración de las composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas realizaciones, proporcionan un aumento de disolución o dispersión, aumentan la actividad inhibidora, proporcionan terapia adjunta, y similar, incluyendo otros ingredientes activos. En una realización, por

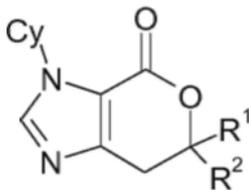
ejemplo, se pueden administrar múltiples compuestos de la presente invención. De forma ventajosa, tales terapias de combinación utilizan dosificaciones menores que los compuestos terapéuticos convencionales, evitando de ese modo toxicidad y efectos secundarios adversos posibles en los que se pueden incurrir cuando esos agentes se usan como monoterapias. Los compuestos de la invención se pueden combinar físicamente con los compuestos terapéuticos convencionales u otros adyuvantes en una composición farmacéutica individual.

De forma ventajosa, los compuestos se pueden administrar entonces conjuntamente en una forma de dosificación individual. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones de compuestos contienen al menos aproximadamente un 5 %, pero más preferentemente al menos aproximadamente un 20 %, de un compuesto de fórmula (I) (p/p) o una combinación de los mismos. El porcentaje óptimo (p/p) de un compuesto de la invención puede variar y está dentro del ámbito de los expertos en la materia. Alternativamente, los compuestos de la presente invención y los compuestos terapéuticos u otros adyuvantes convencionales se pueden administrar por separado (ya sea en serie o en paralelo). La dosificación separada permite una mayor flexibilidad en el régimen de dosificación.

Como se ha mencionado anteriormente, las formas de dosificación de los compuestos de la presente invención pueden incluir vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos habituales en la materia y adecuados para la forma de dosificación. Estos vehículos y adyuvantes incluyen, por ejemplo, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, sustancias tampón, agua, sales o electrolitos y sustancias basadas en celulosa. Las formas de dosificación preferentes incluyen comprimido, cápsula, comprimido encapsulado, líquido, solución, suspensión, emulsión, grageas, jarabe, polvo reconstituible, gránulo, supositorio y parche transdérmico. Se conocen métodos para preparar tales formas de dosificación (véase, por ejemplo, H.C. Ansel y N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5ª ed., Lea y Febiger (1990)). Los niveles de dosificación y los requisitos para los compuestos de la presente invención se pueden seleccionar por los expertos habituales en la materia a partir de métodos y técnicas disponibles adecuados para un paciente particular. En algunas realizaciones, los niveles de dosificación varían de aproximadamente 1-1000 mg/dosis para un paciente de 70 kg. Aunque una dosis por día puede ser suficiente, se pueden administrar hasta 5 dosis por día. Para dosis orales, se pueden requerir hasta 2000 mg/día. Como podrá entender el experto en la materia, se pueden requerir dosis inferiores o superiores dependiendo de factores particulares. Por ejemplo, la dosificación y los regímenes de tratamiento específicos dependerán de factores tales como el perfil general de salud del paciente, la gravedad y el curso del trastorno del paciente o la disposición a ello, y el juicio del médico a cargo del tratamiento.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



I

5

en la que:

10 Cy es un sistema de anillos monocíclico o bicíclico seleccionado entre cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno, dos, o tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, -alquilo C<sub>1-3</sub>, -Oalquilo C<sub>1-3</sub>, -CF<sub>3</sub>, ciano, oxo, -N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1-3</sub>), -NHCOalquilo C<sub>1-3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1-3</sub>, -C(O)Oalquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, o heteroarilo; y  
 15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -CH<sub>2</sub>OC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)H, -COOH, -C(O)NHalquilo C<sub>1-4</sub> y C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o heterociclilo C<sub>3-6</sub>; o una sal del mismo.

20 2. El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:

Cy es un grupo fenilo, ciclohexilo, indanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo o tetrahydroquinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre -Cl, -F, alquilo C<sub>1-3</sub>, oxo y CN; y  
 25 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1-3</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHC(O)Oalquilo C<sub>1-4</sub>, -C(O)N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub> y -CH<sub>2</sub>OC(O)alquilo C<sub>1-4</sub>.

3. El compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que:

30 Cy es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres grupos sustituyentes seleccionados independientemente entre -Cl, -F, alquilo C<sub>1-3</sub> y CN.

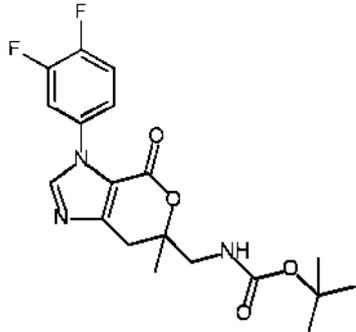
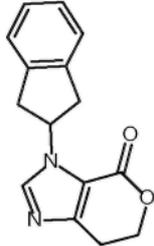
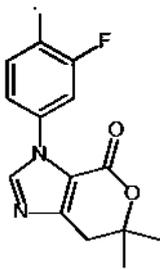
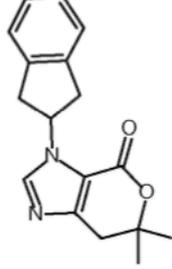
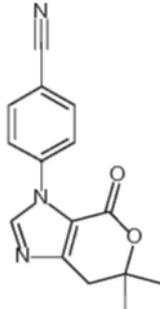
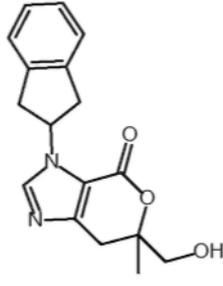
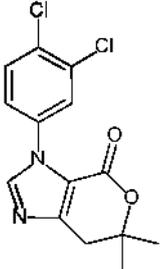
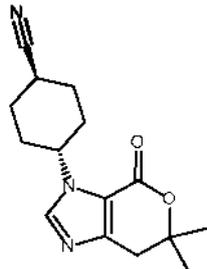
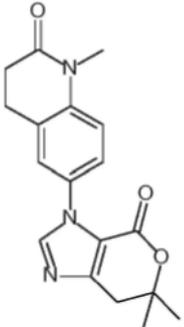
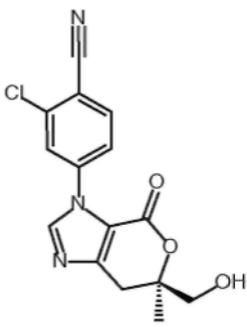
4. El compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 en la que:

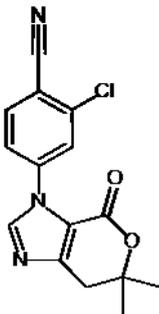
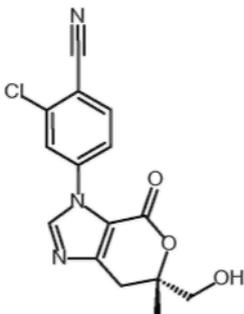
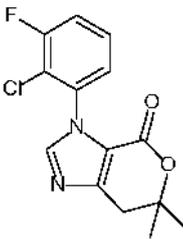
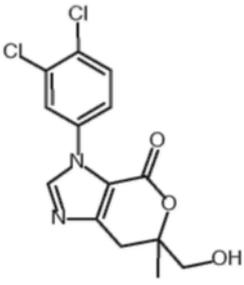
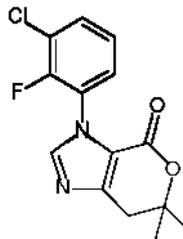
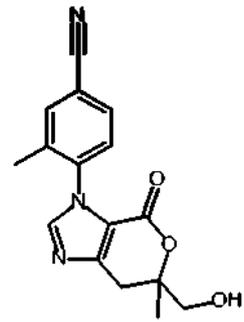
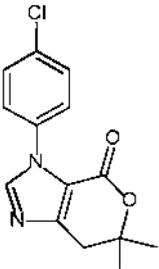
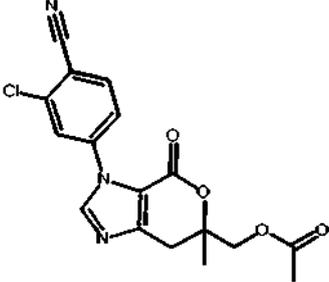
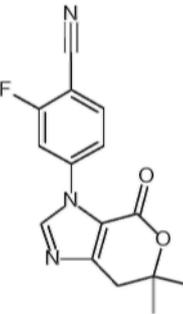
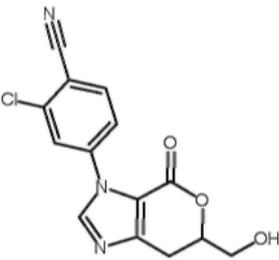
35 Cy es fenilo sustituido con CN y opcionalmente sustituido con uno o dos grupos adicionales seleccionados independientemente entre -Cl, -F y alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>; y  
 R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>OH.

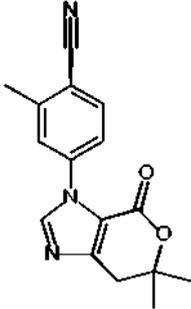
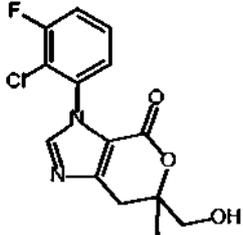
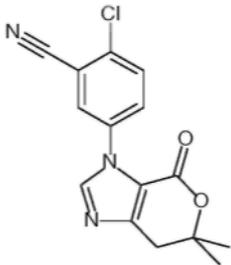
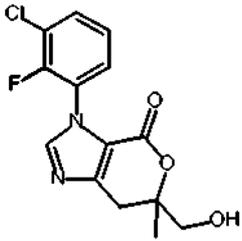
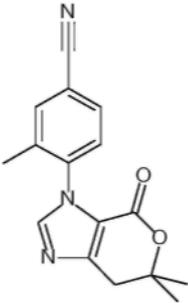
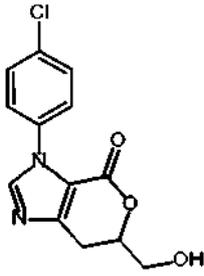
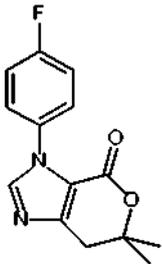
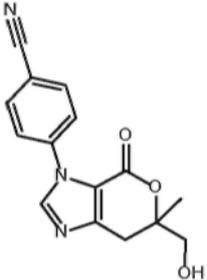
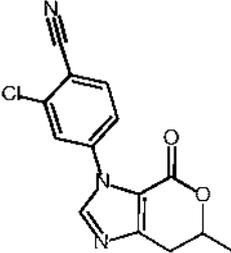
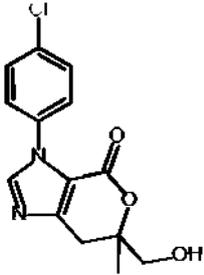
40 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:  
 R<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>OH.

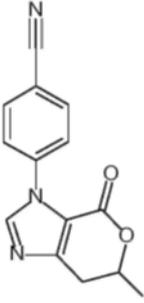
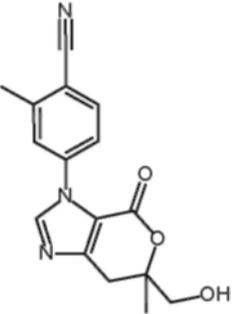
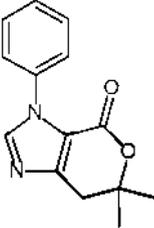
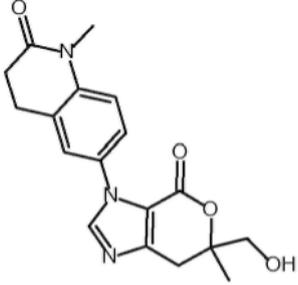
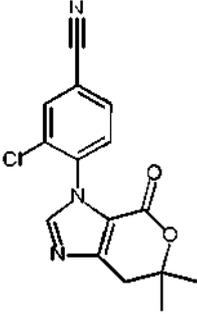
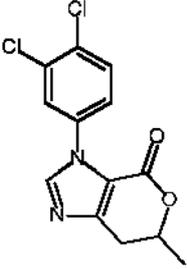
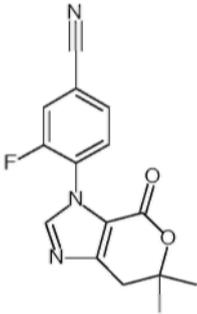
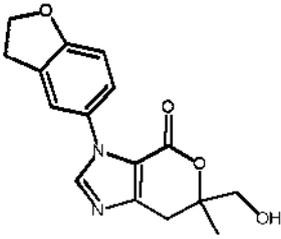
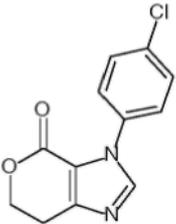
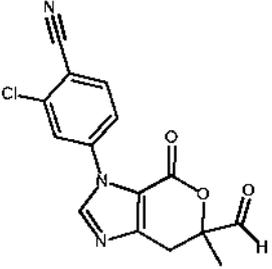
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:  
 R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub>.

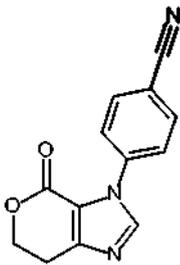
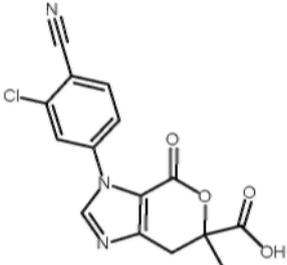
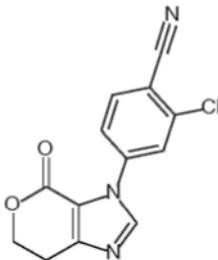
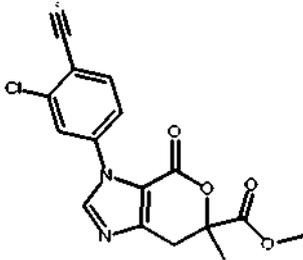
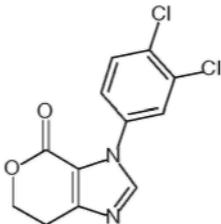
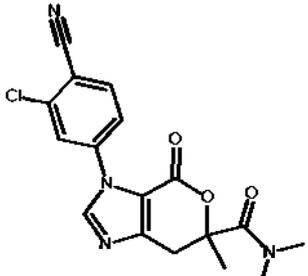
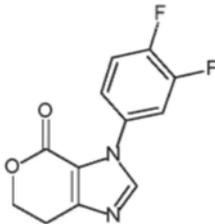
45 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

1		25	
2		26	
3		27	
4		28	
5		29 A	

6		29 B	
7		30	
8		31	
9		32	
10		33	

11		34	
12		35	
13		36	
14		37	
15		38	

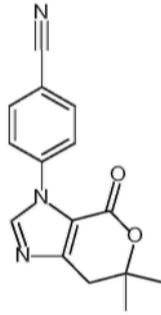
16		39	
17		40	
18		41	
19		42	
20		43	

21		44	
22		45	
23		46	 ;
24			

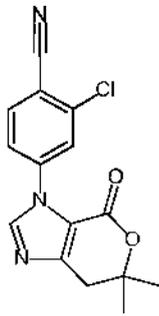
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 seleccionado entre el grupo que consiste en los números de compuesto 1-11, 13, 15, 18, 19, 22, 23, 26, 28, 29A, 29B, 30-33, 35, 39, 41, 42, 45 y 46.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es

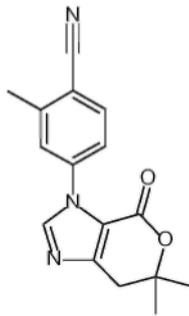


10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



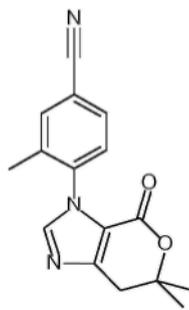
5

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



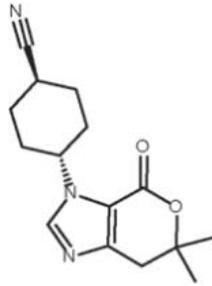
10

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es

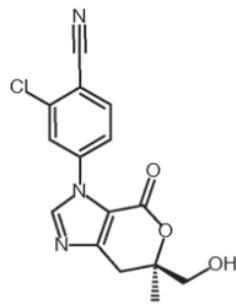


15

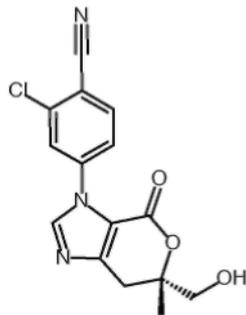
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



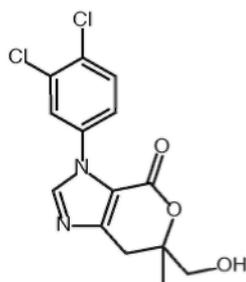
5 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



10 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es

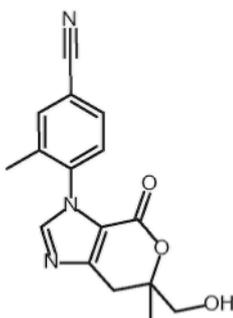


16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es

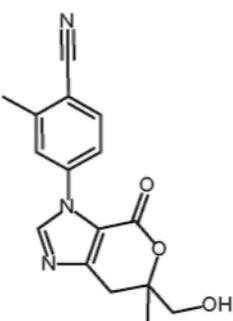


15

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



5 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es



19. Sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.

10 20. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno que se puede aliviar por inhibición de aldosterona sintasa seleccionado entre nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, nefropatía por IgA, síndrome nefrítico, glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS), hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, síndrome de Conn, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, disfunción ventricular izquierda, rigidez ventricular izquierda y fibrosis, anomalías de llenado ventricular izquierdo, rigidez arterial, aterosclerosis y morbilidad cardiovascular asociadas a hiperaldosteronismo primario o secundario, hiperplasia adrenal e hiperaldosteronismo primario y secundario.

25 22. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona entre nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, nefropatía por IgA, síndrome nefrítico y glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS).

23. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 21, en el que la enfermedad es nefropatía diabética.

24. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19 para su uso como medicamento.