

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 555**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**A61P 13/12** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**A61K 31/43** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2015 PCT/US2015/055421**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16061161**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2015 E 15785014 (0)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 3207039**

54 Título: **Inhibidores de la aldosterona sintasa**

30 Prioridad:

**15.10.2014 US 201462064234 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.09.2019**

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL  
 GMBH (100.0%)  
 Binger Strasse 173  
 55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**HORNBERGER, KEITH R.;  
 MEYERS, KENNETH MICHAEL;  
 NEMOTO, PETER ALLEN;  
 SURPRENANT, SIMON y  
 YU, HUI**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 724 555 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 la aldosterona sintasa

## 5 Campo de la invención

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

## 15 Antecedentes

La aldosterona es una hormona esteroidea que tiene actividad mineralocorticoide. Se produce principalmente por la glomerulosa adrenal en respuesta a la angiotensina II, la hormona adrenocorticotropa y niveles de potasio en suero aumentados. Un papel fisiológico primario de la aldosterona en el riñón es mantener el equilibrio de sodio y potasio regulando el intercambio catiónico (reabsorción de Na<sup>+</sup> y secreción de K<sup>+</sup>) en la nefrona distal. Sin embargo, también se ha demostrado que la aldosterona es una hormona proinflamatoria y pro fibrótica en los vasos sanguíneos, el corazón y los riñones. Los efectos de la aldosterona en la expresión génica se median a través de la unión al receptor de mineralocorticoides (MR) y de una vía canónica del receptor de la hormona nuclear. Sin embargo, la hormona también provoca respuestas rápidas, no genómicas, incluyendo la regulación aguda de la actividad de los transportadores iónicos tubulares, por ejemplo intercambiadores de Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> (NHE), H<sup>+</sup>-ATPasa, ENaC y ATPasa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (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 unir ligandos alternativos, incluyendo desoxicorticosterona, corticosterona, cortisol y progesterona. De esta manera, la inhibición de la síntesis de aldosterona se predice que tiene un perfil farmacodinámico distinto de lo que se observó con antagonistas de MR.

30 La aldosterona se sintetiza en la zona glomerulosa de las glándulas adrenales, donde una enzima única, CYP11B2 (aldosterona sintasa), cataliza la conversión en 3 etapas de 11-desoxicorticosterona (11-DOC) a aldosterona, a través de corticosterona y 18-hidroxycorticosterona. La actividad aldosterona sintasa adrenal se regula por la Angiotensina II y los niveles de K<sup>+</sup> y los mediadores derivados de adipocitos sin identificar. Los niveles bajos de aldosterona sintasa también se han detectado en el corazón y el SNC, aunque la relevancia fisiológica es incierta, probable se relacione los efectos paracrinos. Se cree que la aldosterona sintética deriva esencialmente de forma completa de las glándulas adrenales.

Más allá de su papel regulando el equilibrio de sodio y potasio, se ha demostrado que la aldosterona tiene acciones pro-inflamatorias y pro-fibróticas en múltiples tejidos incluyendo el riñón, los vasos sanguíneos y el corazón. Los efectos dañinos de niveles de aldosterona inapropiados en la presión cardíaca y la función y la estructura cardíaca, renal, cerebral y vascular, se han informado ampliamente en la bibliografía, incluyendo: i) aumentar la retención de sodio a través de la inducción de la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa en los túbulos distales que dan como resultado la expansión del volumen y la alta presión sanguínea, ii) disfunción del endotelio, iii) estrés oxidativo, iv) hipertrofia renal y cardíaca, v) proliferación de fibroblastos y v) síntesis excesiva de la matriz extracelular en la fibrosis renal, cardíaca y vascular.

Los beneficios del bloqueo/inhibición de la aldosterona incluyen la reducción de fibrosis quística y la mejora de la tasa de filtración glomerular y albuminuria en modelos de enfermedad renal crónica (ERC) y nefropatía diabética. Esto se soporta por datos pre-clínicos (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 presión sanguínea disminuida y daño al órgano terminal (corazón, riñón, vasos) tanto en hipertensión dependiente de renina y sensible a sal.

Aunque muchos de los efectos conocidos de la aldosterona están mediados a través de la activación del receptor de mineralocorticoides (MR) y mucha de la evidencia que favorece dirigirse a esta ruta viene de la experiencia con antagonistas de MR, se informan efectos distintos del MR y ratones de genes desactivados para MR y aldosterona sintasa exhiben diferentes fenotipos (Makhanova et al. 2006, Berger et al. 1998, Funder 2007). Estas observaciones sugieren además que los inhibidores de la aldosterona sintasa pueden tener un perfil diferente y ofrecer ventajas en comparación con los antagonistas del MR.

60 Por ejemplo, varias acciones de aldosterona no se inhiben por antagonistas del MR, incluyendo los efectos potencialmente perjudiciales en la vasculatura (resistencia vascular periférica aumentada), en el corazón (efectos en la re-polarización del miocardio) y en el sistema endocrino (secreción de insulina disminuida). Además, el antagonismo del MR da lugar a un aumento en la aldosterona circulante, que se predice que aumenta la aldosterona a través de vías distintas de MR y, potencialmente, superando de forma parcial el propio bloqueo del MR.

65 Las estrategias terapéuticas actuales se centran en ralentizar el avance y en tratar las afecciones que subyacen a la

nefropatía diabética: control de la glucosa en sangre y control de la presión sanguínea alta. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y los bloqueantes del receptor de angiotensina (ARB) han demostrado beneficio renal en pacientes diabéticos. Hasta la fecha, los representantes de la clase del inhibidor de ACE y de la clase ARB se han aprobado para el tratamiento de nefropatía diabética. Estas terapias representan un beneficio limitado para los pacientes de nefropatía diabética.

Aunque el uso de los inhibidores de ACE y los ARB representa la normativa actual de cuidado para los pacientes con nefropatía diabética, los pacientes progresivamente pierden la función renal mientras están con estas medicaciones, como se ve 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 informaron una disminución con el tiempo en la tasa de filtración glomerular estimada, que es una medida precisa del avance de la enfermedad renal crónica en pacientes tratados mediante estos métodos convencionales. En la enfermedad renal crónica en fase 5, se requiere terapia de reemplazamiento renal, en forma de diálisis o bien trasplante.

La inhibición de la aldosterona sintasa también puede predecirse que ofrezca ventajas como terapia de adición con inhibidores de ACE y ARB. De forma destacable, el 25 - 50 % de los pacientes que reciben estos agentes experimentan la "ruptura de aldosterona" en donde los niveles de aldosterona disminuidos inicialmente por estos tratamientos finalmente vuelven a los niveles de pretratamiento. Este fenómeno no se produciría con la inhibición directa de la aldosterona sintasa y podría potenciar la efectividad en la terapia de combinación.

Se mantiene una alta necesidad médica sin cumplir de tratar la nefropatía diabética, de detener o retroceder el avance de la enfermedad dirigiéndose como diana específicamente a los mecanismos fisiopatológicos subyacentes asociados a la inflamación crónica y la fibrosis, independientemente de la causa original de la enfermedad y cuando se co-administra con terapias actuales. Los estudios descritos anteriormente en la bibliografía proporcionan evidencias de que los inhibidores de la síntesis de aldosterona serán 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 focal segmental (FSGS); enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, síndrome de Conn, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, disfunción del ventrículo izquierdo, rigidez y fibrosis del ventrículo izquierdo, anomalías de llenado del ventrículo izquierdo, rigidez arterial, aterosclerosis y morbilidad cardiovascular asociada a hiperaldosteronismo primario o secundario; hiperplasia adrenal e hiperaldosteronismo primario y secundario.

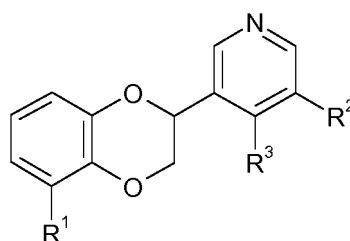
El documento US 2010/0292225 describe inhibidores de la aldosterona sintasa caracterizados estructuralmente por una piridina ligada a benzofurano o benzodioxol. El documento WO 2014/055595 describe inhibidores de la aldosterona sintasa caracterizados estructuralmente por una piridina ligada a diversos sistemas de anillos aromáticos. En J. Med. Chem., 51, 8077-8087 (2008), S. Lucas et al. describen entre otras cosas 2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)piridina como inhibidor de la aldosterona sintasa. El documento WO 2010/042477 desvela análogos de benzodioxano en donde el anillo 1,3-diaza se fija directamente al anillo 1,4-dioxano como moduladores del receptor alfa-2C adrenérgico.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos novedosos que inhiben la aldosterona sintasa y de esta manera útiles para tratar una diversidad de enfermedades y trastornos que pueden aliviarse disminuyendo los niveles de aldosterona incluyendo enfermedad renal, nefropatía diabética, enfermedades cardiovasculares y trastornos fibróticos. Esta invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprende estos compuestos, a métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, procesos para preparar estos compuestos e intermedios útiles en estos procesos.

Descripción detallada de la invención

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



I

en donde:

R<sup>1</sup> se selecciona de -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>) y -CN;

5 R<sup>2</sup> es -(X)-R<sup>4</sup>, en donde

-(X)- es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, u -O-; y

R<sup>4</sup> se selecciona de

10

-H;

alquilo C<sub>1-3</sub>, opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados de -F, -OH y -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>;

15 halógeno;

-CN;

20

-SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>;

-C(O)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;

-NHC(O)R<sup>5</sup> o -N(CH<sub>3</sub>)C(O)R<sup>5</sup>, con la condición de que -(X)- sea -CH<sub>2</sub>- y en donde R<sup>5</sup> se selecciona de cicloalquilo C<sub>3-6</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres grupos -F;

25

-NHSO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>;

-CH(ciclopropil)NHSO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>;

30

-OCH<sub>2</sub>C(O)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, con la condición de que -(X)- sea -CH<sub>2</sub>-;

-S(=O)(=NH)CH<sub>3</sub>, con la condición de que -(X)- sea -CH<sub>2</sub>-;

35

heterociclilo seleccionado de tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxo[1,2]-tiazina, morfolinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, azetidino, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de -C(O)alquilo C<sub>1-3</sub>, halógeno, -OH, oxo y alquilo C<sub>1-3</sub>;

-C(O)-heterociclilo, con la condición de que -(X)- sea -CH<sub>2</sub>-, en donde dicho heterociclilo se selecciona de morfolin-4-ilo, pirrolidinilo y piperidin-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de -F y -OH;

40

cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con -CN u -OH; y

fenilo, opcionalmente sustituido con -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; y

45

R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con -OH; o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> juntos forman un anillo de cicloalquilo de cinco elementos anelado opcionalmente sustituido con -OH;

o una sal o un estereoisómero del mismo.

50

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I como se describe de acuerdo con la realización anterior y en donde

R<sup>1</sup> es -C(O)NH<sub>2</sub> o -CN;

R<sup>2</sup> es -(X)-R<sup>4</sup>, en donde

55

-(X)- es un enlace y

R<sup>4</sup> se selecciona de

-CH<sub>3</sub>;

-CF<sub>3</sub>;

-CHF<sub>2</sub>;

60

-CH<sub>2</sub>OH;

-CH(OH)CH<sub>3</sub>;

-CH(OH)CF<sub>3</sub>;

-F;

-CN;

65

heterociclilo seleccionado de tetrahidropirano y pirrolidinilo, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-3</sub>, halógeno, -OH y oxo;

cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con -CN u -OH; y  
fenilo, opcionalmente sustituido con -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; o

- 5 -(X)- es O y  
R<sup>4</sup> se selecciona de  
alquilo C<sub>1-3</sub>;  
-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>; y  
heterociclilo seleccionado de tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo y azetidiniilo, en donde dicho  
10 heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de -C(O)alquilo C<sub>1-3</sub>, halógeno, -OH, oxo y  
alquilo C<sub>1-3</sub>; o  
X es (-CH<sub>2</sub>-) y  
R<sup>4</sup> se selecciona de  
15 -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>;  
-C(O)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;  
-NHC(O)R<sup>5</sup> o -N(CH<sub>3</sub>)C(O)R<sup>5</sup>, en donde R<sup>5</sup> se selecciona de ciclopropilo y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con  
uno a tres grupos -F;  
-OCH<sub>2</sub>C(O)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;  
20 -NHSO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>;  
-S(=O)(=NH)CH<sub>3</sub>;  
heterociclilo seleccionado de pirrolidinilo, 1,1-dioxo[1,2]-tiazina, morfolinilo y oxazolidinilo, en donde dicho heterociclilo  
está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de -C(O)alquilo C<sub>1-3</sub>, halógeno, -OH, oxo y alquilo  
C<sub>1-3</sub>; y -C(O)-heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona de morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo,  
25 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de -F y -OH; y R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente  
sustituido con -OH; o una sal o un estereoisómero del mismo.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I como se describe de acuerdo con cualquiera de las  
realizaciones anteriores y en donde

- 30 R<sup>2</sup> es -(X)-R<sup>4</sup>, en donde  
-(X)- es un enlace y  
R<sup>4</sup> se selecciona de  
-CF<sub>3</sub>;  
-CHF<sub>2</sub>;  
35 -CH<sub>2</sub>OH;  
-CH(OH)CH<sub>3</sub>;  
-CH(OH)CF<sub>3</sub>;  
-F;  
-CN;  
40 heterociclilo seleccionado de tetrahidropiraniilo y pirrolidinilo, en donde dicho heterociclilo está sustituido con uno a tres  
grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -OH y oxo;  
cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, sustituido con -CN u -OH; y  
fenilo, opcionalmente sustituido con -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; y  
R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con -OH;  
45 o una sal o un estereoisómero del mismo.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I como se describe de acuerdo con cualquiera de las  
realizaciones anteriores y en donde

- 50 R<sup>2</sup> es -(X)-R<sup>4</sup>, en donde  
-(X)- es O y  
R<sup>4</sup> se selecciona de  
alquilo C<sub>1-3</sub>;  
-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>; y  
heterociclilo seleccionado de tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo y azetidiniilo, en donde dicho  
heterociclilo está opcionalmente sustituido con -C(O)alquilo C<sub>1-3</sub>; y  
55 R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con -OH;  
o una sal o un estereoisómero del mismo.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I como se describe de acuerdo con cualquiera de las  
realizaciones anteriores y en donde

- 60 R<sup>2</sup> es -(X)-R<sup>4</sup>, en donde  
X es (-CH<sub>2</sub>-) y  
R<sup>4</sup> se selecciona de  
-SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>;  
65 -C(O)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;  
-NHC(O)R<sup>5</sup> o -N(CH<sub>3</sub>)C(O)R<sup>5</sup>, en donde R<sup>5</sup> se selecciona de ciclopropilo y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con

uno a tres grupos -F;

-OCH<sub>2</sub>C(O)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>.

-NHSO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>;

-S(=O)(=NH)CH<sub>3</sub>;

5 heterociclilo seleccionado de pirrolidinilo, 1,1-dioxo[1,2]-tiazina, morfolinilo y oxazolidinilo, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados de oxo y alquilo C<sub>1-3</sub>; y

-C(O)-heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona de morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de -F y -OH; y

R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con -OH;

10 o una sal o un estereoisómero del mismo.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I como se describe de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores y en donde

R<sup>1</sup> es -C(O)NH<sub>2</sub>;

15 o una sal o un estereoisómero del mismo.

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula I como se describe de acuerdo con cualquiera de las realizaciones anteriores y en donde

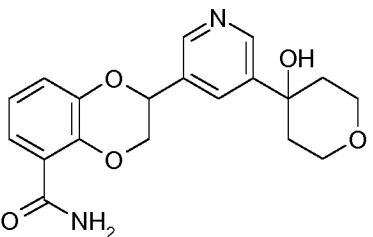
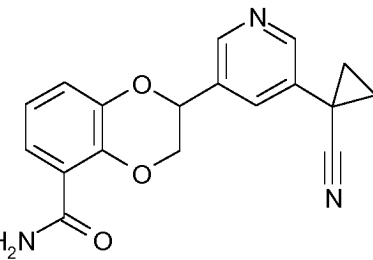
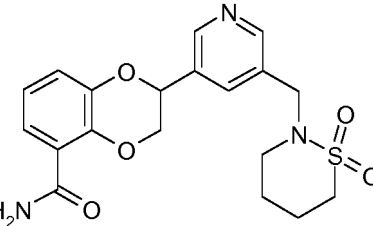
R<sup>1</sup> es -CN;

20 o una sal o un estereoisómero del mismo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula general I o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método terapéutico como se describe anteriormente en el presente documento y en lo sucesivo en el presente documento.

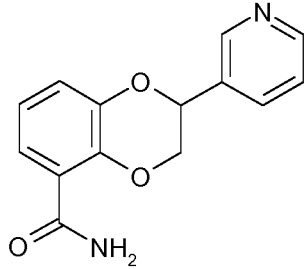
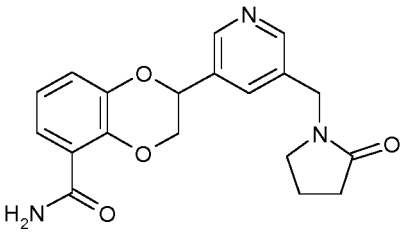
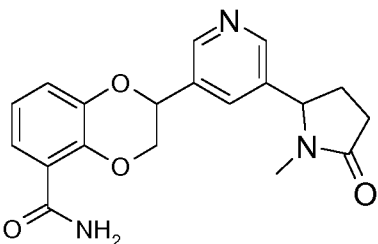
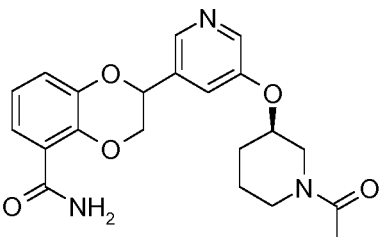
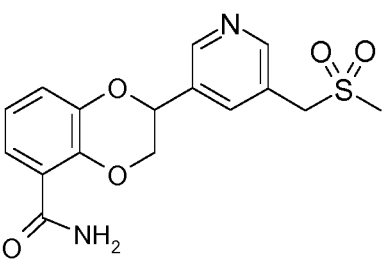
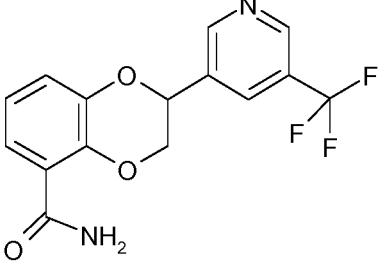
25 La Tabla 1 muestra compuestos representativos de la invención que pueden fabricarse por los métodos descritos en los esquemas sintéticos generales, los ejemplos y los métodos conocidos en la técnica.

Tabla 1

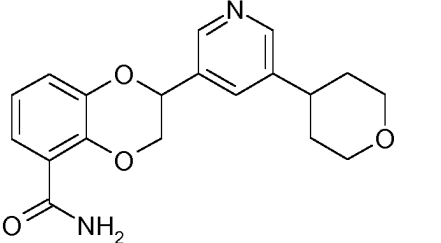
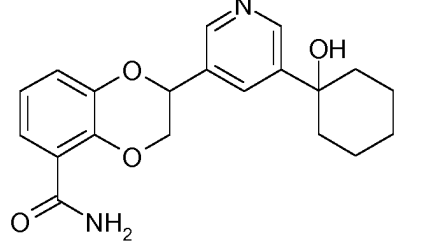
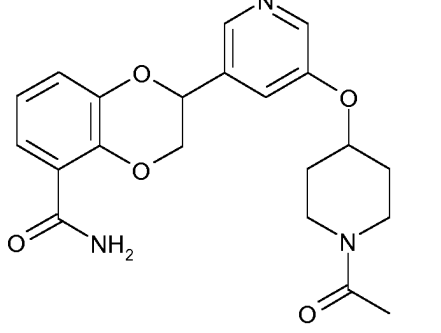
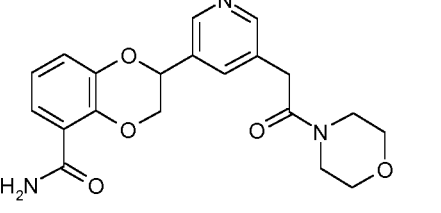
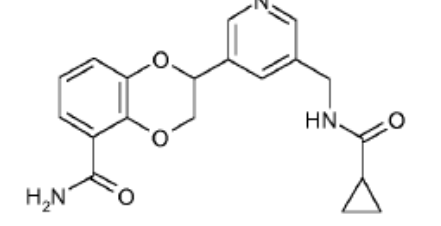
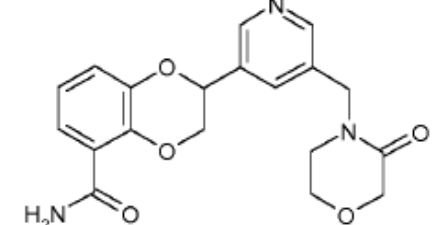
Comp	Estructura	Nombre
1		Amida del ácido 2-[5-(4-Hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carboxílico
2		Amida del ácido 2-[5-(1-Ciano-ciclopropil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carboxílico
3		Amida del ácido 2-[5-(1,1-Dioxo-1λ <sup>6</sup> -, [1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico

30

(continuación)

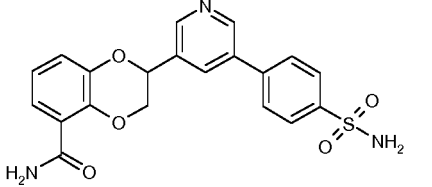
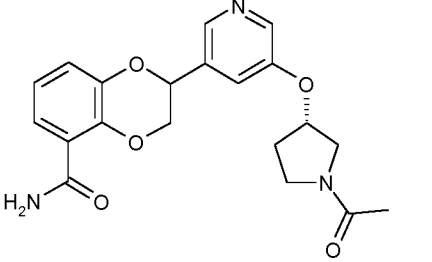
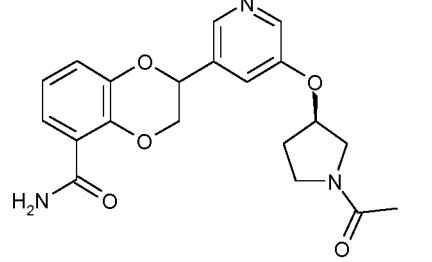
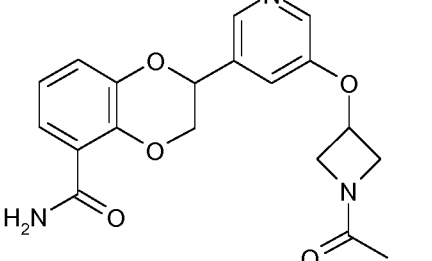
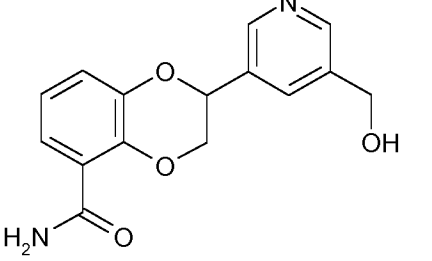
Comp	Estructura	Nombre
4		Amida del ácido 2-Piridin-3-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
5		Amida del ácido 2-[5-(2-Oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
6		Amida del ácido 2-[5-(1-Metil-5-oxo-pirrolidin-2-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
7		Amida del ácido 2-[5-((R)-1-Acetil-piperidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
8		Amida del ácido 2-(5-Metansulfonilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-5-carboxílico
9		Amida del ácido 2-(5-Trifluorometil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carboxílico

(continuación)

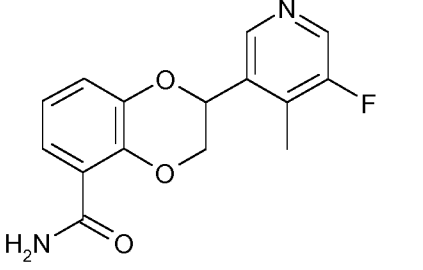
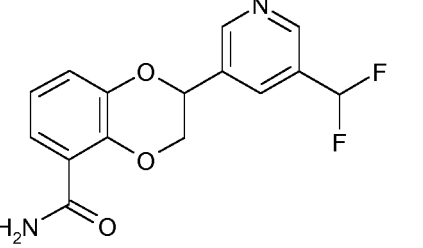
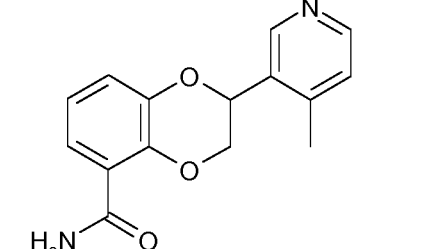
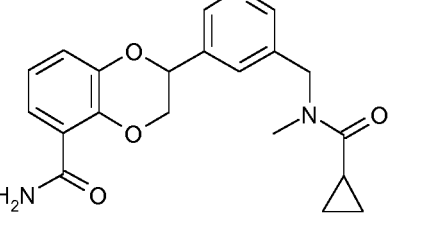
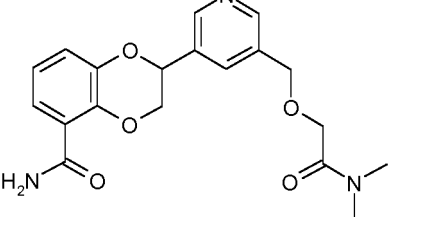
Comp	Estructura	Nombre
10		Amida del ácido 2-[5-(Tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-5-carboxílico
11		Amida del ácido 2-[5-(1-Hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-5-carboxílico
12		Amida del ácido 2-[5-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-5-carboxílico
13		Amida del ácido 2-[5-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-5-carboxílico
14		Amida del ácido 2-[5-[(Ciclopropan-carbonil-amino)-metil]-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-5-carboxílico.
15		Amida del ácido 2-[5-(3-Oxo-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-5-carboxílico



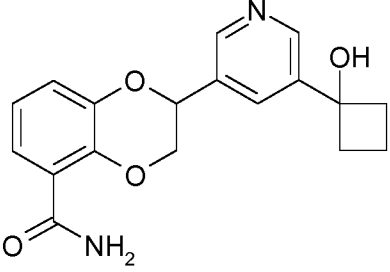
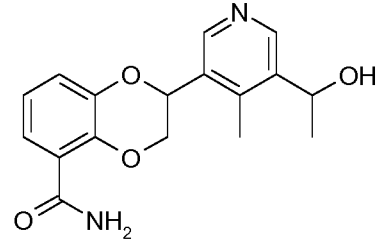
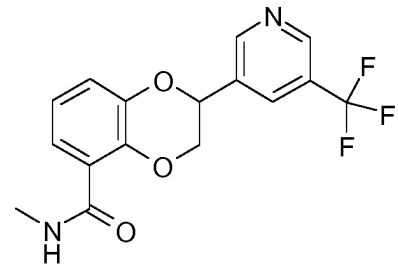
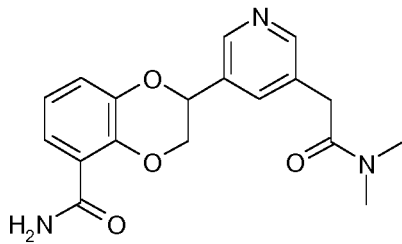
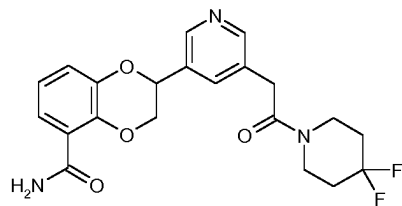
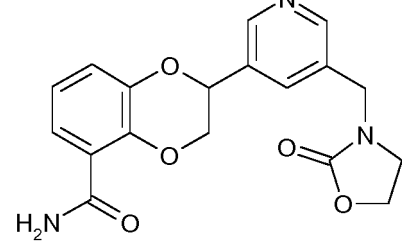
(continuación)

Comp	Estructura	Nombre
16		Amida del ácido 2-[5-(4-Sulfamoyl-fenil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carboxílico
17		Amida del ácido 2-[5-((S)-1-Acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
18		Amida del ácido 2-[5-((R)-1-Acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
19		Amida del ácido 2-[5-(1-Acetil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-5-carboxílico
20		Amida del ácido 2-(5-Hidroximetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carboxílico

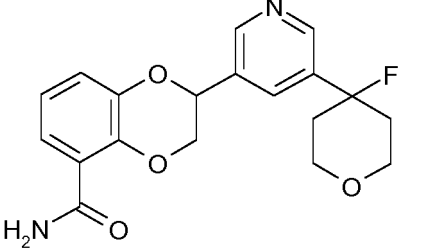
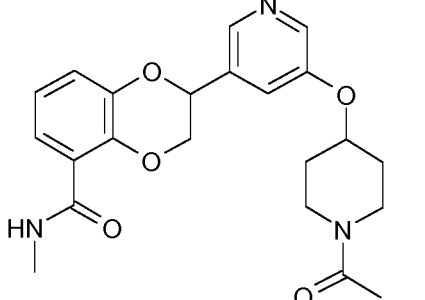
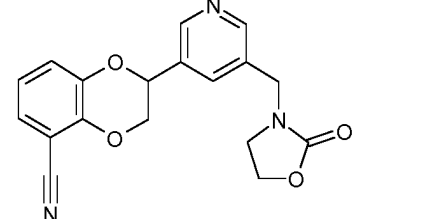
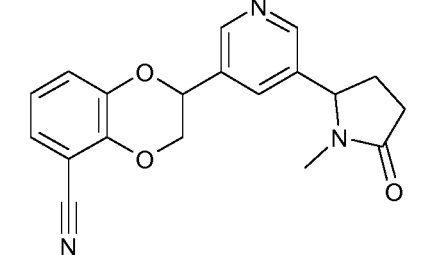
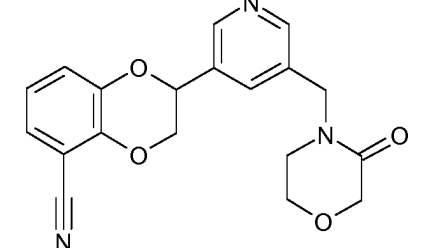
(continuación)

Comp	Estructura	Nombre
21		Amida del ácido 2-(5-Fluoro-4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carboxílico
22		Amida del ácido 2-(5-Difluorometil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carboxílico
23		Amida del ácido 2-(4-Metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
24		Amida del ácido 2-{5-[(Ciclopropancarbonil-metil-amino)-metil]-piridin-3-il}-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
25		Amida del ácido 2-(5-Dimetilcarbamoilmetoximetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico

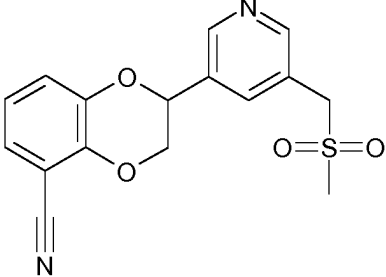
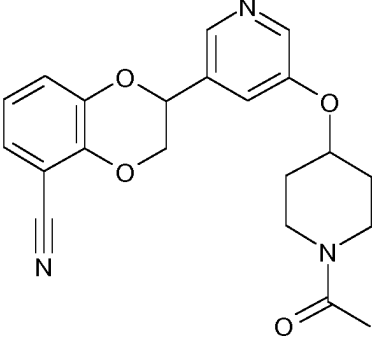
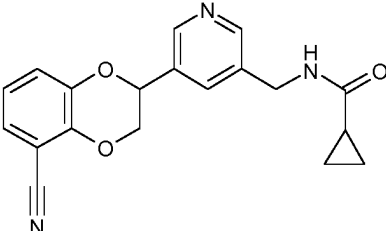
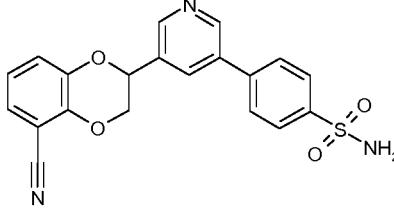
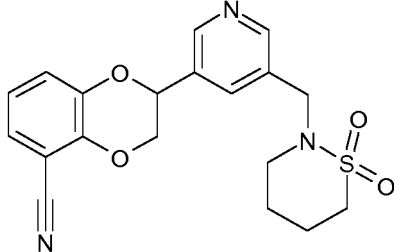
(continuación)

Comp	Estructura	Nombre
26		Amida del ácido 2-[5-(1-Hidroxi-ciclobutil)-piridin -3-il]-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-5-carboxílico
27		Amida del ácido 2-[5-(1-Hidroxi-etil)-4-metil-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
28		Metilamida del ácido 2-(5-Trifluorometil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carboxílico
29		2-[5-[2-(Dimetilamino)-2-oxo-etil]-3-piridil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxamida
30		Amida del ácido 2-[5-[2-(4,4-Difluoro-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
31		Amida del ácido 2-[5-(2-Oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico

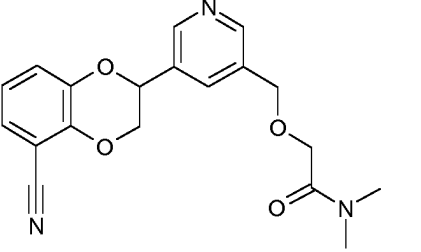
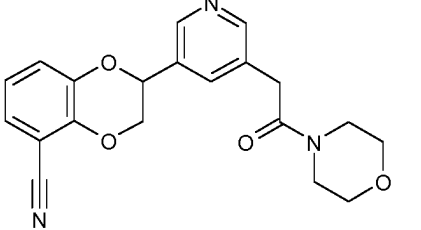
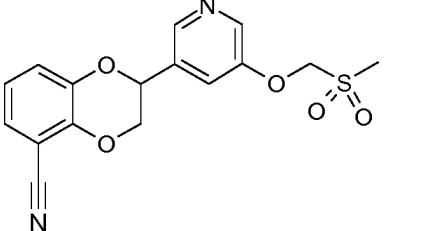
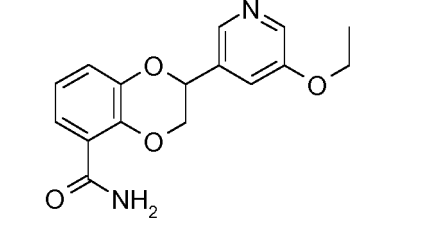
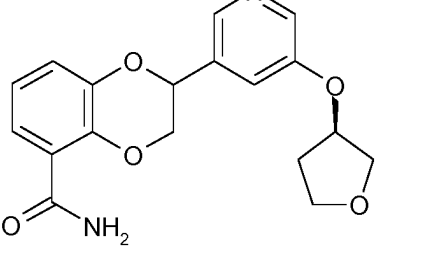
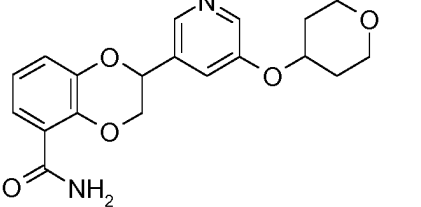
(continuación)

Comp	Estructura	Nombre
32		Amida del ácido 2-[5-(4-Fluoro-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
33		Metilamida del ácido 2-[5-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
34		2-[5-(2-Oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo
35		2-[5-(1-Metil-5-oxo-pirrolidin-2-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo
36		2-[5-(3-Oxo-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo

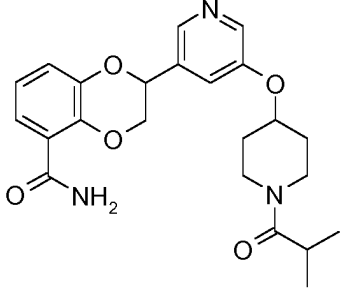
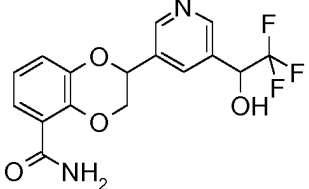
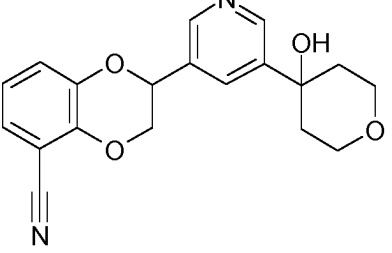
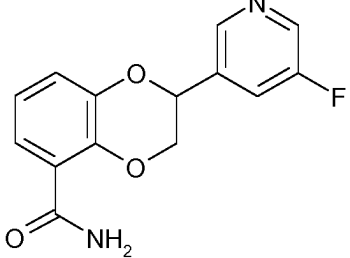
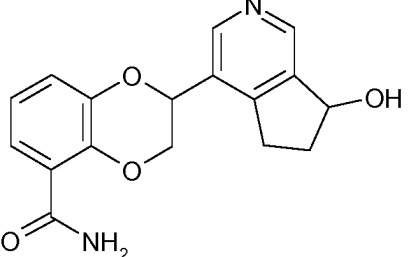
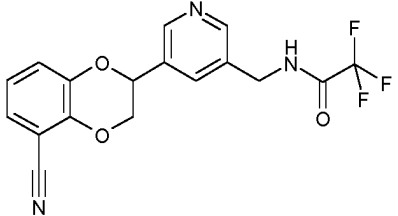
(continuación)

Comp	Estructura	Nombre
37		2-(5-(2-Cyano-1,4-dioxin-2-yl)piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo
38		2-[5-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrila
39		[5-(5-ciano-2,3-dihidro-benzo [1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
40		4-[5-(5-Ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-il]-bencensulfonamida
41		2-[5-(1,1-Dioxo-1λ6-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo

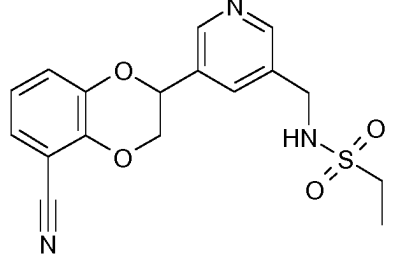
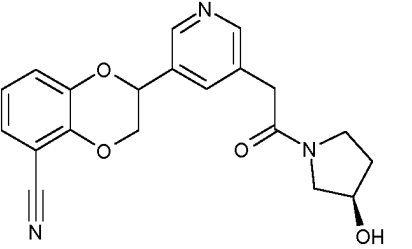
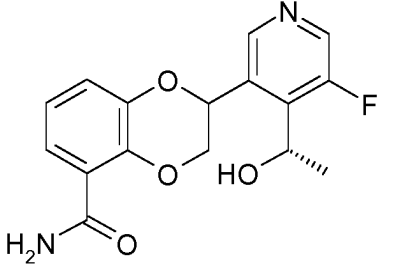
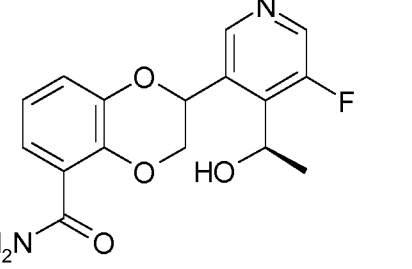
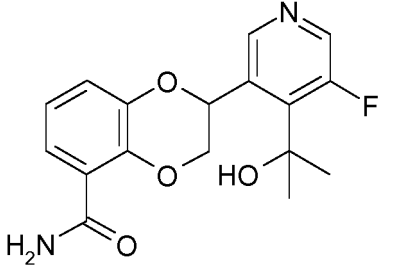
(continuación)

Comp	Estructura	Nombre
42		2-[5-(5-Ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetoxi]-N,N-dimetil-acetamida
43		2-[5-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo
44		2-(5-Metansulfonilmetoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo
45		Amida del ácido 2-(5-etoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
46		Amida del ácido 2-[5-[(R)Tetrahidro-furan-3-il]oxi]-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
47		Amida del ácido 2-[5-(Tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico

(continuación)

Comp	Estructura	Nombre
48		Amida del ácido 2-[5-(1-isobutiril-piperidin-4-iloxy)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
49		Amida del ácido 2-[5-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
50		2-[5-(4-Hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo
51		Amida del ácido 2-(5-Fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
52		Amida del ácido 2-(7-Hidroxi-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-4-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
53		N-[5-(5-Ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida

(continuación)

Comp	Estructura	Nombre
54		[5-(5-Ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etansulfónico
55		2-[5-[2-((R)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo
56		Amida del ácido 2-[5-Fluoro-4-((S)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
57		Amida del ácido 2-[5-Fluoro-4-((R)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
58		Amida del ácido 2-[5-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico



(continuación)

Comp	Estructura	Nombre
59		Amida del ácido 2-(5-Metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
60		Amida del ácido 2-[5-(ciclopropil-etansulfonilamino-metil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
61		Amida del ácido 2-(5-ciano-4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carboxílico
62		2-(5-[[imino(metil)oxo-λ <sup>6</sup> -sulfanil]metil]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo

En una realización, la invención se refiere a un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos 1-62 representados en la Tabla 1 anterior y a las sales y los estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos 1, 5, 12, 29, 37, 43, 56, 61 y 62 representados en la Tabla 1 anterior y a las sales y los estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 A menos que se indique específicamente, a través de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dados abarcarán tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc...) y racematos de los mismos así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros o mezclas de cualquiera de las formas anteriores donde tales isómeros y enantiómeros existan, así como sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y solvatos de los mismos, tales como por ejemplo, hidratos que incluyen solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

15 Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir en más de una forma tautomérica. La invención incluye métodos para el uso de todos estos 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, pero por el hecho de que uno o más átomos de dicho agente activo han sido reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número másico diferentes de la masa atómica o número másico de dicho átomo que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles en el mercado y que pueden incorporarse en un 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 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que contenga uno o más de los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos esté dentro del alcance 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 aceptables o cualquier otro compuesto que, tras la administración a un paciente, sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto útil para la invención, o un metabolito farmacológicamente activo o un residuo farmacológicamente activo del mismo. Un metabolito farmacológicamente activo debe entenderse que significa cualquier compuesto de la invención capaz de metabolizarse enzimática o químicamente. Esto incluye, por ejemplo, compuestos derivados hidroxilados u oxidados de fórmula (I).

Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Por ejemplo, tales sales incluyen acetatos, ascorbatos, bencensulfonatos, benzoatos, besilatos, bicarbonatos, bitartratos, bromuros/bromhidratos, edetatos, camsilatos, carbonatos, cloruros/clorhidratos, citratos, edisilatos, disulfonatos de etano, estolatos, esilatos, fumaratos, gluceptatos, gluconatos, glutamatos, glicolatos, glicolilarsanilatos, hexilresorcinatos, hidrabaminas, hidroximaleatos, hidroxinaftoatos, yoduros, isotionatos, lactatos, lactobionatos, malatos, maleatos, mandelatos, metansulfonatos, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfatos, mucatos, napsilatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pantotenatos, fenilacetatos, fosfatos/difosfatos, poligalacturonatos, propionatos, salicilatos, estearatos, subacetatos, succinatos, sulfamidas, sulfatos, tanatos, tartratos, teoclatos, toluensulfonatos, trietyoduros, amonio, benzatinas, cloroprocaínas, colinas, dietanolaminas, etilendiaminas, megluminas y procaínas. Pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables adicionales con cationes de metales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc (véase también Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse por métodos convencionales a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas libres de ácido o base de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o el ácido apropiados en agua o en un diluyente orgánico como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo o una mezcla de los mismos.

Las sales de ácidos distintos de aquellos mencionados anteriormente que son útiles por ejemplo para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoro acetato) también comprenden una parte de la invención.

Los compuestos de la invención son solamente aquellos que se contemplan ser "químicamente estables" como se apreciará por aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, los peróxidos o un compuesto que tendrían una "valencia libre" o un "carbanión" no son compuestos contemplados por los métodos de la invención desvelados en el presente documento.

Para todos los compuestos desvelados anteriormente en el presente documento en la presente solicitud, en caso de que la nomenclatura esté en conflicto con la estructura, se entenderá que el compuesto se define por la estructura.

Todos los términos como se usan en la presente memoria descriptiva, salvo que se indique otra cosa, se entenderán en su significado habitual como se conoce en la técnica. Por ejemplo, "alquilo  $\text{C}_{1-4}$ " es un radical monovalente de hidrocarburo alifático saturado que contiene 1-4 carbonos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), *n*-butilo o *t*-butilo; "alcoxi  $\text{C}_{1-4}$ " es un alquilo  $\text{C}_{1-4}$  con un oxígeno terminal, tales como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Todos los grupos alquilo, alquenoilo y alquinoilo deben entenderse estando ramificados o no ramificados, ciclados o no ciclados donde sea estructuralmente posible y salvo que se indique específicamente otra cosa. Otras definiciones más específicas son como sigue:

El término "alquilo  $\text{C}_{1-n}$ ", en donde *n* es un número entero de 2 a *n*, bien solo o en combinación con otro radical denota un radical hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal con 1 a *n* átomos de C. Por ejemplo el término alquilo  $\text{C}_{1-5}$  abarca los radicales  $\text{H}_3\text{C}$ -,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2$ -,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2$ -,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2$ -,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2$ -,  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)$ - y  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ -.

El término "alquileo C<sub>1-n</sub>" en donde n es un número entero de 1 a n, bien solo o en combinación con otro radical, denota un radical alquilo divalente acíclico de cadena recta o ramificada que contiene de 1 a n átomos de carbono. Por ejemplo el término alquileo 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>)-.

El término "cicloalquilo C<sub>3-n</sub>", en donde n es un número entero de 4 a n, bien solo o en combinación con otro radical denota un radical hidrocarburo cíclico, saturado, no ramificado con 3 a n átomos de C. Por ejemplo, el término cicloalquilo C<sub>3-7</sub> incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

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

En todos los grupos alquilo o las cadenas de carbono uno o más átomos pueden reemplazarse opcionalmente por heteroátomos: O, S o N, debe entenderse que si N no está sustituido entonces es NH, debe entenderse también que los heteroátomos pueden reemplazar bien átomos de carbono terminales o bien átomos de carbono internos dentro de una cadena de carbono ramificada o no ramificada. Tales grupos pueden estar sustituidos como se describe anteriormente por grupos tales como oxo para dar como resultado definiciones tales como pero no limitadas a: alcocarbonilo, acilo, amido y tioxo.

El término "arilo" como se usa en el presente documento, bien solo o en combinación con otro radical, denota un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que pueden fusionarse además a un segundo grupo carbocíclico de 5 o 6 elementos 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 de 5 a 6 elementos aromático o un anillo bicíclico de heteroarilo de 7 a 11 elementos aromático donde al menos uno de los anillos es aromático, en donde el anillo heteroarilo contiene 1-4 heteroátomos tales como N, O y S. Los ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo monocíclicos de 5 a 6 elementos incluyen furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, tetrazolilo, triazolilo, tienilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo y purinilo. Los ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo bicíclicos de 7 a 11 elementos incluyen bencimidazolilo, quinolinilo, dihidro-2H-quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 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 de 4-8 elementos no aromático estable o un radical heterocíclico bicíclico condensado, bicíclico puenteado o espirocíclico de 6 a 11 elementos no aromático estable. El heterociclo de 5 a 11 elementos consiste en átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos elegidos de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede estar saturado o bien parcialmente insaturado. Los ejemplos no limitantes de radicales heterocíclicos monocíclicos de 4-8 elementos no aromáticos incluyen tetrahydrofuranilo, azetidino, pirrolidinilo, piranilo, tetrahydropiranilo, dioxano, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y azepinilo. Los ejemplos no limitantes de radicales bicíclicos condensados de 6 a 11 elementos no aromáticos incluyen octahidroindolilo, octahidrobenzofuranilo y octahidrobenzotiofenilo. Los ejemplos no limitantes de radicales bicíclicos puenteados de 6 a 11 elementos no aromáticos incluyen 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, 3-azabicyclo-[3.1.0]hexanilo y 3-azabicyclo-[3.2.1]octanilo. Los ejemplos no limitantes de radicales heterocíclicos espirocíclicos de 6 a 11 elementos no aromáticos incluyen 7-azaespiro[3.3]heptanilo, 7-espiro[3.4]octanilo, y 7-aza-espiro[3.4]octanilo. El término "heterociclilo" o pretende incluir todas las posibles formas isoméricas.

El término "halógeno" como se usa en la presente memoria descriptiva debe entenderse que significa bromo, cloro, flúor o yodo. Las definiciones "halogenado", "parcial o completamente halogenado"; "parcial o completamente fluorado"; "sustituido con uno o más átomos halógenos", incluye por ejemplo, derivados mono, di o tri halo en uno o más átomos de carbono. Para alquilo, un ejemplo no limitante sería -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, descritos en el presente documento deben entenderse que están parcial o completamente halogenados de forma opcional.

Como se usa en el presente documento, "nitrógeno" o N y "azufre" o S incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico. Por ejemplo, para un radical -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, a menos que se especifique de otro modo, este debe entenderse que incluye -S(O)-alquilo C<sub>1-6</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, asimismo, -S-R<sub>a</sub> puede representarse como fenil-S(O)<sub>m</sub>- cuando R<sub>a</sub> es fenilo y donde m es 0, 1 o 2.

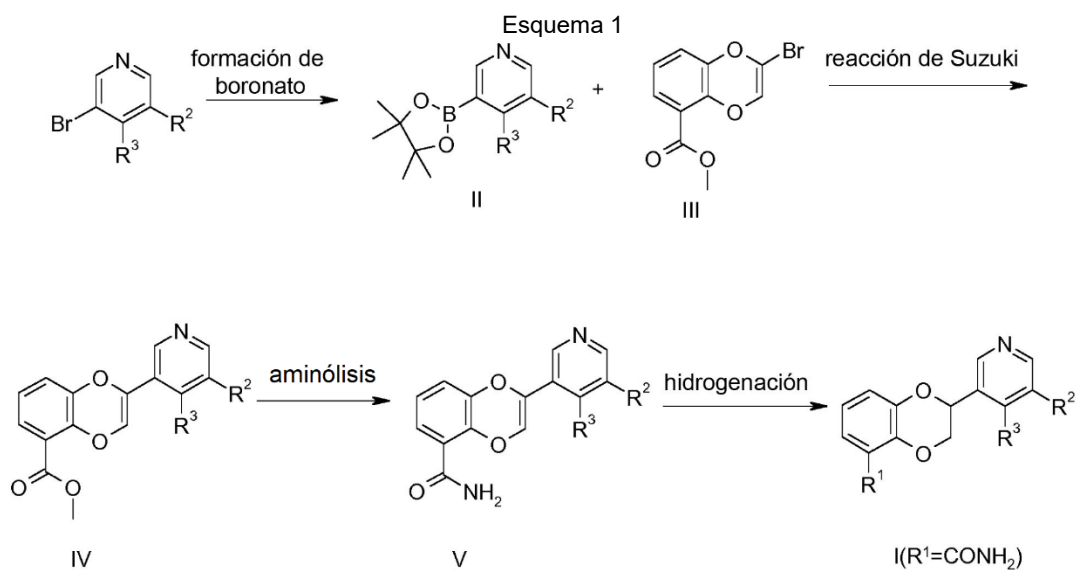
## MÉTODOS DE SÍNTESIS GENERALES

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante los métodos y ejemplos presentados a continuación y

los métodos conocidos por aquellos expertos habituales en la materia. Los métodos que se describen aquí pretenden ser una ilustración y que permitan habilitar 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 usados. A menos que se especifique de otro modo, los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto habitual en la materia. Los procedimientos específicos se proporcionan a continuación. Los intermedios usados en las síntesis a continuación están disponibles en el mercado o bien se preparan fácilmente por métodos conocidos por aquellos expertos en la materia. El progreso de la reacción puede monitorizarse por métodos convencionales tales como cromatografía en capa fina (TLC) o cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masas (HPLC-EM). Los intermedios y los productos pueden purificarse por métodos conocidos en la técnica, incluyendo cromatografía en columna, HPLC, TLC preparativa, cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) y recristalización.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse como se ilustra en el Esquema 1.

15

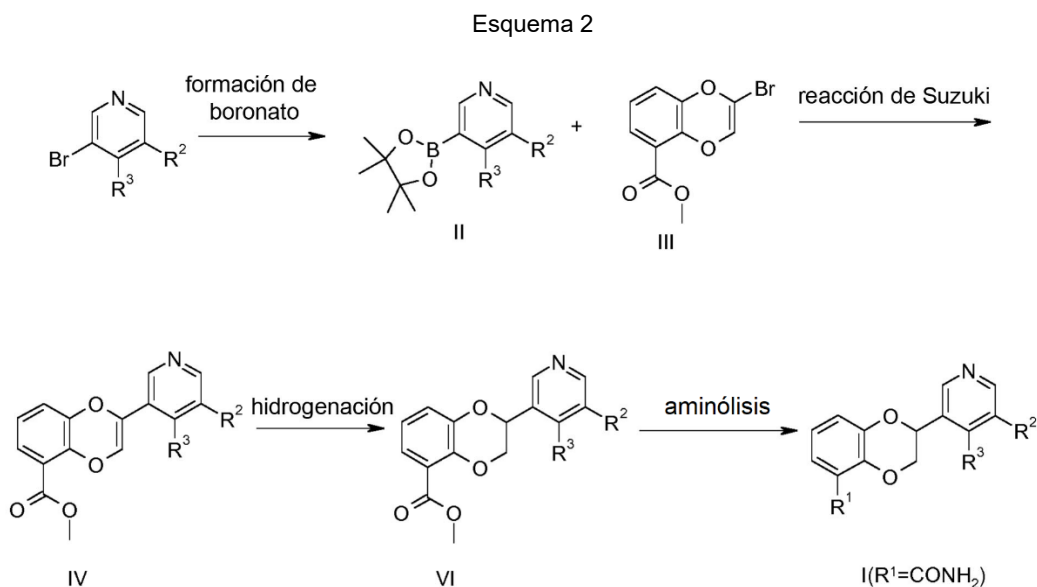


20

Como se ilustra en el Esquema 1, un bromuro heteroaromático adecuado puede convertirse en éster de boronato II a través de la reacción de acoplamiento catalizada por paladio con un éster de diboronilo tales como bis(pinacolato)diboro. La reacción de Suzuki con bromuro de vinilo III (Intermedio 1) proporciona IV. La aminólisis del éster IV proporciona la amina V. La hidrogenación sobre paladio sobre carbono proporciona el compuesto deseado de Fórmula I (R<sup>1</sup>=CONH<sub>2</sub>).

25

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse también como se ilustra en el Esquema 2.

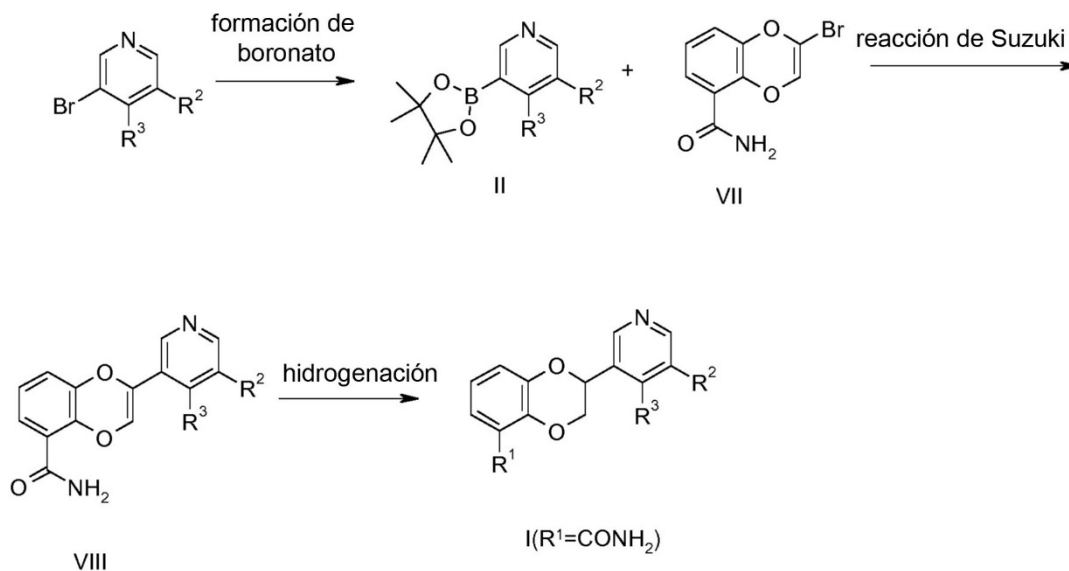


Como se ilustra en el Esquema 2, los compuestos de fórmula I también pueden prepararse por hidrogenación del compuesto IV seguida de aminólisis para dar I.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse también como se ilustra en el Esquema 3.

5

Esquema 3

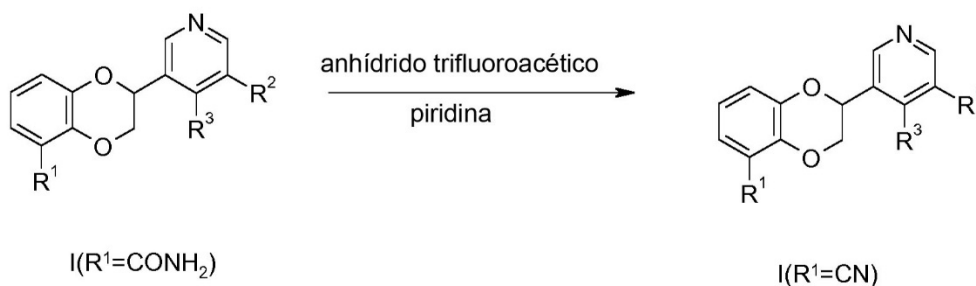


10 Como se ilustra en el Esquema 3, un bromuro heteroaromático adecuado puede convertirse en un éster de boronato II a través de la reacción de acoplamiento catalizada por paladio con un éster de diboronilo tales como bis(pinacolato)diboro. La reacción de Suzuki con bromuro de vinilo VII (Intermedio 2) proporciona VIII. La hidrogenación sobre paladio sobre carbono proporciona el compuesto deseado de fórmula I ( $R^1 = \text{CONH}_2$ ).

15 Los compuestos de Fórmula I  $R^1 = \text{CN}$  pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula 1  $R^1 = \text{CONH}_2$  haciendo reaccionar con un reactivo de deshidratación adecuado tales como anhídrido trifluoroacético en presencia de una base como se muestra en el Esquema 4.

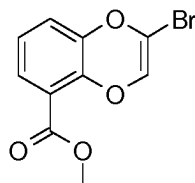
20

Esquema 4



### EJEMPLOS SINTÉTICOS

25 Síntesis de intermedios

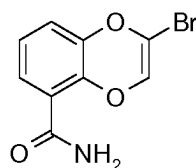
Intermedio 1: Éster metílico del ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico

5 Etapa A: A una suspensión de ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (49,7 g, 275,6 mmol) en 1000 ml de MeOH, se añade cloruro de acetilo (40,0 ml, 560,5 mmol) de manera gota a gota. Una vez completada la adición, la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentra después al vacío y el residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO<sub>3</sub> sat. La capa acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan bajo Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran para proporcionar 50,7 g de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

15 Etapa B: A una mezcla de éster metílico del ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (50,7 g, 261,1 mmol) en tetracloruro de carbono (300 ml) se añade 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (125 mg, 0,7 mmol) y N-bromosuccinimida (90,0 g, 505,7 mmol). Esta mezcla de reacción se deja a reflujo usando una lámpara de 60 W (cubierta con papel de aluminio) durante 24 horas. Después de este tiempo se añaden otros 100,0 g (561,8 mmol) de N-bromosuccinimida, 175 mg (1,1 mmol) de 2,2'-azobis(isobutironitrilo) y 100 ml de tetracloruro de carbono. La mezcla de reacción se agita en las mismas condiciones durante otras 24 horas. Después de este tiempo, se añaden otros 40,0 g (224,7 mmol) de N-bromosuccinimida y 100 mg (0,6 mmol) de 2,2'-azobis(isobutironitrilo). La mezcla de reacción se agita en las mismas condiciones durante otras 72 horas después de cuyo tiempo la reacción apareció completa. A la mezcla de reacción se añade 1 l de éter. El sólido resultante se retira por filtración y se lava con éter. Los productos orgánicos combinados se concentran y el sólido bruto se disuelve en EtOAc/heptano al 20 % y se purifica mediante un tapón de gel de sílice (500 g), eluyendo con EtOAc/heptano al 20 %. Las fracciones del producto se recogen y se concentran para proporcionar 86,5 g de éster metílico del ácido 2,3-dibromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

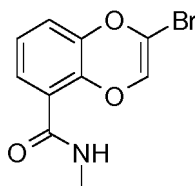
25 Etapa C: Una suspensión de éster metílico del ácido 2,3-dibromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (22,7 g, 64,5 mmol) en 200 ml de MeOH se calienta a 50 °C y se trata con 500 ml de metóxido sódico (0,5 M en metanol, 250 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 65 °C y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se trata con gel de sílice y se concentra. El residuo seco se purifica a través de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano al 0-15 % para proporcionar 2,6 g del compuesto del título.

30 Intermedio 2: Amida del ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico

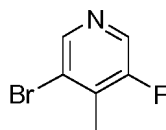


35 Un recipiente de reacción de 20 ml se carga con éster metílico del ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (1,2 g, 4,4 mmol) y solución de amoníaco 7 N en metanol (13,0 ml, 88,5 mmol). El recipiente se tapa y se calienta a 75 °C durante 18 horas. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se concentra a sequedad. El sólido restante se diluye con MeOH (10 ml) y se somete a ultrasonidos. La filtración proporciona 1,00 g de amida del ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

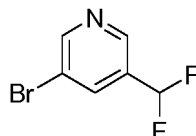
40 Intermedio 3: Metilamida del ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico



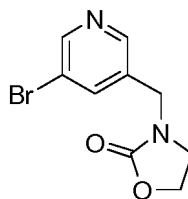
45 El compuesto del título se preparó de una manera similar al Intermedio 2 reemplazando el amoníaco por metilamina.

Intermedio 4: 3-bromo-5-fluoro-4-metil-piridina

5 Una solución de diisopropilamina (1,9 ml, 13,7 mmol) en 20 ml de TFH se enfría a 0 °C y se trata con *n*-butillitio (6,7 ml, 13,6 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 15 minutos, después se enfría a -78 °C. Se añade 3-bromo-5-fluoropiridina (2,0 g, 11,4 mmol) gota a gota como una solución en 20 ml de THF. Esta mezcla se agitó a -78 °C durante 45 minutos. Una solución separada de yodometano (2,1 ml, 34,1 mmol) en 20 ml de THF se enfría a -78 °C. La solución aniónica se canula después en la solución de yodometano. Una vez se ha completado la transferencia, la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. El baño de enfriamiento se retira y la mezcla se agita durante 30 minutos y después se inactiva con solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada. La mezcla se diluye con EtOAc y agua. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El residuo se purifica a través de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano al 0-10 % para proporcionar 1,4 g del compuesto del título.

15 Intermedio 5: 3-bromo-5-difluorometil-piridina

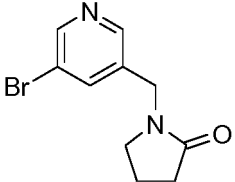
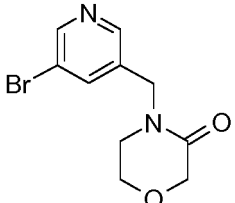
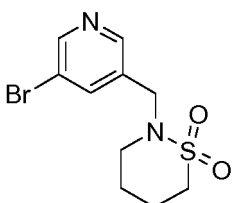
20 Una solución de 5-bromo-3-formilpiridina (1,5 g, 8,1 mmol) en 15,00 ml de DCM se enfría a -78 °C y después se trata con trifluoruro de dietilaminoazufre (5,3 ml, 40,3 mmol) gota a gota. La solución se deja calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se añade gota a gota a una solución fría agitada de NH<sub>4</sub>OH diluido y se diluye con más DCM. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae de vuelta con DCM. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano al 0-30 % para proporcionar 1,1 g del compuesto del título.

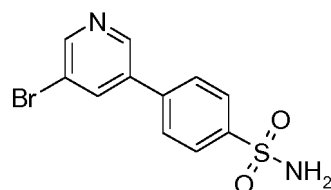
Intermedio 6: 3-[(5-bromo-3-piridil)metil]oxaxolidin-2-ona

30 Etapa A: Una solución de (5-bromo-3-piridil)metanol (7,0 g, 37,2 mmol) en 10 ml de DCM se enfría a 0 °C. Se añade trifetilfosfina (9,8 g, 37,2 mmol) seguido de la adición lenta de tetrabromuro de carbono (18,5 g, 55,8 mmol) ya que la reacción es exotérmica. La mezcla se agita a 0 °C durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se absorbe con gel de sílice y se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar 7,5 g de 3-bromo-5-(bromometil)piridina.

40 Etapa B: Se disuelve 2-oxazolidona (0,6 g, 7,2 mmol) en 20 ml de DMF y se enfría a 0 °C. Se añade hidruro sódico al 60 % (0,29 g, 7,2 mmol). Se observa burbujeo. La mezcla se agita durante 5 minutos. Se añade lentamente 3-bromo-5-(bromometil)piridina (1,2 g, 4,8 mmol) como una solución en 15 ml de DMF. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactiva con 10 ml de agua. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y se enjuaga con EtOAc (50 ml). La capa de EtOAc se concentra. El producto bruto es por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 0-10 % para proporcionar 0,9 g del compuesto del título.

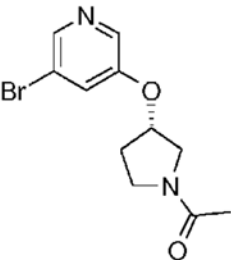
45 Los siguientes intermedios se sintetizan de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio 6, sustituyendo los reactivos disponibles en el mercado apropiados.

Intermedio	Estructura	Nombre
7		1-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-pirrolidin-2-ona
8		4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-ilmetil]-morfolin-3-ona
9		1,1-dióxido de 2-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-[1,2]tiazinano

Intermedio 10: 4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencensulfonamida

5 3,5-Dibromopiridina (1,0 g, 4,2 mmol), ácido (4-aminosulfonyl)bencenborónico (0,8 g, 4,2 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio (II) DCM (172 mg, 0,211 mmol), 20 ml de 1,4-dioxano y solución de carbonato sódico 2,0 M (4,2 ml, 8,4 mmol) se combinan en un recipiente de presión. El recipiente se lava abundantemente con argón, se sella y se agita a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc/agua. La mezcla se  
 10 filtra a través de tierra de diatomeas y las capas se separan. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano al 50-100 % para proporcionar 0,6 g del compuesto del título.

Intermedio 11: 1-[(S)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-il]-etanona

15 

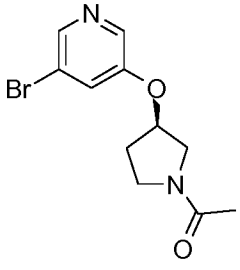
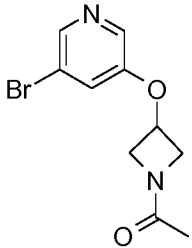
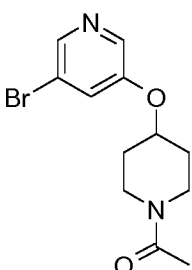
A una solución agitada de trifenilfosfina (28,9 g, 110 mmol) en 100 ml de THF enfriado a 0 °C se añade azodicarboxilato de diisopropilo (20,9 g, 103 mmol) y 5-bromo-piridin-3-ol (12,0 g, 69 mmol) como una solución en 50 ml de THF. Se añade lentamente 1-((R)-3-Hidroxi-ciclopentil)-etanona (8,8 g, 69 mmol) como una solución en 50 ml de THF. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactiva con agua y se extrae con EtOAc (2 X 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentran a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice y se lava con éter de dietilo para proporcionar 6,5 g del



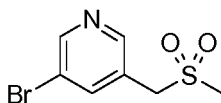
compuesto del título.

Los siguientes intermedios se sintetizan de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio 10, sustituyendo los reactivos disponibles en el mercado apropiados.

5

Intermedio	Estructura	Nombre
12		1-[(R)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-il]-etanona
13		1-[3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-azetidín-1-il]-etanona
14		1-[4-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-piperidin-1-il]-etanona

Intermedio 15: 3-bromo-5-metansulfonilmetil-piridina



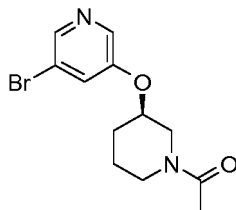
10

Etapa A: A una solución enfriada (0 °C) de (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (5,0 g, 26,6 mmol) y trifenilfosfina (8,4 g, 31,9 mmol) en 130 ml de DCM se añade tetrabromuro de carbono (13,2 g, 39,9 mmol). La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla se concentra y se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano al 0-40 % para proporcionar 6,1 g de 3-bromo-5-bromometil-piridina.

15

Etapa B: 3-Bromo-5-bromometil-piridina (100 mg, 0,4 mmol), metansulfinato sódico (122 mg, 1,2 mmol) y 1 ml de DMF se combinan en un vial de reacción. El vial se sella y la reacción se agita a 65 °C en un bloque de calentamiento durante 1 hora. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc (30 ml), se lava con agua (3 x 15 ml) y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc en heptano al 0-100 % para proporcionar 70 mg del compuesto del título.

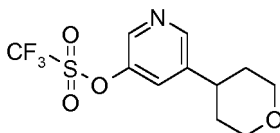
20

Intermedio 16: 1-[(R)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-piperidin-1-il]-etanona

5 Etapa A: A una solución enfriada (0 °C) de PPh<sub>3</sub> (1,2 g, 4,5 mmol) en 50 ml de THF se añade azodicarboxilato de diisopropilo (0,81 ml, 4,1 mmol), gota a gota. Después de agitar a 0 °C durante 15 minutos, Se añaden 5-bromo-piridin-3-ol (441 mg, 2,5 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido (S)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (500 mg, 2,5 mmol) y la mezcla se calienta y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentra y se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar 596 mg de éster *tert*-butílico del ácido (R)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-piperidin-1-carboxílico.

15 Etapa B: Una solución de éster *tert*-butílico del ácido (R)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-piperidin-1-carboxílico (596 mg, 1,7 mmol) en 5 ml de MeOH y solución de HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,5 ml) se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentra para proporcionar 525 mg de 3-bromo-5-((R)-piperidin-3-iloxi)-piridina como la sal de clorhidrato.

20 Etapa C: A una solución de sal de clorhidrato de 3-bromo-5-((R)-piperidin-3-iloxi)-piridina (525 mg, 1,8 mmol) en 10 ml de DMF se añade cloruro de acetilo (0,19 ml, 2,7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,4 ml, 8,0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se reparte entre H<sub>2</sub>O y EtOAc y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar 271 mg del compuesto del título.

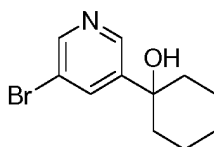
Intermedio 17: éster 5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-ilo del ácido metansulfónico

25 Etapa A: 5-Bromo-piridin-3-ol (15 g, 86,2 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (27 g, 129,3 mmol), acetato potásico (12,7 g, 129,3 mmol) y Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1,3 g, 1,7 mmol) se combinan en 150 ml de dioxano y 30 ml de agua. La reacción se calienta a reflujo durante 16 horas. La reacción se concentra a sequedad. El residuo se reparte entre H<sub>2</sub>O y EtOAc y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secan y se concentran. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar 10,5 gramos de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-ol.

35 Etapa B: A la solución de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-ol (9,0 g, 50,8 mmol) en un litro de MeOH se añade Pd-C al 10 %. La suspensión se desgasifica al vacío y se purga con hidrógeno. La mezcla se agita a 344,73 kPa (50 psi) de hidrógeno a 50 °C durante 5 horas. Al final de la reacción, la mezcla se filtra y se lava con MeOH. El filtrado se concentra y se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar 9 gramos de 5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-ol.

40 Etapa C: A una solución del 5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-ol (500 mg, 2,8 mmol), DMAP (13 mg, 0,1 mmol) y trietilamina (0,78 ml, 5,6 mmol) en 20 ml de DCM se añade anhídrido triflico (0,47 ml, 2,8 mmol) gota a gota. La reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. la reacción se diluye con NaOH 1 N. Las capas se separan y la capa de DMC se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc en heptanos al 5-50 % para dar 415 mg del compuesto del título.

45

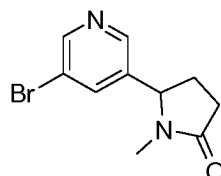
Intermedio 18: 1-(5-bromo-piridin-3-il)-ciclohexanol

- 5 A 3,5-dibromopiridina (1,5 g, 6,3 mmol) en 6 ml de THF a -20 °C se añade solución de *i*-PrMgCl<sub>2</sub>·LiCl 1,3 M (4,7 ml, 6,1 mmol) en una porción. La mezcla se dejó en agitación durante 30 minutos, calentando a -10 °C. La mezcla se enfría a -20 °C y se añade ciclohexanona (0,79 ml, 7,6 mmol). La reacción se inactiva con 50 ml de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se diluye con 200 ml de EtOAc. La fase orgánica se lava con 2 x 100 ml de H<sub>2</sub>O y 1 x 100 ml de salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-10 % para dar 560 mg del compuesto del título.

Los siguientes intermedios se sintetizan de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio 18, sustituyendo los reactivos disponibles en el mercado o los intermedios apropiados descritos anteriormente.

Intermedio	Estructura	Nombre
19		1-(5-bromo-piridin-3-il)-ciclobutanol
20		4-(5-bromo-piridin-3-il)-tetrahidropiran-4-ol

15

Intermedio 21: 5-(5-bromo-piridin-3-il)-1-metil-pirrolidin-2-ona

- 20 Etapa A: 3-Bromo-5-(pirrolidin-2-il)piridina (400 mg, 1,8 mmol), 4 ml de ácido acético glacial y 1 ml de agua se añaden a un vial de reacción. Se añade bromo (0,8 ml) gota a gota. El vial se sella y la reacción se calienta a 90 °C en un baño de aceite y se continúa agitando a esa temperatura durante 3 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente. Se añade agua (15 ml) a la mezcla de reacción enfriada y la mezcla se satura con carbonato potásico sólido. La mezcla se extrae con EtOAc (3 x 30 ml). Los productos orgánicos combinados se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 0-6 % para proporcionar 0,65 g de 3,3-dibromo-5-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona.

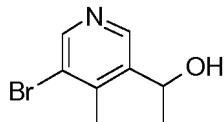
- Etapa B: Se suspende borohidruro sódico (0,74 g, 19,6 mmol) en 17 ml de etanol y se añade polvo de metal de telurio (1,25 g, 9,8 mmol) en porciones. La mezcla se calienta a reflujo durante 15 minutos y la mezcla se vuelve de un color morado claro. La mezcla se enfría a temperatura ambiente. 3,3-Dibromo-5-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona (0,65 g, 1,6 mmol) disuelta en 5 ml de etanol se añade lentamente. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y se lava con MeOH. El filtrado se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 0-6 % para proporcionar 290 mg de 5-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona.

- Etapa C: A una solución de 5-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona (202 mg, 0,84 mmol) en 5 ml de THF se añade NaH al 60 % (50 mg, 1,3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos y se añade después gota a gota yoduro de metilo (0,078 ml, 1,3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla después se concentra y se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar 157 mg del

compuesto del título. Los enantiómeros se separan usando SFC Quiral (Chiralpak AD-H, 30 % (1:1 Isopropanol+0,5 % de TFA:Hexanos):CO<sub>2</sub>, 70 ml/min, 14 MPa (140 bar), 25 °C).

Intermedio 22: 1-(5-Bromo-4-metil-piridin-3-il)-etanol

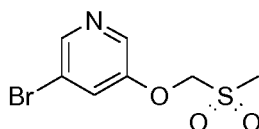
5



A una solución de 3,5-dibromo-4-metil-piridina (2,0 g, 8,0 mmol) en 100 ml del THF enfriado en un baño líquido de N<sub>2</sub>/etanol por debajo de -100 °C se añade solución de n-butilitio 2,5 M en hexanos (3,2 ml, 8,0 mmol). Esto se agita durante 5 minutos, después se añade acetaldehído puro (4,5 ml, 8,0 mmol) todo de una vez. La reacción se deja calentar a -78 °C durante 30 minutos. La temperatura se mantiene a -78 °C añadiendo hielo seco al baño. La reacción se mantiene a -78 °C durante 1 hora. La reacción se inactiva con NH<sub>4</sub>Cl sat a -78 °C. La reacción se permite calentar a temperatura ambiente. La reacción se diluye con EtOAc y agua. La capa orgánica se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc en heptanos al 20-100 % para dar 0,88 g del compuesto del título. La SFC quiral (LUX Cellulose-4, 12 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO<sub>2</sub>, 70 ml/min, 12 MPa (120 bar), 40 °C) de 2,5 g de 1-(5-bromo-4-metil-piridin-3-il)-etanol da 0,98 g de enantiómero A y 0,98 g de enantiómero B.

Intermedio 23: 3-bromo-5-metansulfonilmetoxi-piridina

20

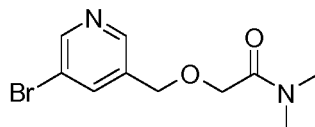


Etapa A: A una solución de 5-bromo-piridin-3-ol (500 mg, 2,9 mmol) en 5 ml de DMF se añade una dispersión de hidruro sódico al 60 % en aceite mineral (230 mg, 5,8 mmol). La reacción se agita durante 15 minutos cuando se añade sulfuro de clorometil metilo (0,24 ml, 2,9 mmol). La reacción se agita durante 1 hora, después se diluye con EtOAc y agua. La capa orgánica se concentra a sequedad para dar 330 mg de 3-bromo-5-metilsulfanilmetoxi-piridina.

Etapa B: A una solución de 3-bromo-5-metilsulfanilmetoxi-piridina (330 mg, 1,4 mmol) en 10 ml de DCM se añade ácido 3-cloroperbenzoico al 77 % (608 mg, 3,5 mmol). La reacción se deja agitar durante toda la noche. La mezcla se inactiva con NaOH 1 N. Las capas se separan y la capa orgánica se concentra a sequedad. La cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc en heptanos da 175 mg del compuesto del título.

Intermedio 24: 2-[(5-bromo-3-piridil)metioxi]-N,N-dimetil-acetamida

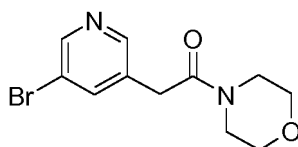
35



Se añade (5-Bromo-piridin-3-il)-metanol (2,0 g, 11 mmol) a una solución a 0 °C de NaH al 60 % (0,51 g, 12,8 mmol) en 150 ml de THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, después se enfría a 0 °C. Se añade 2-cloro-N,N-dimetil-acetamida (1,42 g, 12 mmol) a la mezcla. El baño de enfriamiento se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se inactiva con salmuera (0,5 ml) y se filtra a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentra, se diluye con DCM, se trata con MgSO<sub>4</sub> y se filtra a través de tierra de diatomeas de nuevo. El filtrado se concentra y el producto bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM al 0-6 % para 1,95 g del compuesto del título.

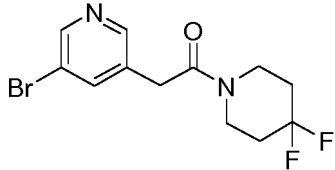
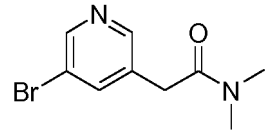
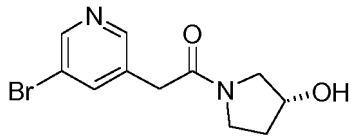
Intermedio 25: 2-(5-bromo-3-piridil)-1-morfolino-etanona

45



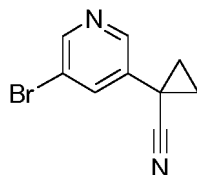
5 A la solución de ácido 5-bromo-3-piridinacético (500 mg, 2,3 mmol) en 3 ml de DMF se añade TBTU (1,1 g, 3,4 mmol). Se añade gota a gota morfolina (0,61 ml, 6,9 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluye con 50 ml de EtOAc, se lava con agua (3 x 5 ml) y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El producto bruto resultante se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM al 0-4,5 % para proporcionar 381 mg del compuesto del título.

Los siguientes intermedios se sintetizan de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio 25, sustituyendo los reactivos disponibles en el mercado o los intermedios apropiados descritos anteriormente.

Intermedio	Estructura	Nombre
26		2-(5-bromo-3-piridil)-1-(4,4-difluoro-1-piperidil)etanona
27		2-(5-bromo-piridin-3-il)-N,N-dimetilacetamida
28		2-(5-bromo-piridin-3-il)-1-(R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etanona

10

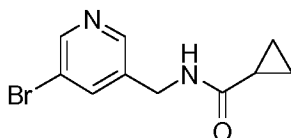
Intermedio 29: 1-(5-bromo-piridin-3-il)-ciclopropancarbonitrilo



15 A una suspensión de 5-bromo-piridin-3-il-acetonitrilo (1,0 g, 5,1 mmol) en NaOH al 50 % (20 ml) se añade 1-bromo-2-cloro-etano (764 mg, 5,3 mmol) y cloruro de bencil trietilamonio (15 mg, 0,1 mmol). La mezcla resultante se calienta a 60 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se añade EtOAc. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc fresco. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El producto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para proporcionar 626 mg del compuesto del título.

20

Intermedio 30: (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

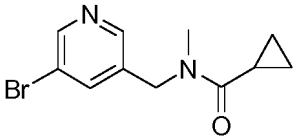


25

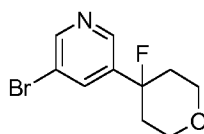
A una solución agitada de ácido ciclopropanocarboxílico (0,58 g, 6,7 mmol) en 50 ml de DMF se añade HATU (3,1 g, 8,0 mmol) seguido de (5-bromo-piridin-3-il)metilamina (1,3 g, 6,7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (7,5 ml, 42,8 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas después de cuyo tiempo se concentra a bajo volumen, se vierte en 150 ml de agua y se extrae con EtOAc (3x). Los productos orgánicos combinados se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. El residuo restante se purifica a través de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM al 0-8 % para dar 1,10 g del compuesto del título.

30

El siguiente intermedio se sintetiza de acuerdo con el procedimiento para el Intermedio 30, sustituyendo el reactivo disponible en el mercado apropiado.

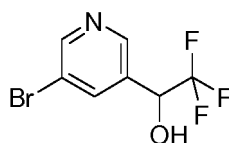
Intermedio	Estructura	Nombre
31		(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-metilamida del ácido ciclopropanocarboxílico

5 Intermedio 32: 3-bromo-5-(4-fluoro-tetrahidro-piran-4-il)-piridina



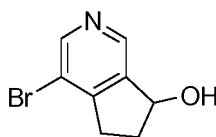
10 Una solución de trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,63 g, 3,9 mmol) en 6,0 ml de DCM se enfría a -78 °C y se trata con una solución de 4-(5-bromo-piridin-3-il)-tetrahidro-piran-4-ol (1,0 g, 3,9 mmol) en 15 ml de DCM. La reacción se agita a -78 °C durante 2 horas, después se calienta a temperatura ambiente y se vierte sobre hielo. La mezcla se agita hasta que todo el hielo se ha fundido en cuyo momento las capas se separan. La fase acuosa se extrae una vez más con DCM y los productos orgánicos se lavan con agua, salmuera y después se secan (MgSO<sub>4</sub>). Los productos orgánicos se filtran y se concentran para dar 0,90 g del compuesto del título.

15 Intermedio 33: 1-(5-bromo-piridin-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanol



20 A una solución enfriada (0 °C) de 5-bromo-piridin-3-carboxaldehído (2,0 g, 10,8 mmol) en 25 ml de THF se añade trimetil(trifluorometil)silano (2,8 ml, 18,8 mmol) y TBAF 1,0 M en solución de THF (10,8 ml, 10,8 mmol). La mezcla se calienta a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evapora para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice proporciona 1,9 g del compuesto del título.

25 Intermedio 34: 4-Bromo-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-ol



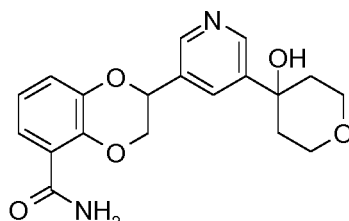
30 Etapa A: Una solución de diisopropilamina (3,37 ml, 23,9 mmol) en 100 ml de TFH se enfría a 0 °C y después se trata con n-butillitio (11,95 ml, 23,9 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 15 minutos, después se enfría a -78 °C. Se añade 5-bromonicotinato de metilo (4,70 g, 21,7 mmol) gota a gota como una solución en 20 ml de THF. La mezcla se agita a -78 °C durante 30 minutos, después se trata con acrilato de metilo (4,89 ml, 54,3 mmol) gota a gota en 20 ml de THF. La mezcla se agita a -78 °C durante 1,5 horas, después se inactiva con 50 ml de ácido acético al 10 %. La mezcla de reacción se evapora a sequedad. El sólido bruto se trata con 54 ml de HCl 6 N y se agita a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría en hielo, se basicifica a pH 7-8 con NaOH 5 N y se extrae dos veces con EtOAc. La capa org. combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano al 20-50 % proporciona 817 mg de 4-bromo-5,6-dihidro-[2]pirindin-7-ona.

40 Etapa B: Una mezcla de 4-bromo-5,6-dihidro-[2]pirindin-7-ona (1,96 g, 9,2 mmol) en 100 ml de etanol se enfría a 0 °C y después se trata con borohidruro sódico (454,58 ml, 12,0 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y el disolvente se evapora. El sólido bruto se lleva a EtOAc/agua y las capas se separan. La capa org. se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano al 50-100 % proporciona 1,5 g del compuesto del título.

## Síntesis de los compuestos finales

Las condiciones de SFC quiral para la resolución de enantiómeros se exponen en la Tabla 2. Cuando no se establece la estereoquímica absoluta, por definición, el primer enantiómero que eluye se denomina enantiómero A y el segundo enantiómero que eluye se denomina enantiómero B. Cuando un compuesto contiene dos estereocentros, los diastereómeros se designan AA, AB, BA y BB, refiriéndose la primera letra al primer estereocentro resuelto y refiriéndose la segunda letra al segundo estereocentro resuelto en una secuencia sintética dada, con las designaciones A y B para el orden de elución como anteriormente. Los datos de CLEM se miden usando los métodos expuestos en la Tabla 3. Los datos de CLEM para los compuestos en la Tabla 1 se exponen en la Tabla 4. Los compuestos que se separaron en sus enantiómeros se muestran por entradas separadas en las Tablas 4 y 5 para el enantiómero A y el enantiómero B. Igualmente, los compuestos que se separaron en sus diastereómeros se muestran por entradas separadas para los diastereómeros AA, AB, BA y BB.

Ejemplo 1: Amida del ácido 2-[5-(4-Hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carboxílico. (Comp 1, Tabla 1)



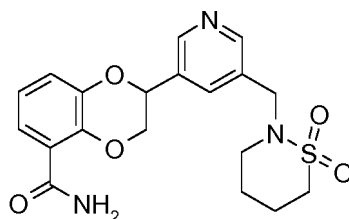
Etapa A: 4-(5-Bromo-piridin-3-il)-tetrahidro-piran-4-ol (516 mg, 2,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (760 mg, 3,0 mmol), acetato potásico (785 mg, 8,0 mmol) y Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (146 mg, 0,2 mmol) se combinan en un vial. Se añade dioxano (5 ml) y se burbujea Ar a través de la mezcla durante 5 minutos. El vial se cierra herméticamente y se calienta a 80 °C durante 4 horas para proporcionar 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-tetrahidro-piran-4-ol. Este se usa *in situ* para el posterior acoplamiento de Suzuki.

Etapa B: A la mezcla anterior de 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-tetrahidro-piran-4-ol se añade éster metílico del ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (540 mg, 2,0 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (146 mg, 0,2 mmol) y solución acuosa de carbonato sódico 2 M (2,0 ml, 4,0 mmol). Se burbujea Ar a través de la mezcla durante 5 minutos. El vial se cierra herméticamente y se calienta a 80 °C durante 16 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte en agua. Esto se extrae tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan a sequedad. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 1-5 % para proporcionar 290 mg de éster metílico del ácido 2-[5-(4-hidroxitetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

Etapa C: Una mezcla de éster metílico del ácido 2-[5-(4-hidroxi-tetrahidro-pyran-4-il)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (100 mg, 0,3 mmol) y paladio sobre carbono al 10 %, tipo Degussa (50 mg) en 1 ml de acético se desgasifica y se coloca bajo una bombona de hidrógeno. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El catalizador se retira por filtración y se lava con metanol. El filtrado se concentra a sequedad. El residuo se diluye con EtOAc y se lava con NaOH 1 N y salmuera. La capa de EtOAc se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra a sequedad. El producto bruto se purifica a través de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 1-5 % para proporcionar 60 mg de éster metílico del ácido 2-[5-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

Etapa D: Una mezcla de éster metílico del ácido 2-[5-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (400 mg, 1,1 mmol) y amoníaco 7 N en solución de metanol (3 ml, 20 mmol) se calienta en un tubo sellado a 70 °C durante 7 días. La reacción se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en una columna Biotage KP-NH (MeOH en DCM al 1-5 %) para proporcionar 300 mg del compuesto del título. Los estereoisómeros se separan usando SFC quiral.

El Compuesto 2 en la Tabla 1 se sintetiza de acuerdo con el procedimiento indicado en el Ejemplo 1, sustituyendo los reactivos disponibles en el mercado o los intermedios apropiados descritos anteriormente.

Ejemplo 2: Amida del ácido 2-[5-(1,1-Dioxo-1λ<sup>6</sup>,-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (Comp 3, Tabla 1)

5 Etapa A: 1,1-dióxido de 2-(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-[1,2]tiazinano (1,5 g, 5,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,90 g, 7,5 mmol), acetato potásico (1,96 g, 20,0 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (365,86 mg, 0,5 mmol) y 16 ml de 1,4-dioxano se combinan en un recipiente de reacción. El recipiente se lava abundantemente con argón y se sella. La mezcla se agita a 120 °C durante 2 horas y se enfría a temperatura ambiente.

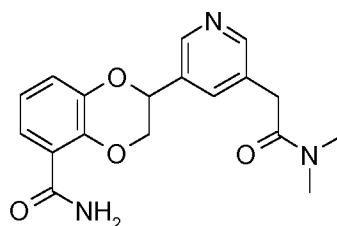
10 Etapa B: Éster metílico del ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (1,00 g, 3,7 mmol) se añade a la mezcla de reacción desde la etapa A, seguido de 5,0 ml de 1,4-dioxano y carbonato sódico acuoso 2 M (3,7 ml, 7,4 mmol). El recipiente se lava abundantemente con argón y se sella. La mezcla se agita a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y agua y se filtra a través de tierra de diatomeas. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar 1,1 g de éster metílico del ácido dioxo-1λ<sup>6</sup>,-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

20 Etapa C: Éster metílico del ácido 2-[5-(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>,-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (1,1 g, 2,6 mmol) y amoníaco 7 N en solución de MeOH (18,6 ml, 130,3 mmol) se combinan en un recipiente a presión. El recipiente se sella y se agita a 85 °C durante 16 horas. El sólido gris resultante se filtra para dar 656 mg de amida del ácido 2-[5-( 1,1-dioxo-1,λ<sup>6</sup>,-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

25 Etapa D: Amida del ácido 2-[5-(1,1-Dioxo-1λ<sup>6</sup>,-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (630 mg, 1,6 mmol), 50 ml de ácido acético y paladio sobre carbono al 10 % (167 mg, 0,16 mmol) se combinan. La mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentra y el sólido bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50-100 %/MeOH/EtOAc al 10 % para dar 375 mg del compuesto del título. Los estereoisómeros se separan mediante SFC quiral.

30 Los compuestos 4 a 27 y los compuestos 51 y 59 en la Tabla 1 se sintetizan de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 2, sustituyendo los reactivos disponibles en el mercado o los intermedios apropiados descritos anteriormente.

35 El Compuesto 28 en la Tabla 1 se sintetiza de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 2, sustituyendo el reactivo disponible en el mercado apropiado y metilamina al 33 % en etanol por amoníaco en metanol en la Etapa C.

Ejemplo 3: 2-[5-[2-(Dimetilamino)-2-oxo-etil]-3-piridil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxamida (Comp 29, Tabla 1)

40 Etapa A: 2-(5-Bromo-3-piridil)-N,N-dimetil-acetamida (0,8 g, 3,3 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,0 g, 4,1 mmol), acetato potásico (1,3 g, 13,2 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,24 g, 0,3 mmol) y 37 ml de 1,4-dioxano se combinan en un recipiente a presión. El recipiente se lava abundantemente con argón y se sella. La mezcla se agita a 120 °C durante 45 horas y se enfría a temperatura ambiente.

45 Etapa B: 2-Bromo-1,4-benzodioxin-5-carboxamida (0,9 g, 3,6 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,12 g, 0,17 mmol) y carbonato sódico acuoso 2 M (3,3 ml, 6,6 mmol) se añaden a la mezcla de reacción desde la etapa A. El recipiente se lava abundantemente con argón y se sella. La mezcla se agita a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y se enjuaga con MeOH al 10 % en DCM (150 ml). El filtrado se concentra. El producto bruto resultante se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 0-6 % como el gradiente para proporcionar 0,39 g de 2-[5-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-3-piridil]-1,4-benzodioxin-5-carboxamida.

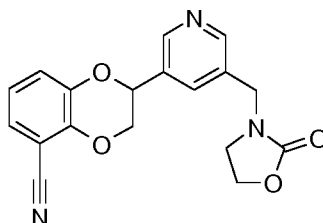


Etapa C: A una solución pre-desgasificada de 2-[5-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-3-piridil]-1,4-benzodioxin-5-carboxamida (0,62 g, 1,8 mmol) en 49 ml de ácido acético se añaden 124 mg de paladio sobre carbono al 10 % en peso. La mezcla resultante se evacúa y se carga de vuelta con H<sub>2</sub> (repetido dos veces). La mezcla se hidrogena después durante 2 horas. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y se enjuaga con EtOAc. El filtrado se concentra. El residuo resultante se disuelve en EtOAc. Se añaden solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y agua (10 ml). Las dos capas se separan. La capa acuosa se extrae con EtOAc (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran. El producto bruto resultante se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 0-10 % para proporcionar 0,43 g de 2-[5-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-3-piridil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxamida. Los estereoisómeros se separan mediante SFC quiral.

Los Compuestos 30 a 32 en la Tabla 1 se sintetizan de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 3, sustituyendo los reactivos disponibles en el mercado o los intermedios apropiados descritos anteriormente.

El Compuesto 33 en la Tabla 1 se sintetiza de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 3, sustituyendo metilamida del ácido 2-bromobenzo[1,4]dioxin-5-carboxílico por 2-bromo-1,4-benzodioxin-5-carboxamida en la Etapa B.

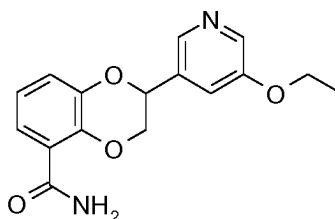
Ejemplo 4: 2-[5-(2-Oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo (Comp 34, Tabla 1)



A una solución de amida del ácido 2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, compuesto 31, enantiómero A (35 mg, 0,10 mmol) en 2,0 ml de 1,4-dioxano se añade piridina (0,16 ml, 1,97 mmol) seguido de anhídrido trifluoroacético (0,14 ml, 0,98 mmol). Después de 5 minutos, la reacción se vierte en 7,5 ml de agua y 7,5 ml de solución de NaHCO<sub>3</sub> saturada. El producto se extrae en EtOAc (2x) y los productos orgánicos combinados se lavan una vez con agua y después se secan (MgSO<sub>4</sub>). El producto orgánico se filtra y se concentra para dar el producto bruto que se purifica a través de cromatografía en columna ultrarrápida en una columna Biotage KP-NH eluyendo con metanol en DCM para proporcionar 25 mg del compuesto del título.

Los Compuestos 35 a 43 en la Tabla 1 se sintetizan de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 4, sustituyendo los compuestos apropiados descritos anteriormente. Se utiliza SFC quiral para la resolución de enantiómeros para los ejemplos sintetizados a partir de materiales de partida racémicos y las condiciones pueden encontrarse en la Tabla 2. Todos los demás ejemplos se preparan a partir de materiales de partida enantioméricamente puros. El Compuesto 44 en la Tabla 1 se sintetiza de acuerdo con los procedimientos en el Ejemplo 2 y el Ejemplo 4, sustituyendo el intermedio apropiado descrito anteriormente.

Ejemplo 5: Amida del ácido 2-(5-etoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (Comp 45, Tabla 1)



Etapa A: El éster metílico del ácido 2-(5-benciloxi-piridin-3-il)-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico se sintetiza a partir de 3-benciloxi-5-bromo-piridina y éster metílico del ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico de acuerdo con el método del Ejemplo 2, etapas A y B.

Etapa B: El éster metílico del ácido 2-(5-benciloxi-piridin-3-il)-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (500 mg, 1,3 mmol) se disuelve en 10 ml de DCM y 10 ml de metanol. Después se añade paladio sobre carbono al 5 % (280 mg, 0,13 mmol). Se fija una bombona de hidrógeno al matraz de reacción y la mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno durante 1,5 horas. Después la mezcla se filtra y el filtrado se concentra para dar 375 mg de éster metílico del ácido 2-(5-hidroxipiridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

Etapa C: Etanol (0,041 ml, 0,70 mmol), éster metílico del ácido 2-(5-hidroxipiridin-3-yl)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (100 mg, 0,35 mmol) y trifeniilfosfina (180 mg, 0,70 mmol) se disuelven en 3,0 ml de THF y se añade

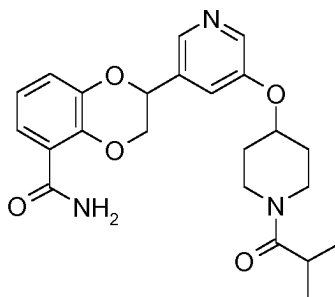
azodicarboxilato de diisopropilo (0,14 ml, 0,70 mmol). La mezcla se agita durante 5 horas y el disolvente se retira. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar 79 mg de éster metílico del ácido 2-(5-etoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

5 Etapa D: Hidróxido de litio monohidrato (21 mg, 0,50 mmol) se disuelve en 1,0 ml de agua y esta solución se añade a una solución de éster metílico del ácido 2-(5-etoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (79 mg, 0,25 mmol) en 2,0 ml de 1,4-dioxano. La mezcla se agita durante 64 horas y se añaden 0,3 ml de ácido acético. Después todos los disolventes se retiran y se añaden 25 ml de agua. Se forma un sólido y se filtra, se enjuaga con más agua y se seca para dar 71 mg de ácido 2-(5-etoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

10 Etapa E: El ácido 2-(5-hidroxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (71 mg, 0,24 mmol) se disuelve en 2,0 ml de DMF y se añade 1,1'-carbonildiimidazol (77 mg, 0,48 mmol). La mezcla se calienta a 60 °C durante 1 hora y después se enfría a temperatura ambiente. Después se añade solución acuosa de hidróxido de amonio al 28 % (0,33 ml, 2,4 mmol) y la mezcla se agita durante otra hora. Después se añaden 25 ml de agua y se forma un sólido. El sólido se filtra, se enjuaga con más agua y se seca para dar 53 mg del producto del título. Los enantiómeros del compuesto del título se separan usando SFC quiral.

15 Los Compuestos 46 y 47 en la Tabla 1 se sintetizan de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 5, sustituyendo el etanol en la Etapa C por los alcoholes disponibles en el mercado apropiados.

20 Ejemplo 6: Amida del ácido 2-[5-(1-isobutilil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (Comp 48, Tabla 1)



25 Etapa A: El éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(5-metoxicarbonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico se sintetiza de acuerdo con el Ejemplo 5, Etapa A a Etapa C, sustituyendo el etanol en la Etapa C por éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico disponible en el mercado.

30 Etapa B: El éster *terc*-butílico del ácido 4-[5-(5-metoxicarbonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (380 mg, 0,80 mmol) se disuelve en 5,0 ml de DCM y se añaden 1,0 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita durante 2 horas y todo el disolvente se retira. Se añade EtOAc (30 ml) junto con 10 ml de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se agita durante 10 min y la capa acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan y se concentran para dar 300 mg de éster metílico del ácido 2-[5-(piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

35 Etapa C: El éster metílico del ácido 2-[5-(piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (300 mg, 0,80 mmol) se disuelve en 5,0 ml de DCM. Después se añaden cloruro de isobutililo (0,16 ml, 1,52 mmol) y trietil amina (0,28 ml, 2,04 mmol). Después de que la mezcla se agitara durante 16 horas, se añaden 5 ml de solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml) junto con 15 ml de agua y 15 ml de DCM. La mezcla se agita durante 10 min y la capa acuosa se separa y se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan y se concentran para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice proporciona 160 mg de éster metílico del ácido 2-[5-(1-isobutilil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

40 Etapa D: Hidróxido de litio monohidrato (30 mg, 0,73 mmol) se disuelve en 1,0 ml de agua y esta solución se añade a una solución de éster metílico del ácido 2-[5-(1-isobutilil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (160 mg, 0,36 mmol) en 2,0 ml de 1,4-dioxano. La mezcla se agita durante 64 horas y se añaden 3 ml de ácido acético junto con 20 ml de EtOAc y 20 ml de agua. La capa acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Todas las capas orgánicas se combinan y se concentran para dar 110 mg de ácido 2-[5-(1-isobutilil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

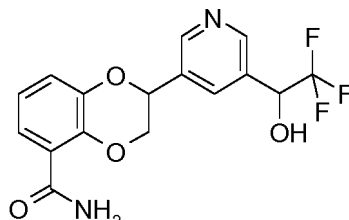
45 Etapa E: El ácido 2-[5-(1-isobutilil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (110 mg, 0,26 mmol) se disuelve en 2,0 ml de DMF y se añade 1,1'-carbonildiimidazol (84 mg, 0,52 mmol). La mezcla se calienta a 60 °C durante 1 hora y después se enfría a temperatura ambiente. Después se añade solución acuosa de hidróxido de amonio al 28 % (0,36 ml, 2,6 mmol) y la mezcla se agita durante otra hora. Después se añaden 25 ml de agua y se forma un sólido. El sólido se filtra, se enjuaga con más agua y se seca para dar 75 mg del producto del título. Los

55

enantiómeros del compuesto del título se separan usando SFC quirál.

Ejemplo 7: Amida del ácido 2-[5-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (Comp 49, Tabla 1)

5



10

Etapa A: La amida del ácido 2-[5-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico se prepara a partir de 1-(5-bromo-piridin-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanol y éster metílico del ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico de acuerdo con el método del Ejemplo 2, Etapa A a Etapa C. Los enantiómeros se separan usando SFC quirál (LUX Cellulose-2, 30 % (1:1:1 MeOH:EtOH:*i*-PrOH+0,1 % de DEA):CO<sub>2</sub>, 70 ml/min, 12 MPa (120 bar), 35 °C).

15

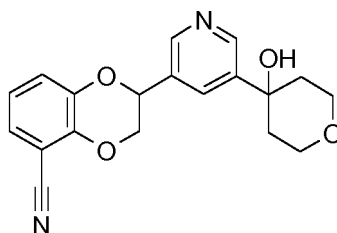
Etapa B: Amida del ácido 2-[5-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, enantiómero A (125 mg, 0,36 mmol) se hidrogena de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapa D para dar 90 mg de producto. La SFC quirál de este material administra 14 mg de 49AA y 14 mg de 49AB.

20

Etapa C: Amida del ácido 2-[5-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, enantiómero B (120 mg, 0,34 mmol) se hidrogena de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapa D para dar 90 mg de producto. La SFC quirál de este material administra 13 mg de 49BA y 15 mg de 49BB.

20

Ejemplo 8: 2-[5-(4-Hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo. (Comp 50, Tabla 1)

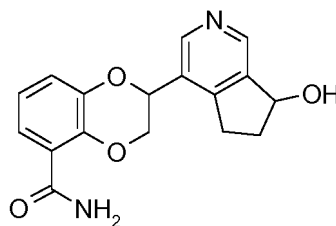


25

30

Una mezcla de amida del ácido 2-[5-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carboxílico, enantiómero B (40 mg, 0,1 mmol) y cloruro de paladio (N) (20 mg, 0,1 mmol) en 1 ml de ACN:Agua 1:1 se calienta en un vial sellado a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se deja enfriar y se añade agua. El precipitado resultante se retira por filtración y se seca. El sólido se disuelve en agua al 10 % en DMSO y se purifica por HPLC prep. Las fracciones se concentran a sequedad para proporcionar 8 mg del compuesto del título.

Ejemplo 9: Amida del ácido 2-(7-Hidroxi-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-4-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (Comp 52, Tabla 1)



35

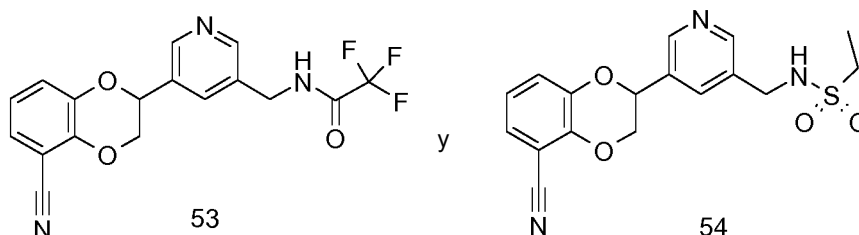
40

Etapa A: El éster metílico del ácido 2-(7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-4-il)-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico se sintetiza a partir de 4-bromo-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-ol y éster metílico del ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapas A y B. Los enantiómeros se separan usando SFC (LUX Cellulose-1, 45 % (MeOH)CO<sub>2</sub>, 125 ml/min, 12 MPa (120 bar), 40 °C).

Etapa B: Éster metílico del ácido 2-(7-Hidroxi-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-4-il)-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, enantiómero A se convierte en el compuesto del título, de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapas C y D. La SFC quiral da 52AA y 52AB.

5 Etapa C: Éster metílico del ácido 2-(7-Hidroxi-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-4-il)-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, enantiómero B se convierte en el compuesto del título, de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapas C y D. La separación quiral usando SFC da 52BA y 52BB.

10 Ejemplo 10: N-[5-(5-Ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida (Comp 53, Tabla 1) y 5-(5-Ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etansulfónico (54, Tabla 1)

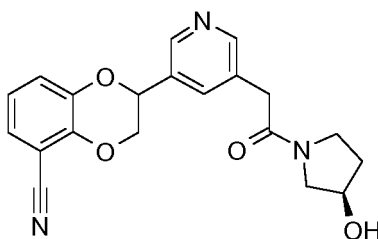


15 Etapa A: Éster metílico del ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico y éster *terc*-butílico del ácido (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-carbámico se convierten en éster *terc*-butílico del ácido [5-(5-carbamoil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbámico de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapa A a Etapa D.

20 Etapa B: Éster *terc*-butílico del ácido [5-(5-Carbamoil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbámico se convierte en éster *terc*-butílico del ácido [5-(5-ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbámico de acuerdo con el Ejemplo 4.

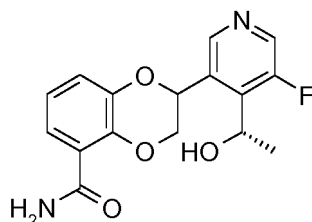
25 Etapa C: El éster *terc*-butílico del ácido [5-(5-ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbámico (140 mg, 0,4 mmol) se disuelve en 5 ml de DCM. Se añade ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retira para dar 100 mg de 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo. 2-(5-Aminometil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo  
bruto (100 mg, 0,4 mmol) que contiene ácido trifluoroacético residual se disuelve en 5 ml de THF. Se añaden N,N-diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,8 mmol) y cloruro de etansulfonilo (75 µl, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Después se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía ultrarrápida en una columna Biotage KP-NH con EtAOc en heptanos para dar 26 mg de 53 y 40 mg de [5-(5-ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida del ácido etansulfónico (54). Los enantiómeros de 54 se separan usando SFC quiral.

35 Ejemplo 11: 2-[5-[2-((R)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo (Comp 55, Tabla 1)



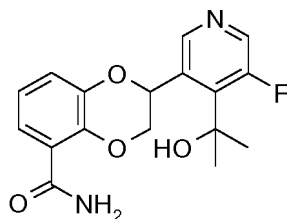
40 Etapa A: El éster (R)-3-{2-[5-(5-ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-il]-acetil}-ciclopentílico del ácido trifluoro-metansulfónico se prepara a partir de 2-(5-bromo-piridin-3-il)-1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etanona y éster metílico del ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapa A a Etapa D y el Ejemplo 4.

45 Etapa B: A éster (R)-3-{2-[5-(5-ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-il]-acetil}-ciclopentílico del ácido trifluoro-metansulfónico (140 mg, 0,30 mmol) en 5 ml de 1:1 THF:agua se añade hidróxido de litio (72 mg, 3,0 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentra a sequedad y el residuo se reparte entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se concentra a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice para dar 90 mg del compuesto racémico del título. Los enantiómeros de 55 se separan usando SFC quiral.

Ejemplo 12: Amida del ácido 2-[5-Fluoro-4-((S)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (Comp 56, Tabla 1)

- 5 Etapa A: 3-Bromo-5-fluoro-piridina (13 g, 74 mmol) se disuelve en 140 ml de THF seco y se enfría a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añade solución de LDA (44 ml, 2,0 M en THF, 88 mmol) y la mezcla se agita durante 2 horas a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después se añade solución de acetaldehído (30 ml, 5,0 M en THF, 150 mmol) a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la reacción se continúa durante otros 30 minutos.
- 10 Después se añade solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 ml) y la mezcla se calienta a temperatura ambiente. Se añade EtOAc (100 ml) junto con 75 ml de agua. La capa acuosa se separa y se extrae con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinan y se concentran para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida proporciona 14 g del producto racémico. La separación quiral del producto racémico usando SFC quiral proporciona 6,5 g de (R)-1-(3-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-etanol y 6,4 g de (S)-1-(3-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-etanol.
- 15 Etapa B: Una solución de (S)-1-(3-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-etanol (1,62 g, 7,4 mmol) en 25 ml de THF se enfría a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añade después solución de hidruro sódico al 60 % (736,23 mg, 18,4 mmol). La mezcla se agita a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, después se enfría a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añade n-butillitio 1,08 M en hexanos (10,23 ml, 11,0 mmol), seguido de borato de triisopropilo (2,55 ml, 11,0 mmol). El baño de enfriamiento se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y después se inactiva con 5,0 ml de solución 1:1 de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc.:agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente orgánico se evapora y la capa acuosa se neutraliza después a pH 6-7. La capa acuosa se extrae con EtOAc (3X) y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtran y se concentran para dar (S)-4-fluoro-3-metil-2-oxa-6-aza-1-bora-indan-1-ol bruto.
- 25 Etapa C: Éster metílico del ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (1,0 g, 3,7 mmol), (S)-4-fluoro-3-metil-2-oxa-6-aza-1-bora-indan-1-ol bruto (924 mg, 5,5 mmol), complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocendicloropaladio (II) DCM (150,63 mg, 0,18 mmol), 1,4-dioxano (15,00 ml) y solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2,0 M (3,69 ml, 7,4 mmol) se añaden a un recipiente a presión. El recipiente se lava abundantemente con argón, se sella y se agita a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y 25 ml de agua y la mezcla se filtra en tierra de diatomeas. Las capas del filtrado se separan y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano al 50-100 % para dar 659 mg de éster metílico del ácido 2-[5-fluoro-4-((S)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.
- 30 Etapa D: El éster metílico del ácido 2-[5-fluoro-4-((S)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico se convierte en el compuesto del título de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapas C y D. Los enantiómeros de benzodioxano se separan por SFC quiral.

El Compuesto 57 en la Tabla 1 se sintetiza de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 12, sustituyendo (R)-1-(3-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-etanol en la Etapa B.

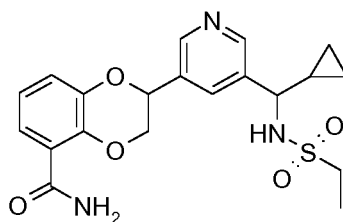
Ejemplo 13: Amida del ácido 2-[5-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (Comp 58, Tabla 1)

- 45 Etapa A: A una solución de amida del ácido 2-[5-Fluoro-4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidrobenzo[1,4] dioxin-5-carboxílico (comp 57) (632,00 mg, 2,0 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (1,01 g, 2,4 mmol) en 35 de acetonitrilo se añade ácido trifluoroacético (0,15 ml, 2,0 mmol). La mezcla heterogénea se agita a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se diluye con 150 ml de MeOH/DCM al 15 %. Se añaden NaOH 1 N y  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  2 M y la mezcla se filtra. Las capas se separan y la capa orgánica se concentra. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano al 50-100 % da 550 mg de amida del ácido 2-(4-acetil-5-

fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

Etapa B: Una solución de amida del ácido 2-(4-acetil-5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (440,00 mg, 1,4 mmol) en 44 ml de THF se enfría a 0 °C y después se trata con solución de bromuro de metilmagnesio 2,0 M en THF (2,3 ml, 6,6 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactiva con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluye con EtOAc/agua. La capa acuosa se separa y se extrae de vuelta con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. La purificación por cromatografía en columna en una columna Biotage KP-NH eluyendo con EtOAc al 50-100 % de EtOAc da 125 mg del compuesto del título. Los enantiómeros se separan usando SFC quiral.

Ejemplo 14: Amida del ácido 2-[5-(ciclopropil-etansulfonilamino-metil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (Comp 60, Tabla 1)



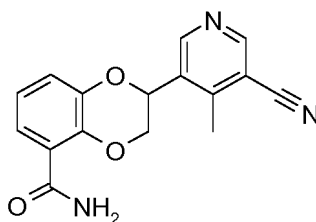
Etapa A: A una mezcla de 5-bromonicotinaldehído (0,50 g, 2,69 mmol) y etansulfonamida (0,37 g, 3,36 mmol) en 9,0 ml de tolueno se añade isopropóxido de titanio (IV) (1,59 ml, 5,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 3 horas después de cuyo tiempo se concentra a sequedad. El residuo restante se disuelve en 10 ml de THF y se enfría a -40 °C. El bromuro de ciclopropilmagnesio (16,13 ml, 8,1 mmol) se añade gota a gota y la mezcla de reacción se deja calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, después salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. El residuo restante se purifica a través de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM al 0-5 % para dar 0,59 g de [(5-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil-metil]-amida del ácido etansulfónico.

Etapa B: [(5-Bromo-piridin-3-il)-ciclopropil-metil]-amida del ácido etansulfónico y éster metílico del ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico se convierten en amida del ácido 2-[5-(ciclopropil-etansulfonilamino-metil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapas A-C. Los enantiómeros se separan usando SFC (Regis (S,S) Whelk-O 1, 40 % (EtOH+1 % de Isopropilamina):CO<sub>2</sub>, 80 ml/min, 10 MPa (100 bar), 25 °C).

Etapa C: Amida del ácido 2-[5-(ciclopropil-etansulfonilamino-metil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, enantiómero A se hidrogena de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapa D. La SFC quiral rinde 60AA y 60AB.

Etapa D: Amida del ácido 2-[5-(ciclopropil-etansulfonilamino-metil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, enantiómero B se hidrogena de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapa D. La SFC quiral rinde 60BA y 60BB.

Ejemplo 15: Amida del ácido 2-(5-ciano-4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-carboxílico (Comp 61, Tabla 1)



Etapa A: A una suspensión agitada de ácido 5-bromo-4-metil-nicotínico (1,75 g, 8,10 mmol) en 20 ml de DMF se añade CDI (1,97 g, 12,2 mmol). La mezcla se calienta a 65 °C durante 0,75 horas después de cuyo tiempo se enfría a temperatura ambiente y se trata con hidróxido de amonio (10,1 ml, 81,0 mmol). Después de agitar durante 2 horas la reacción se vierte en agua (150 ml) y el producto se extrae en EtOAc (3x). Los productos orgánicos combinados se secan (MgSO<sub>4</sub>), se filtran y se concentran. El residuo bruto restante se purifica a través de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM al 0-6 % para proporcionar 1,4 g de 5-bromo-4-metil-nicotinamida.

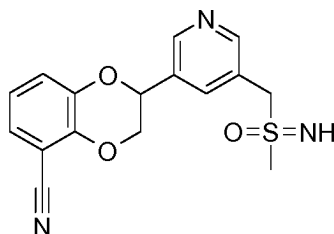
Etapa B: 5-Bromo-4-metil-nicotinamida y éster metílico del ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico se convierten en éster metílico del ácido 2-(5-carbamoil-4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico de acuerdo con

el Ejemplo 1, Etapas A-C

Etapa C: A una solución agitada de éster metílico del ácido 2-(5-carbamoil-4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (180 mg, 0,55 mmol) en 10,0 ml de 1,4-dioxano y piridina (0,89 ml, 10,9 mmol) se añade anhídrido trifluoroacético (0,77 ml, 5,5 mmol) de manera gota a gota durante 10 minutos. Tras la adición completa la reacción se agita durante 5 minutos después de cuyo tiempo se vierte en agua y NaHCO<sub>3</sub> (sat., 1:1, 150 ml). La mezcla se diluye con EtOAc y las capas se separan. La capa orgánica se lava una vez con agua y después se seca (MgSO<sub>4</sub>). La filtración y la concentración dieron 160 mg de éster metílico del ácido 2-(5-(ciano-4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

Etapa D: Una suspensión de éster metílico del ácido 2-(5-(ciano-4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (160 mg, 0,52 mmol) en amoníaco 7 N en metanol (5,0 ml, 35,0 mmol) se calienta a 85 °C. Después de 24 horas la reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El producto bruto restante se purifica a través de cromatografía en columna ultrarrápida en una columna Biotage KP-NH eluyendo con DCM para dar 70 mg del compuesto del título. Los enantiómeros se separaron usando SFC quiral.

Ejemplo 16: 2-(5-((imino(metil)oxo-λ<sup>6</sup>-sulfanil)metil)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo (Comp 62, Tabla 1)



Etapa A: El éster metílico del ácido 2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico se sintetiza a partir de (5-bromo-piridin-3-il)-metanol y éster metílico del ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico de acuerdo con el método del Ejemplo 1, etapas A a C. Los enantiómeros se separan por SFC quiral (Chiracel-OJ-H, DEA al 0,5 % en metanol, 100 ml/min, 10 MPa (100 bar), 25 °C).

Etapa B: A una solución enfriada (0 °C) de éster metílico del ácido (2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, enantiómero B (1,80 g, 6,0 mmol) y trifenilfosfina (1,88 g, 7,2 mmol) en 50 ml de DCM se añade tetrabromuro de carbono (2,38 g, 7,2 mmol). La reacción se agita durante 30 minutos después de cuyo tiempo la mezcla se filtra y los sólidos se lavan con DCM. El residuo bruto se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano al 10-100 % para dar 1,3 g de éster metílico del ácido 2-(5-bromometil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, enantiómero B.

Etapa C: Una solución de éster metílico del ácido 2-(5-bromometil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, enantiómero B (1,3 g, 3,6 mmol) en 35 ml de DMF se trata con tiometóxido sódico (325 mg, 4,6 mmol) y carbonato potásico (987 mg, 7,1 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de este tiempo la reacción se filtra y los sólidos se lavan con DCM. Los filtrados combinados se concentran y el residuo restante se purifica a través de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con MeOH en DCM al 0-8 % para dar 1 g de éster metílico del ácido 2-(5-metilsulfanilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, enantiómero B.

Etapa D: A una solución agitada a 0 °C de éster metílico del ácido 2-(5-metilsulfanilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, enantiómero B (1,00 g, 3,0 mmol) en 45 ml de cloroformo se añade ácido 3-cloroperoxibenzoico (593 mg, 2,4 mmol) en 4 adiciones durante 20 minutos. La reacción se agita durante 15 minutos a 0 °C y se trata con trietilamina (1,5 ml) y se concentra. El residuo restante se purifica por cromatografía ultrarrápida en una columna Biotage KP-NH eluyendo con EtOAc/heptano al 10-100 % para dar 600 mg de éster metílico del ácido 2-(5-metansulfanilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, mezcla de diastereómeros BA y BB.

Etapa E: A una solución de éster metílico del ácido 2-(5-metansulfanilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, diastereómeros BA y BB (600 mg, 1,7 mmol) en 30 ml of DCM se añade secuencialmente 2,2,2-trifluoroacetamida (390 mg, 3,5 mmol), óxido de magnesio (278 mg, 6,9 mmol), dímero de acetato de rodio (II) (53 mg, 0,1 mmol) y diacetato de yodobenceno (835 mg, 2,6 mmol). La reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de este tiempo, la reacción se re-carga con los reactivos usando los equivalentes originales. Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente la reacción se filtra y los sólidos se lavan con DCM. Los filtrados combinados se concentran y el residuo bruto restante se purifica a través de cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con EtOAc/heptano al 5-100 % para dar 160 mg de 2-(5-((metil(oxo)((trifluoroacetil)imino)-λ<sup>6</sup>-sulfanil)metil)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxilato de metilo, mezcla de diastereómeros BA y BB.

5 Etapa F: Un recipiente de reacción de microondas de 20 ml se carga con 2-(5-[[metil(oxo)[(trifluoroacetil)imino]-λ<sup>6</sup>-sulfanil]metil]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxilato de metilo, diastereómeros BA y BB (160 mg, 0,4 mmol) y amoníaco 7 N en metanol (8 ml). El recipiente se cierra herméticamente y se calienta a 85 °C durante 2 días. Después de este tiempo la reacción se enfría y se concentra. El producto bruto se purifica a través de HPLC (ACN/H<sub>2</sub>O al 5-60 %, 20 minutos, disolventes modificados con TFA) y las fracciones que contienen producto se concentran para dar 2-(5-[[imino(metil)oxo-λ<sup>6</sup>-sulfanil]metil]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxamida, mezcla de diastereómeros BA y BB.

10 Etapa G: A una mezcla de 2-(5-[[imino(metil)oxo-λ<sup>6</sup>-sulfanil]metil]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxamida, diastereómeros BA y BB (220 mg, 0,5 mmol) en 25 ml de dioxano se añade piridina (0,77 ml, 9,5 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,67 ml, 4,8 mmol) gota a gota. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos después de cuyo tiempo la mezcla se concentra a sequedad. El residuo restante se trata con MeOH 7 N en amoníaco (50 ml) y la mezcla se concentra. El residuo restante se purifica a través de HPLC (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O al 10-100 % durante 20 minutos, TFA al 0,1 %) para dar 70 mg de 2-(5-[[imino(metil)oxo-λ<sup>6</sup>-sulfanil]metil]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo. Los diastereómeros BA y BB se resuelven por SFC quiral para rendir 62BA y 62BB.

15 Etapa H: Éster metílico del ácido (2-(5-hidroximetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, enantiómero A se convierte en 2-(5-[[imino(metil)oxo-λ<sup>6</sup>-sulfanil]metil]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo, mezcla de diastereómeros AA y AB de acuerdo con el procedimiento anterior, Ejemplo 16, Etapas B a G. Los diastereómeros AA y AB se resuelven por SFC quiral para rendir 62AA y 62BB.

Tabla 2: Condiciones de separación por SFC quiral

N.º de comp.	Columna	Fase móvil	Caudal (ml/min)	Presión (MPa (bar))	Temp. (°C)
1	ChiralPak IC	32 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA + 0,1 % de DEA):CO <sub>2</sub>	85	11 (110)	40
2	RegisPack	30 % (2:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	130	12 (120)	35
3	RegisPack	45 % (EtOH):CO <sub>2</sub>	125	12 (120)	35
4	ChiralPak IC	31 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA + 1 % de DEA):CO <sub>2</sub>	84	13 (130)	40
5	RegisPack	25 % (1:1:1MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	75	12,5 (125)	40
6A	LUX Cellulose-3	25 % (1:1:1MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	155	12 (120)	35
6B	LUX Cellulose-3	25 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	150	12 (120)	35
7	LUX Cellulose-1	27 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	85	12 (120)	40
8	ChiralPak IC	40 % (MeOH):CO <sub>2</sub>	85	12 (120)	40
9	LUX Cellulose-1	28 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	145	12 (120)	40
10	ChiralPak AD-H	32 % (MeOH):CO <sub>2</sub>	90	12 (120)	40
11	RegisPack	25 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	110	13 (130)	40
12	LUX Cellulose-3	18 % (1:1:1MeOH:EtOH:IPA+0,1 % de DEA):CO <sub>2</sub>	70	12 (120)	35
13	LUX Cellulose-1	32 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA+0,1 % de DEA):CO <sub>2</sub>	85	12 (120)	35
14	ChiralPak IA	33 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA+0,1 % de DEA):CO <sub>2</sub>	110	12 (120)	35



ES 2 724 555 T3

(continuación)

N.º de comp.	Columna	Fase móvil	Caudal (ml/min)	Presión (MPa (bar))	Temp. (°C)
15	LUX Cellulose-1	30 % ((1:1:1MeOH:EtOH:IPA)+0,1 % de DEA): CO <sub>2</sub>	90	12 (120)	35
16	LUX Cellulose-3	40 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	135	12 (120)	35
17	LUX Cellulose-3	20 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	140	12 (120)	35
18	LUX Cellulose-1	35 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	140	12 (120)	35
19	LUX Cellulose-1	35 % 3:1:1(MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	80	12 (120)	35
21	LUX Cellulose-1	25 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	90	13 (130)	40
23	LUX Cellulose-1	28 % (6:7:7MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	80	12 (120)	40
24	ChiralPak AD-H	65 % (1:1 MeOH:IPA+0,2 % de isopropilamina):CO <sub>2</sub>	65	10 (100)	25
25	LUX Cellulose-1	30 % (67 % de MeOH:33 % (1:1EtOH:IPA)+0,1 % de DE A):CO <sub>2</sub>	65	12 (120)	35
26	RegisPack	25 % (MeOH):CO <sub>2</sub>	70	12 (120)	40
27	LUX Cellulose-2	40 % (MeOH):CO <sub>2</sub>	80	12 (120)	35
28	ChiralPak IC	16 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	90	12 (120)	40
29	RegisPack	15 % (11:5:4 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	90	12 (120)	40
30	RegisPack	25 % (2:1 IPA:MeOH)CO <sub>2</sub>	85	12 (120)	40
32	LUX Cellulose-1	30 % (4:3:3 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	80	12 (120)	40
33	LUX Cellulose-3	15 % (1:1:1MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	115	12 (120)	40
36	LUX Cellulose-3	25 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	120	12 (120)	40
43	LUX Cellulose-3	28 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	115	12 (120)	40
44	LUX Cellulose-3	20 % (85:15 MeOH:IPA):CO <sub>2</sub>	85	13 (130)	40
45	LUX Cellulose-1	30 % (1:1:1MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	110	14 (140)	40
48	LUX Cellulose-3	20 % 1:1:1(MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	80	12 (120)	40
49A	ChiralPak IC	25 % 1:1:1(MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	120	12 (120)	35

ES 2 724 555 T3

(continuación)

N.º de comp.	Columna	Fase móvil	Caudal (ml/min)	Presión (MPa (bar))	Temp. (°C)
49B	ChiralPak IC	25 % 1:1:1(MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	120	12 (120)	35
51	LUX Cellulose-1	40 % (1:1 MeOH:IPA):CO <sub>2</sub>	120	12 (120)	40
52A	RegisPack	25 % (6:3:1 IPA:MeOH:EtOH):CO <sub>2</sub>	80	12 (120)	40
52B	RegisPack	25 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	80	12 (120)	40
54	LUX Cellulose-3	20 % (2:3:3 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	65	13 (130)	40
55	LUX Cellulose-3	25 % (2:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	85	12 (120)	40
56	Chiracel OD-H	30 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	115	12 (120)	35
57	ChiralPak IA	30 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	120	12 (120)	35
58	LUX Cellulose-1	22 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	80	12 (120)	40
59	ChiralPak AD-H	45 % (3:1 ACN:MeOH+ 0,2 % de Isopropilamina): CO <sub>2</sub>	80	10 (100)	25
60A	RegisPack	35 % 1:1:1 (MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	145	12 (120)	35
60B	RegisPack	30 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	140	12 (120)	35
61	ChiralPak AD-H	26 % (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO <sub>2</sub>	90	12 (120)	40
62A	RegisPack	45 % (MeOH):CO <sub>2</sub>	80	12 (120)	40
62B	LUX Cellulose-4	31 % (65:35 MeOH:IPA):CO <sub>2</sub>	70	14 (140)	40

Tabla 3: Métodos de CL/EM

Método	Fase móvil A	Fase móvil B	Gradiente			Caudal (ml/min)	Columna
			Tiempo (min)	% de A	% de B		
A	Ácido fórmico al 0,1 % en agua	Ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo	0	90,0	10,0	0,5	Thermo Scientific, Aquasil C18, 50 x 2,1 mm, 5 µ
			0,5	90,0	10,0		
			1,5	1,0	99,0		
			2,5	1,0	99,0		
			3,3	90,0	10,0		
			4,0	90,0	10,0		
B	95 % de agua 5 % de acetonitrilo + 0,05 % de ácido fórmico	Acetonitrilo + Ácido fórmico al 0,05 %	90 % de A al 100 % de B en 1,19 minutos, retención al 100 % de B durante 1,70 minutos			0,8	BEH 2,1 x 50 mm C18, diámetro de partícula 1,7 µm

ES 2 724 555 T3

(continuación)

Método	Fase móvil A	Fase móvil B	Gradiente	Caudal (ml/min)	Columna
C	95 % de Agua 5 % de acetonitrilo +2,5 mM Amonio Bicarbonato	Acetonitrilo	90 % de A al 100 % de B en 1,19 minutos retención al 100 % de B durante 1,70 minutos	0,8	BEH 2,1 x 50 mm C18, diámetro de partícula 1,7 µm
D	95 % de Agua 5 % de acetonitrilo +2,5 mM Amonio Bicarbonato	Acetonitrilo	90 % de A al 100 % de B en 4,45 minutos retención al 100 % de B durante 4,58 minutos	0,8	BEH 2,1 x 50 mm C18, diámetro de partícula 1,7 µm
E	95 % de agua 5 % de acetonitrilo + 0,05 % de ácido fórmico	Acetonitrilo + Ácido fórmico al 0,05 %	95 % de A al 100 % de B en 3,65 minutos, retención al 100 % de B durante 4,95 minutos	0,6	HSS T3 2,1 x 100 mm, diámetro de partícula 1,8 µm
F	95 % de agua 5 % de acetonitrilo + 0,05 % de ácido fórmico	Acetonitrilo + Ácido fórmico al 0,05 %	100 % de A retención durante 1,00 minuto, 100 % de A al 95 % de B en 4,50 minutos retención al 100 % de B durante 4,91 minutos	0,6	HSS T3 2,1 x 100 mm, diámetro de partícula 1,8 µm

Tabla 4: Datos de CL/EM

N.º de Comp.	Masa encontrada	Tiempo de retención (min)	Método CLEM	N.º de Comp.	Masa encontrada	Tiempo de retención (min)	Método CLEM
1A	357,2	0,37	B	33A	412,0	0,58	C
1B	357,2	0,37	B	33B	412,0	0,57	C
2A	322,4	0,61	B	34A	338,0	0,64	C
2B	321,9	0,62	B	34B	338,0	0,61	C
3A	404,0	0,57	C	35A	336,1	0,63	B
3B	404,0	0,56	C	35B	336,0	0,66	B
4A	257,1	1,66	A	36A	352,2	1,23	A
4B	257,2	1,66	A	36B	352,2	1,22	A
5A	354,2	1,23	A	37A	331,0	0,64	B
5B	354,2	1,23	A	37B	331,2	0,64	B
6AA	354,2	0,44	B	38A	380,3	1,31	A
6AB	353,9	0,44	B	38B	380,3	1,31	A
6BA	354,0	0,44	B	39A	336,0	0,68	C
6BB	354,0	0,44	B	39B	336,0	0,68	C
7A	398,0	0,53	B	40A	394,9	0,81	B
7B	397,9	0,53	B	40B	394,9	0,85	B
8A	349,2	1,16	A	41A	386,2	0,74	B
8B	349,2	1,16	A	41B	386,3	0,74	B
9A	325,0	0,76	B	42A	354,0	1,21	D
9B	325,0	0,76	B	42B	354,0	1,19	D

ES 2 724 555 T3

(continuación)

N.º de Comp.	Masa encontrada	Tiempo de retención (min)	Método CLEM	N.º de Comp.	Masa encontrada	Tiempo de retención (min)	Método CLEM
10 <sup>a</sup>	341,4	0,48	B	43A	366,2	1,24	A
10B	340,9	0,47	B	43B	366,2	1,24	A
11A	355,1	0,56	B	44A	346,8	0,69	B
11B	355,1	0,56	B	44B	346,9	0,69	B
12A	398,2	0,53	B	45A	300,8	0,6	B
12B	397,8	0,51	B	45B	300,9	0,6	B
13A	384,3	1,14	A	46A	343,2	0,54	B
13B	384,3	1,14	A	46B	342,9	0,54	B
14A	354,0	0,5	B	47A	356,9	0,58	B
14B	354,0	0,5	B	47B	356,8	0,58	B
15A	369,6	0,42	B	48A	426,3	0,66	B
15B	369,7	0,42	B	48B	426,0	0,66	B
16A	412,1	1,19	A	49AA	354,9	0,59	B
16B	412,1	1,19	A	49AB	354,9	0,59	B
17A	383,8	0,51	C	49BA	354,9	0,6	B
17B	384,0	0,52	C	49BA	354,9	0,6	B
18A	384,0	0,52	C	50B	339,2	0,59	B
18B	384,0	0,52	C	51A	275,2	0,62	C
19A	370,2	0,5	C	51B	275,2	0,62	C
19B	369,9	0,5	C	52AA	313,1	0,48	C
20A	286,9	0,43	C	52AB	313,1	0,46	C
20B	286,9	0,43	C	52BA	313,1	0,46	C
21A	289,3	0,66	B	52BB	313,1	0,47	C
21B	289,0	0,66	B	53	363,8	0,78	B
22A	307,3	0,65	B	54A	359,9	0,65	B
22B	307,3	0,63	C	54B	359,9	0,65	B
23A	270,9	1,15	A	55A	366,3	1,29	A
23B	271,1	1,16	A	55B	366,3	1,28	A
24A	368,0	0,57	C	56A	319,2	1,2	A
24B	368,0	0,57	C	56B	319,2	1,2	A
25A	372,2	0,49	C	57A	319,2	1,2	A
25B	372,2	0,49	C	57B	319,2	1,2	A
26A	327,2	0,48	B	58A	332,9	0,7	C
26B	327,2	0,47	B	58B	332,9	0,7	C
27A	315,7	2,04	F	59A	270,9	0,62	C
27B	315,5	2,12	F	59B	271,3	0,41	B

(continuación)

N.º de Comp.	Masa encontrada	Tiempo de retención (min)	Método CLEM	N.º de Comp.	Masa encontrada	Tiempo de retención (min)	Método CLEM
28A	339,2	1,32	A	60AA	418,0	1,64	E
28B	339,2	1,32	A	60AB	418,0	1,62	E
29A	342,0	0,48	C	60BA	418,0	1,65	E
29B	342,0	0,48	C	60BB	418,0	1,63	E
30A	418,0	0,61	C	61A	296,0	0,6	C
30B	417,9	0,61	C	61B	296,0	0,6	C
31A	355,9	0,56	D	62AA	330,1	2,66	F
31B	355,9	0,59	D	62AB	330,1	2,66	F
32A	359,3	1,26	A	62BA	330,1	0,55	B
32B	359,3	1,26	A	62BB	330,1	0,55	B

## EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

### Preparación de mitocondria adrenal de macaco

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

### Inhibición de la Aldosterona Sintasa

15 Los compuestos de la invención pueden evaluarse para la inhibición de la aldosterona sintasa mediante el siguiente ensayo: Los ensayos se realizan en un formato de 96 pocillos con un volumen final de 60 µl/pocillo, que contienen fosfato potásico 100 mM, pH 7,4, DMSO al 1 % (v/v) y adicionalmente, 2 µM de corticosterona y 50 unidades de actividad CYP11B2. Las reacciones se inician mediante la adición de NADPH a 1 mM y se permiten avanzar durante 20 90 minutos a 37 °C. Las reacciones se terminan por la adición de 60 µl de MeCN que contienen un patrón interno para la espectrometría de masas. Después se transfieren cien microlitros a una placa de filtro de vidrio y se centrifugan a 570 x g durante 5 minutos y el filtrado se recoge. El producto de reacción aldosterona se cuantifica por espectrometría de masas. Para determinar el valor del blanco del ensayo (0 % de actividad), el NADPH se omite para algunas reacciones.

25 La inhibición dependiente de dosis se cuantifica por la inclusión del compuesto a diversas concentraciones. La actividad máxima (100 %) se define por las reacciones que contienen NADPH, pero sin compuesto. Las actividades en cada concentración se expresan como un porcentaje de la actividad máxima (eje y) y se representan contra la concentración de compuesto (eje x) y la concentración correspondiente al 50 % de actividad (CI<sub>50</sub>) determinada usando el programa de ajuste de curva XLFit usando un modelo logístico de 4 parámetros.

### Inhibición de la síntesis de cortisol

35 Los ensayos se realizan como para la aldosterona sintasa excepto por el uso de 150 unidades de CYP11B1, 11-desoxicortisol como sustrato y cortisol medido como producto.

40 Los compuestos representativos de la presente invención se ensayaron para su actividad en los anteriores ensayos. Los compuestos preferidos tienen una CI<sub>50</sub> < 1.000 nM y los compuestos más preferidos tienen una CI<sub>50</sub> < 100 nM en este ensayo. Como ejemplos, los datos para los compuestos representativos de la Tabla 1 se muestran en la Tabla 5. Los datos para los enantiómeros individuales se indican por entradas separadas para los enantiómeros A y B.

ES 2 724 555 T3

Tabla 5: Datos biológicos

N.º de Comp.	Inhibición de Cyp11B2 Cl <sub>50</sub> (nM)	Inhibición de Cyp11B1 Cl <sub>50</sub> (nM)		N.º de Comp.	Inhibición de Cyp11B2 Cl <sub>50</sub> (nM)	Inhibición de Cyp11B1 Cl <sub>50</sub> (nM)
1A	570	>100000		33A	7400	>30000
1B	33	24000		33B	280	>30000
2A	120	60		34A	9	8500
2B	17	230		34B	100	>30000
3A	140	>30000		35A	8	530
3B	33	5600		35B	33	6200
4A	68	3100		36A	100	>30000
4B	22	2500		36B	14	5800
5A	310	>30000		37A	61	25000
5B	39	22000		37B	12	8000
6AA	26	2200		38A	66	15000
6AB	70	10000		38B	6	700
6BA	190	>30000		39A	11	7300
6BB	1000	>30000		39B	220	>30000
7A	>30.000	>30000		40A	300	>30000
7B	47	19000		40B	70	11000
8A	>30.000	>30000		41A	110	24000
8B	28	13000		41B	8	3900
9A	110	5200		42A	110	18000
9B	10	2200		42B	10	1300
10A	66	3400		43A	25	22000
10B	14	230		43B	460	>30000
11A	180	24000		44A	9	2200
11B	19	4400		44B	81	13000
12A	100	18000		45A	18	210
12B	10	2000		45B	5	280
13A	>1000	>100000		46A	260	7000
13B	95	66000		46B	17	4200
14A	29	12000		47A	110	8500
14B	660	>30000		47B	10	1200
15A	48	15000		48A	51	3100
15B	540	>30000		48B	20	240
16A	24	5200		49AA	90	3200
16B	17	54		49AB	17	1100
17A	840	>30000		49BA	66	2500
17B	67	18000		49BA	15	1100

(continuación)

N.º de Comp.	Inhibición de Cyp11B2 Cl <sub>50</sub> (nM)	Inhibición de Cyp11B1 Cl <sub>50</sub> (nM)		N.º de Comp.	Inhibición de Cyp11B2 Cl <sub>50</sub> (nM)	Inhibición de Cyp11B1 Cl <sub>50</sub> (nM)
18A	610	16000		50B	8	3300
18B	41	1100		51A	140	1200
19A	1400	>30000		51B	38	20000
19B	70	24000		52AA	37	4100
20A	110	8200		52AB	37	820
20B	17	6800		52BA	71	16000
21A	5	2600		52BB	42	13000
21B	11	5300		53	35	24000
22A	62	2000		54A	-	23000
22B	11	2300		54B	-	14000
23A	7,5	1400		55A	26	11000
23B	13	2000		55B	240	>30000
24A	18	7000		56A	78	14000
24B	61	25000		56B	24	14000
25A	830	>100000		57A	50	16000
25B	60	15000		57B	59	15000
26A	48	1800		58A	190	23000
26B	14	670		58B	180	3000
27A	17	2800		59A	24	1100
27B	31	5000		59B	4	890
28A	2200	>30000		60AA	530	>30000
28B	180	6100		60AB	60	>30000
29A	44	22000		60BA	3200	>30000
29B	520	>30000		60BB	81	>30000
30A	75	22000		61A	52	25000
30B	550	24000		61B	44	22000
31A	52	>30000		62AA	320	>30000
31B	250	>30000		62AB	500	>30000
32A	73	6000		62BA	25	14000
32B	20	350		62BB	53	18000

**MÉTODOS DE USO TERAPÉUTICO**

- 5 De acuerdo con la invención, se proporcionan métodos novedosos de uso de los compuestos de fórmula (I). Los compuestos desvelados en el presente documento inhiben eficazmente la aldosterona sintasa. La inhibición de la aldosterona sintasa es un medio atractivo para la prevención y el tratamiento de una diversidad de enfermedades o afecciones que pueden mejorarse disminuyendo los niveles de aldosterona. De esta manera, los compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones como se describe en la sección de Antecedentes, incluyendo
- 10 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 focal segmental (FSGS);

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

Hiperplasia adrenal e hiperaldosteronismo primario y secundario.

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

En consecuencia, un compuesto de Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mediados por la aldosterona sintasa, incluyendo nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, nefropatía por IgA, síndrome nefrítico, glomeruloesclerosis focal segmentaria (FSGS), hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, síndrome de Conn, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, disfunción del ventrículo izquierdo, rigidez y fibrosis del ventrículo izquierdo, anomalías de llenado del ventrículo izquierdo, rigidez arterial, aterosclerosis y morbilidad cardiovascular asociada a hiperaldosteronismo primario o secundario, hiperplasia adrenal e hiperaldosteronismo primario y secundario.

Para su uso terapéutico, los compuestos de la invención pueden administrarse a través de una composición farmacéutica en cualquier forma de dosificación farmacéutica convencional de cualquier manera convencional. Las formas de dosificación convencionales típicamente incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la forma de dosificación particular seleccionada. Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a, vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasinoval, por infusión, sublingual, transdérmica, oral, tópica o por inhalación. Los modos de administración preferidos son oral e intravenoso.

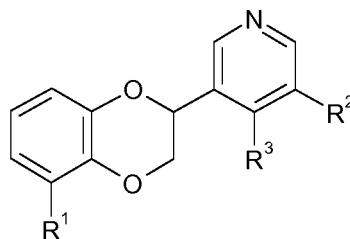
Los compuestos de esta invención también pueden administrarse solos o en combinación con adyuvantes que potencien la estabilidad de los inhibidores, que faciliten la administración de las composiciones farmacéuticas que los contienen en determinadas realizaciones, que proporcionen disolución o dispersión aumentadas, que aumenten la actividad inhibitoria, que proporcionen terapias complementarias y similares, incluyendo otros principios activos. En una realización, por ejemplo, pueden administrarse múltiples compuestos de la presente invención. Ventajosamente, tales terapias combinadas utilizan dosis menores de los agentes terapéuticos convencionales, evitando de esta manera posible toxicidad y efectos secundarios adversos incurridos cuando estos agentes se usan como monoterapias. Los compuestos de la invención pueden combinarse físicamente con los agentes terapéuticos convencionales u otros adyuvantes en una única composición farmacéutica. Ventajosamente, los compuestos pueden administrarse después juntos en una única forma de dosificación. 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 del mismo. El porcentaje (p/p) óptimo de un compuesto de la invención puede variar y está dentro de la competencia de aquellos expertos en la materia. Como alternativa, los compuestos de la presente invención y los agentes terapéuticos convencionales u otros adyuvantes pueden administrarse separadamente (bien en serie o bien en paralelo). Separar las dosificaciones 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 aquellos expertos 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 séricas, sustancias tamponantes, agua, sales o electrolitos y sustancias a base de celulosa. Las formas de dosificación preferidas incluyen comprimido, cápsula, cápsula comprimida, líquido, solución, suspensión, emulsión, pastillas, 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 pueden seleccionarse por aquellos expertos en la materia a partir de métodos disponibles y técnicas adecuadas 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 al día puede ser suficiente, pueden darse hasta 5 dosis al día. Para dosis orales, pueden requerirse hasta 2000 mg/día. Como el experto en la materia apreciará, pueden requerirse dosis más bajas o más altas dependiendo de factores particulares. Por ejemplo, los regímenes de dosificación y tratamiento específicos dependerán de factores tales como el perfil de salud general del paciente, la gravedad y el curso del trastorno del paciente o la disposición al mismo y el juicio del médico que trata.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



5

I

en donde:

- 10 R<sup>1</sup> se selecciona de -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(CH<sub>3</sub>) y -CN;  
 R<sup>2</sup> es -(X)-R<sup>4</sup>, en donde  
 -(X)- es un enlace, -CH<sub>2</sub>-, u -O-; y  
 R<sup>4</sup> se selecciona de  
 -H;  
 alquilo C<sub>1-3</sub>, opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados de -F, -OH y -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 15 halógeno;  
 -CN;  
 -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 -C(O)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, con la condición de que -(X)- no sea -O-;  
 -NHC(O)R<sup>5</sup> o -N(CH<sub>3</sub>)C(O)R<sup>5</sup>, con la condición de que -(X)- sea -CH<sub>2</sub>- y en donde R<sup>5</sup> se selecciona de cicloalquilo  
 20 C<sub>3-6</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres grupos -F;  
 -NHSO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 -CH(ciclopropil)NHSO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 -OCH<sub>2</sub>C(O)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, con la condición de que -(X)- sea -CH<sub>2</sub>-;  
 -S(=O)(=NH)CH<sub>3</sub>, con la condición de que -(X)- sea -CH<sub>2</sub>-;  
 25 heterociclilo seleccionado de tetrahidropirranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxo[1,2]-tiazina, morfolinilo,  
 oxazolidinilo, piperidinilo, azetidino, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a tres  
 grupos seleccionados de -C(O)alquilo C<sub>1-3</sub>, halógeno, -OH, oxo y alquilo C<sub>1-3</sub>;  
 -C(O)-heterociclilo, con la condición de que -(X)- sea -CH<sub>2</sub>-, en donde dicho heterociclilo se selecciona de morfolin-  
 4-ilo, pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de -F y -OH;  
 30 cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con -CN u -OH; y  
 fenilo, opcionalmente sustituido con -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; y  
 R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con -OH; o  
 R<sub>2</sub> y R<sup>3</sup> juntos forman un anillo de cicloalquilo de cinco elementos anelado opcionalmente sustituido con -OH;  
 o una sal o un estereoisómero del mismo.

35

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

- 40 R<sup>1</sup> es -C(O)NH<sub>2</sub> o -CN;  
 R<sup>2</sup> es -(X)-R<sup>4</sup>, en donde  
 -(X)- es un enlace y  
 R<sup>4</sup> se selecciona de  
 -CH<sub>3</sub>;  
 -CF<sub>3</sub>;  
 -CHF<sub>2</sub>;  
 45 -CH<sub>2</sub>OH;  
 -CH(OH)CH<sub>3</sub>;  
 -CH(OH)CF<sub>3</sub>;  
 -F;  
 -CN;  
 50 heterociclilo seleccionado de tetrahidropirranilo y pirrolidinilo, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente  
 sustituido con uno a tres grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-3</sub>, halógeno, -OH y oxo;  
 cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con -CN u -OH; y  
 fenilo, opcionalmente sustituido con -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; o  
 -(X)- es O y  
 55 R<sup>4</sup> se selecciona de

alquilo C<sub>1-3</sub>,

-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>; y

heterociclilo seleccionado de tetrahidropiraniolo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo y azetidiniolo, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de -C(O)alquilo C<sub>1-3</sub>, halógeno, -OH, oxo y alquilo C<sub>1-3</sub>; o

X es (-CH<sub>2</sub>-) y

R<sup>4</sup> se selecciona de

-SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>;

-C(O)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;

-NHC(O)R<sup>5</sup> o -N(CH<sub>3</sub>)C(O)R<sup>5</sup>, en donde R<sup>5</sup> se selecciona de ciclopropilo y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres grupos -F;

-OCH<sub>2</sub>C(O)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;

-NHSO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>;

-S(=O)(=NH)CH<sub>3</sub>;

heterociclilo seleccionado de pirrolidinilo, 1,1-dioxo[1,2]-tiazina, morfolinilo y oxazolidinilo, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de -C(O)alquilo C<sub>1-3</sub>, halógeno, -OH, oxo y alquilo C<sub>1-3</sub>; y

-C(O)-heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona de morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de -F y -OH; y R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con -OH;

o una sal o un estereoisómero del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde:

R<sup>2</sup> es -(X)-R<sup>4</sup>, en donde

-(X)- es un enlace y

R<sup>4</sup> se selecciona de

-CF<sub>3</sub>;

-CHF<sub>2</sub>;

-CH<sub>2</sub>OH;

-CH(OH)CH<sub>3</sub>;

-CH(OH)CF<sub>3</sub>;

-F;

-CN;

heterociclilo seleccionado de tetrahidropiraniolo y pirrolidinilo, en donde dicho heterociclilo está sustituido con uno a tres grupos seleccionados de alquilo C<sub>1-3</sub>, -F, -OH y oxo;

cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, sustituido con -CN u -OH; y

fenilo, opcionalmente sustituido con -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; y

R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con -OH;

o una sal o un estereoisómero del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en donde:

R<sup>2</sup> es -(X)-R<sup>4</sup>, en donde

-(X)- es O y

R<sup>4</sup> se selecciona de

alquilo C<sub>1-3</sub>,

-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub> alquilo C<sub>1-3</sub>; y

heterociclilo seleccionado de tetrahidropiraniolo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo y azetidiniolo, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con -C(O)alquilo C<sub>1-3</sub>; y

R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con -OH;

o una sal o un estereoisómero del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:

R<sup>2</sup> es -(X)-R<sup>4</sup>, en donde

X es (-CH<sub>2</sub>-) y

R<sup>4</sup> se selecciona de

-SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>;

-C(O)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;

-NHC(O)R<sup>5</sup> o -N(CH<sub>3</sub>)C(O)R<sup>5</sup>, en donde R<sup>5</sup> se selecciona de ciclopropilo y alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres grupos -F;

-OCH<sub>2</sub>C(O)N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;

-NHSO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-3</sub>;

-S(=O)(=NH)CH<sub>3</sub>;

heterociclilo seleccionado de pirrolidinilo, 1,1-dioxo[1,2]-tiazina, morfolinilo y oxazolidinilo, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados de oxo y alquilo C<sub>1-3</sub>; y -C(O)-heterociclilo, en donde el heterociclilo se selecciona de morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de -F y -OH; y R<sup>3</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con -OH; o una sal o un estereoisómero del mismo.

5

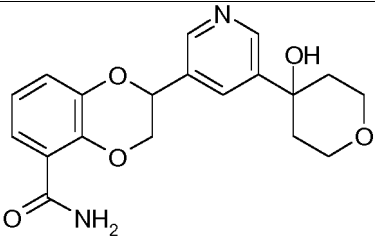
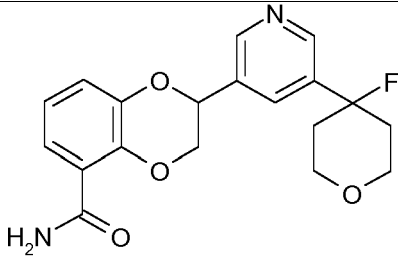
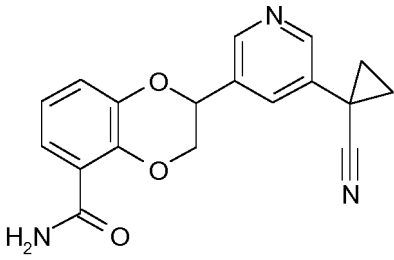
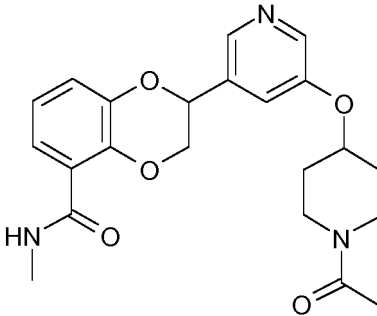
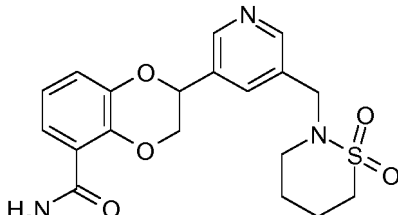
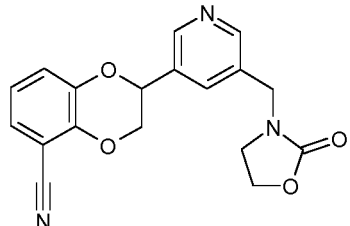
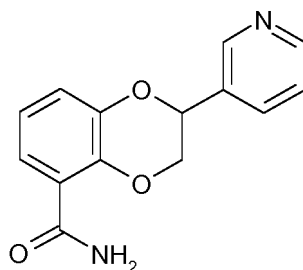
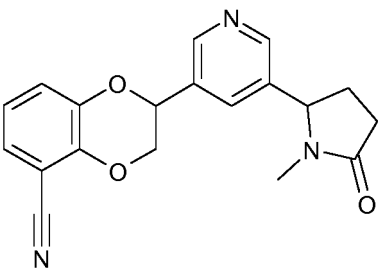
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde:

10 R<sup>1</sup> es -C(O)NH<sub>2</sub>;  
o una sal o un estereoisómero del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde:

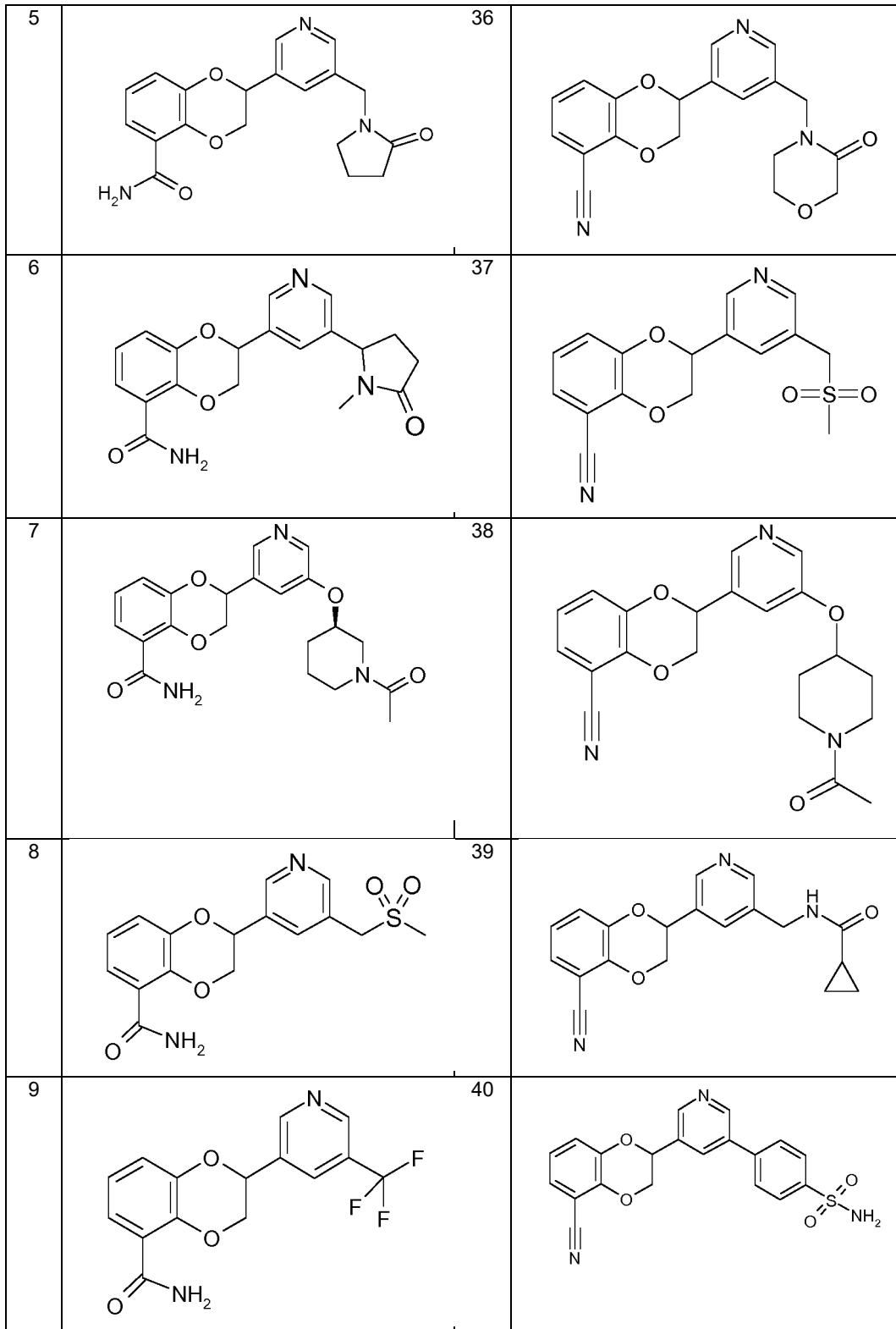
15 R<sup>1</sup> es -CN;  
o una sal o un estereoisómero del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

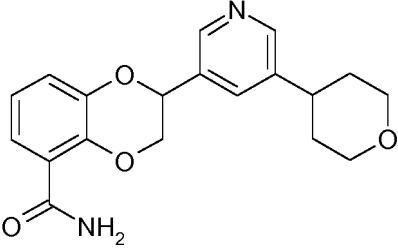
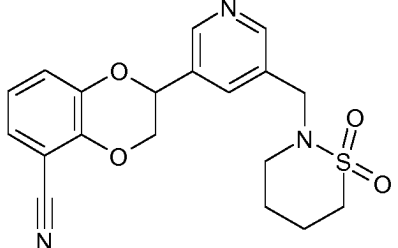
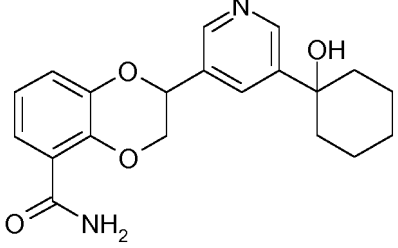
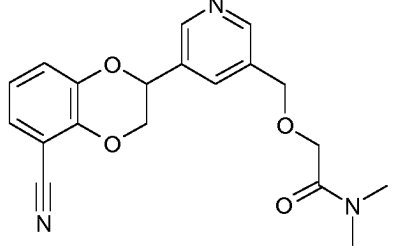
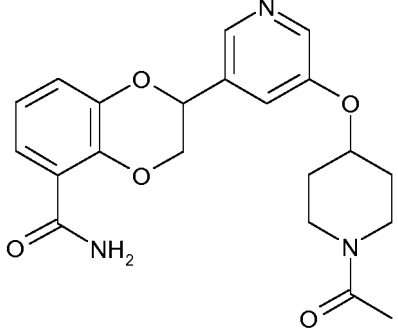
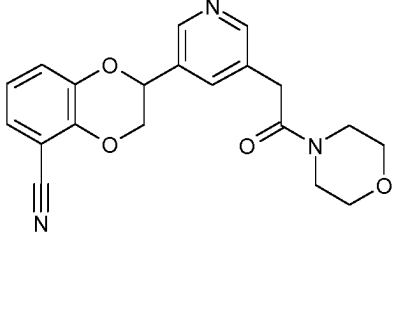
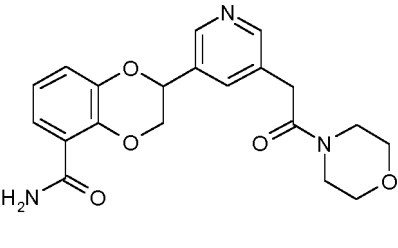
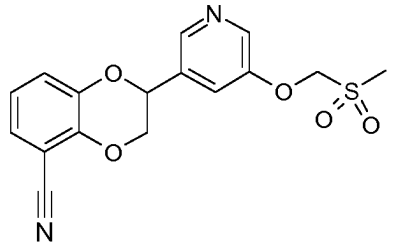
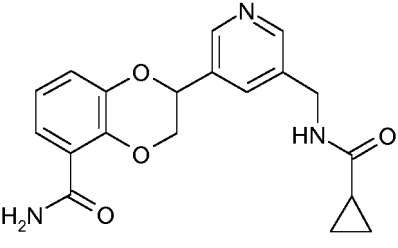
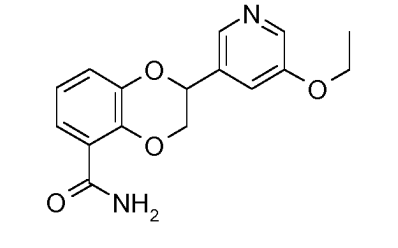
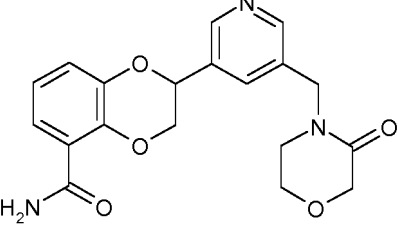
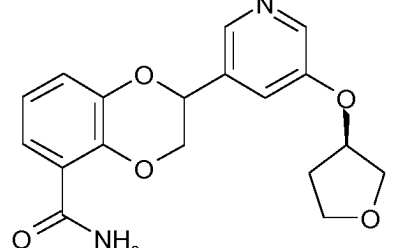
1		32	
2		33	
3		34	
4		35	

20

(continuación)



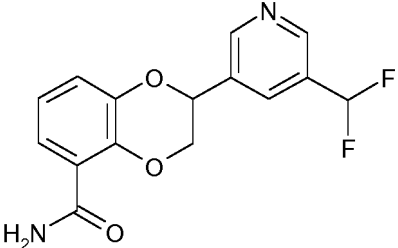
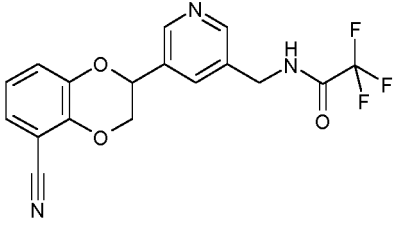
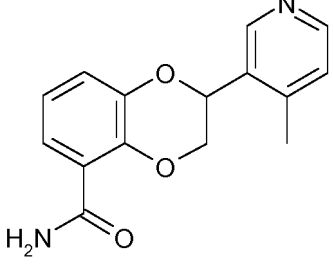
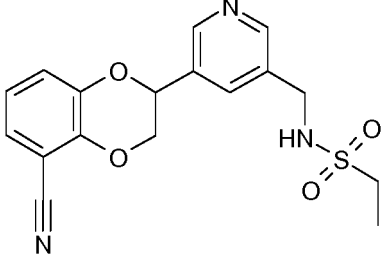
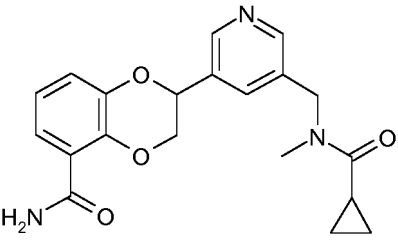
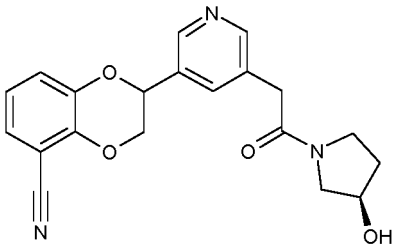
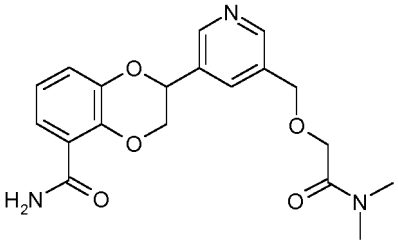
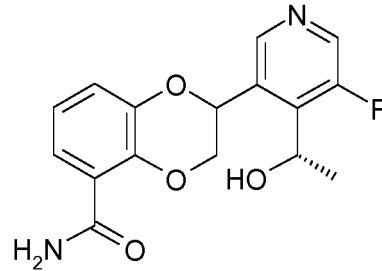
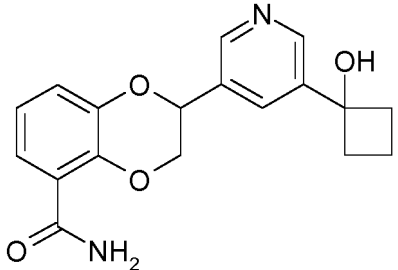
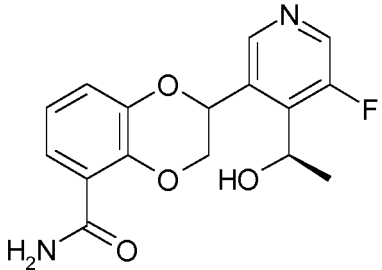
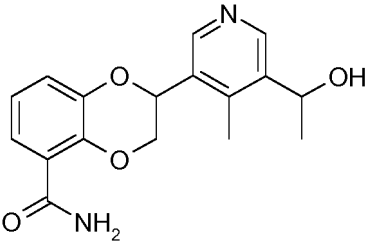
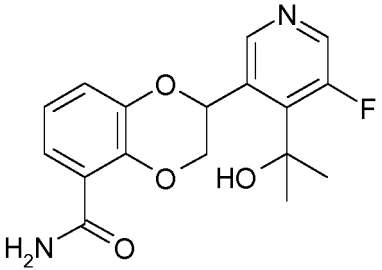
(continuación)

10		41	
11		42	
12		43	
13		44	
14		45	
15		46	

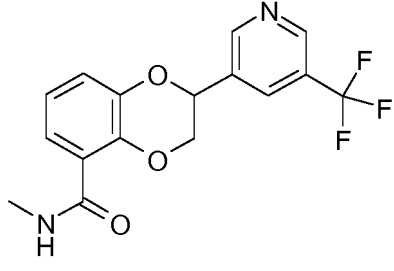
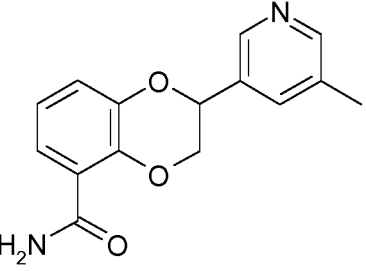
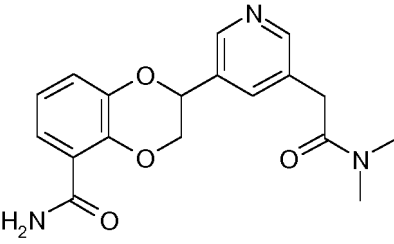
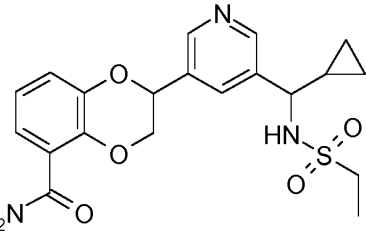
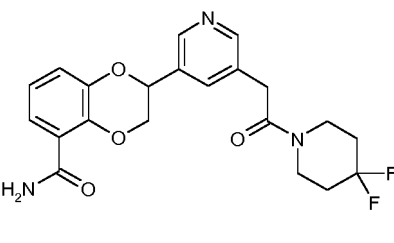
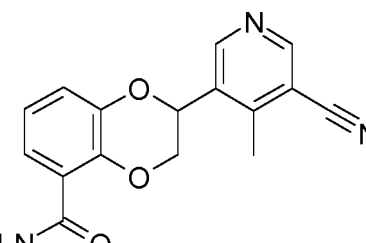
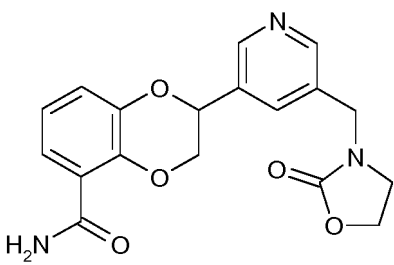
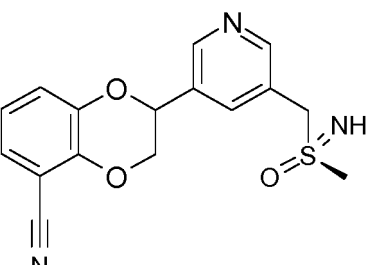
(continuación)

16	 <chem>CC(=O)Nc1ccc2c(c1)oc(C3=CC=C(C=C3)N4=CC=CC=C4S(=O)(=O)N)oc2</chem>	47	 <chem>CC(=O)Nc1ccc2c(c1)oc(C3=CC=C(C=C3)N4=CC=CC=C4OC5CCOCC5)oc2</chem>
17	 <chem>CC(=O)Nc1ccc2c(c1)oc(C3=CC=C(C=C3)N4=CC=CC=C4OC5CCN(C5)C(=O)C)oc2</chem>	48	 <chem>CC(=O)Nc1ccc2c(c1)oc(C3=CC=C(C=C3)N4=CC=CC=C4OC5CCN(C5)C(=O)C)oc2</chem>
18	 <chem>CC(=O)Nc1ccc2c(c1)oc(C3=CC=C(C=C3)N4=CC=CC=C4OC5CCN(C5)C(=O)C)oc2</chem>	49	 <chem>CC(=O)Nc1ccc2c(c1)oc(C3=CC=C(C=C3)N4=CC=CC=C4OC5CCN(C5)C(F)C(F)O)oc2</chem>
19	 <chem>CC(=O)Nc1ccc2c(c1)oc(C3=CC=C(C=C3)N4=CC=CC=C4OC5CCN(C5)C(=O)C)oc2</chem>	50	 <chem>N#Cc1ccc2c(c1)oc(C3=CC=C(C=C3)N4=CC=CC=C4OC5CCOCC5)oc2</chem>
20	 <chem>CC(=O)Nc1ccc2c(c1)oc(C3=CC=C(C=C3)N4=CC=CC=C4CO)oc2</chem>	51	 <chem>CC(=O)Nc1ccc2c(c1)oc(C3=CC=C(C=C3)N4=CC=CC=C4C5=CC=C(C=C5)F)oc2</chem>
21	 <chem>CC(=O)Nc1ccc2c(c1)oc(C3=CC=C(C=C3)N4=CC=CC=C4C5=CC=C(C=C5)C(F)C)oc2</chem>	52	 <chem>CC(=O)Nc1ccc2c(c1)oc(C3=CC=C(C=C3)N4=CC=CC=C4C5=CC=C(C=C5)N6C=CC=CC6O)oc2</chem>

(continuación)

22		53	
23		54	
24		55	
25		56	
26		57	
27		58	

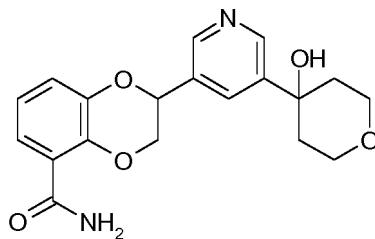
(continuación)

28		59	
29		60	
30		61	
31		62	

o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 seleccionado del grupo que consiste en los números de compuesto 1, 5, 12, 29, 37, 43, 56, 61 y 62 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

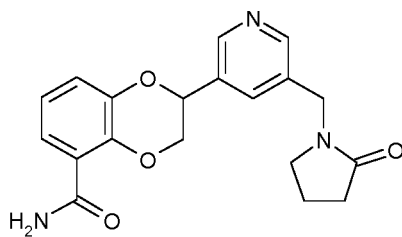
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



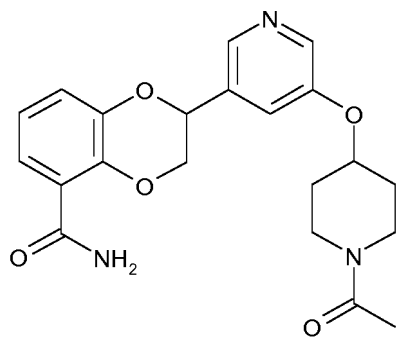
10

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



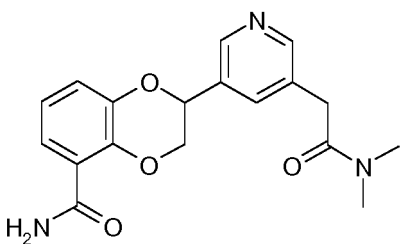


12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



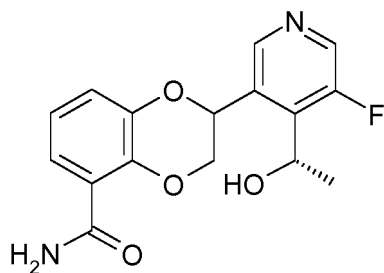
5

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



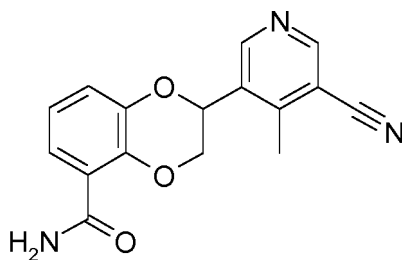
10

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



15

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es



20

16. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 15 y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso como un medicamento.

5 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para su uso en un método de  
tratamiento de una enfermedad o un trastorno que pueda mejorarse por la inhibición de la aldosterona sintasa  
seleccionado de nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, nefropatía por IgA, síndrome nefrítico,  
glomeruloesclerosis focal segmentaria (FSGS), hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, síndrome de Conn,  
10 insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, disfunción del ventrículo izquierdo, rigidez y fibrosis  
del ventrículo izquierdo, anomalías de llenado del ventrículo izquierdo, rigidez arterial, aterosclerosis y morbilidad  
cardiovascular asociada a hiperaldosteronismo primario o secundario, hiperplasia adrenal e hiperaldosteronismo  
primario y secundario.

15 20. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la enfermedad o el trastorno se  
seleccionan de nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, glomerulonefritis, nefropatía por IgA, síndrome nefrítico y  
glomeruloesclerosis focal segmental (FSGS).

21. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la enfermedad es nefropatía diabética.