

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 780 699**

(51) Int. Cl.:

C07D 221/04 (2006.01) **A61K 31/472** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **A61K 31/435** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) **A61K 31/4355** (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) **A61P 25/04** (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/044 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 491/056 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2014 PCT/US2014/045675**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15006280**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2014 E 14744707 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2020 EP 3019478**

(54) Título: **Amidas de piperidina fusionadas útiles como moduladores de canales iónicos**

(30) Prioridad:

10.07.2013 US 201361844499 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.08.2020

(73) Titular/es:

VERTEX PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
50 Northern Avenue
Boston, MA 02210, US

(72) Inventor/es:

DENINNO, MICHAEL, PAUL;
ANDERSON, COREY;
CONROY, ERICA, LYNN;
FRIEMAN, BRYAN, A.;
GROOTHENHUIS, PETER, DIEDERIK JAN;
HADIDA-RUAH, SARA, SABINA;
HURLEY, DENNIS, JAMES;
PIERRE, FABRICE JEAN, DENIS;
SILINA, ALINA;
UY, JOHNNY y
ZHOU, JINGLAN

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 780 699 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

Amidas de piperidina fusionadas útiles como moduladores de canales iónicos

5 **REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS**

[0001] Esta aplicación reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de EE.UU. Nº 61/844.499, presentada el 10 de julio de 2013.

10 **CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN**

[0002] La invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de canales iónicos. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y métodos para usar las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

[0003] El dolor es un mecanismo protector que permite a los animales sanos evitar el daño tisular y evitar más daño al tejido lesionado. Sin embargo, hay muchas condiciones en las que el dolor persiste más allá de su utilidad, o donde los pacientes se beneficiarían de la inhibición del dolor. Se cree que los canales de sodio activados por voltaje juegan un papel crítico en la señalización del dolor. Esta creencia se basa en los roles conocidos de estos canales en la fisiología normal, los estados patológicos que surgen de las mutaciones en los genes de los canales de sodio, el trabajo preclínico en modelos animales de enfermedades y la utilidad clínica de los agentes moduladores de los canales de sodio conocidos (Cummins, T.R., Sheets, P.L., y Waxman, S.G., *The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain*. Pain 131 (3), 243 (2007); England, S., *Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics*. Expert Opin Investig Drugs 17 (12), 1849 (2008); Kraft, D. S. y Bannon, A. W., *Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities*. Curr Opin Pharmacol 8 (1), 50 (2008)).

30 [0004] Canales de sodio de voltaje gated (de NaV) son mediadores biológicos clave de la señalización eléctrica. Los NaV son los mediadores principales del movimiento ascendente rápido del potencial de acción de muchos tipos de células excitables (p. ej., neuronas, miocitos esqueléticos, miocitos cardíacos) y, por lo tanto, son críticos para el inicio de la señalización en esas células (Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, tercera ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001). Debido al papel que juega el NaV en el inicio y la propagación de las señales neuronales, los antagonistas que reducen las corrientes de NaV pueden prevenir o reducir la señalización neural. Por lo tanto, los canales de NaV se consideran objetivos probables en estados patológicos donde se predice que la excitabilidad reducida alivia los síntomas clínicos, como el dolor, la epilepsia y algunas arritmias cardíacas (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O. y Krupp, J.J., *Voltage-gated sodium channels in neurological disorders*. CNS Neurol Disord Drug Targets 7 (2), 144 (2008)).

40 [0005] Los NaV forman una subfamilia de la super-familia del canal iónico de voltaje gated y comprende 9 isoformas, designadas NaV 1.1 - NaV 1.9. Las localizaciones tisulares de las nueve isoformas varían mucho. NaV 1.4 es el canal primario de sodio del músculo esquelético, y NaV1.5 es el canal primario de sodio de los miocitos cardíacos. Los NaV1.7, 1.8 y 1.9 se localizan principalmente en el sistema nervioso periférico, mientras que los NaV 1.1, 1.2, 1.3 y 1.6 son canales neuronales que se encuentran tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Los comportamientos funcionales de las nueve isoformas son similares pero distintos en los detalles de su comportamiento cinético y dependiente del voltaje (Catterall, WA, Goldin, AL y Waxman, SG, *International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels*. Pharmacol Rev 57 (4), 397 (2005)).

50 [0006] Los canales NaV han sido identificados como el objetivo primario para algunos agentes farmacéuticos clínicamente útiles que reducen el dolor (Cummins, TR, Sheets, PL, y Waxman, SG, *The roles of sodium channels in nociception: Implications for mechanisms of pain*. Pain 131 (3), 243 (2007)). Los anestésicos locales, como la lidocaína, bloquean el dolor al inhibir los canales de NaV. Estos compuestos proporcionan una excelente reducción del dolor local, pero sufren el inconveniente de abolir el dolor agudo normal y los aportes sensoriales. La administración sistémica de estos compuestos produce efectos secundarios limitantes de la dosis que generalmente se atribuyen al bloqueo de los canales neurales en el SNC (náuseas, sedación, confusión, ataxia). También pueden ocurrir efectos secundarios cardíacos, y de hecho, estos compuestos también se usan como antiarrítmicos de clase 1, presumiblemente debido al bloqueo de los canales de NaV1.5 en el corazón. También se ha sugerido que otros compuestos que han demostrado ser efectivos para reducir el dolor actúan mediante el bloqueo de los canales de sodio, como la carbamazepina, la lamotrigina y los antidepresivos tricíclicos (Soderpalm, B., *Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action*. Eur J Pain 6 Suppl A, 3 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., y Wang, S. Y., *Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine*. J Membr Biol 222 (2), 79 (2008)). Estos compuestos también están limitados en dosis por efectos adversos similares a los observados con los anestésicos locales. Se espera que los antagonistas que bloquean específicamente solo la(s) isoforma(s) crítica(s) para la nocipción tengan una mayor eficacia ya que la reducción de los efectos adversos causados por el bloqueo de

cañales fuera del objetivo debería permitir una dosificación más alta y, por lo tanto, un bloqueo más completo de las isoformas de los canales diana.

[0007] Cuatro isoformas de NaV, NaV 1.3, 1.7, 1.8 y 1.9, se han indicado específicamente como posibles dianas de dolor. El NaV 1.3 normalmente se encuentra en las neuronas sensibles al dolor de los ganglios de la raíz dorsal (GRD)

solo al comienzo del desarrollo y se pierde poco después del nacimiento tanto en humanos como en roedores. No obstante, se ha descubierto que las lesiones que dañan los nervios provocan un retorno de los canales NaV 1.3 a las neuronas DRG y esto puede contribuir a la señalización de dolor anormal en varias condiciones de dolor crónicas resultantes del daño nervioso (dolor neuropático). Estos datos han llevado a sugerir que el bloqueo farmacéutico de

NaV 1.3 podría ser un tratamiento efectivo para el dolor neuropático. En oposición a esta idea, la eliminación genética global de NaV 1.3 en ratones no previene el desarrollo de alodinia en modelos de dolor neuropático en ratones (Nassar, MA et al., Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in NaV 1.3 null mutant mice. Mol Pain 2, 33 (2006)). Se desconoce si los cambios compensatorios en otros canales permiten el dolor neuropático normal en ratones con NaV 1.3 inactivado, aunque se ha informado que la inactivación de NaV 1.1 da como resultado una regulación drástica de NaV 1.3. El efecto inverso en los knockouts de NaV 1.3 podría explicar estos resultados.

[0008] El NaV1.7, 1.8 y 1.9 se expresan altamente en las neuronas DRG, incluidas las neuronas cuyos axones forman las fibras nerviosas C y A δ que se cree que transportan la mayoría de las señales de dolor desde las terminales nocioceptivas al sistema nervioso central.. Al igual que NaV 1.3, la expresión de NaV1.7 aumenta después de una lesión nerviosa y puede contribuir a estados de dolor neuropático. La localización de NaV1.7, 1.8 y 1.9 en los nocioceptores condujo a la hipótesis de que la reducción de las corrientes de sodio a través de estos canales podría aliviar el dolor. De hecho, las intervenciones específicas que reducen los niveles de estos canales han demostrado su eficacia en modelos animales de dolor.

[0009] La reducción específica de NaV1.7 en roedores por múltiples técnicas diferentes ha resultado en la reducción de los comportamientos de dolor observables en los animales modelo. La inyección de una construcción de ADNc de NaV1.7 antisentido viral reduce en gran medida las respuestas normales al dolor debido a inflamación o lesión mecánica (Yeomans, DC et al., Decrease in inflammatory hyperalgesia by herpes vector-mediated knockdown of NaV1.7 sodium channels in primary afferents. Hum Gene Ther 16 (2), 271 (2005)). Del mismo modo, una eliminación genética de NaV1.7 en un subconjunto de neuronas nociceptor redujo el dolor agudo e inflamatorio en modelos de ratón (Nassar, MA et al., Nociceptor-specific gene deletion reveals a major role for NaV1.7 (PN1) in acute and inflammatory pain. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 101 (34), 12706 (2004)). La omisión global de NaV1.7 en ratones conduce a la muerte en cachorros presumiblemente debido a una interrupción en la alimentación guiada por olfato. La ablación selectiva de NaV1.7 en las neuronas sensoriales y simpáticas en ratones previene la hipersensibilidad mecánica y térmica inducida por la inflamación y la lesión nerviosa, y atenúa las respuestas normales de abstinencia al calor nocivo (Minett, MS et al., Distinct Nav1.7-dependent pain sensations require different sets of sensory and sympathetic neurons. Nat Comm 3, 791 (2012)) que recapitula el fenotipo sin dolor de los humanos con mutaciones de pérdida de función NaV1.7.

[0010] Los tratamientos que reducen específicamente los canales de NaV 1.8 en modelos de roedores reducen efectivamente la sensibilidad al dolor. La eliminación de NaV 1.8 en ratas por inyección intratecal de oligodesoxinucleótidos antisentido reduce los comportamientos de dolor neuropático, mientras deja intacta la sensación de dolor agudo (Lai, J. et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8. Pain 95 (1-2), 143 (2002); Porreca, F. et al., A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels, PN3/SNS and NaN/SNS2, in rat models of chronic pain. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 96 (14), 7640 (1999)). La eliminación genética global de NaV 1.8 en ratones o la destrucción específica de las neuronas que expresan NaV 1.8 reduce en gran medida la percepción de dolor agudo mecánico, inflamatorio y visceral (Akopian, AN et al., The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. Nat Neurosci 2 (6), 541 (1999); Abrahamsen, B. et al., The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. Science 321 (5889), 702 (2008); Laird, J. M., Souslova, V., Wood, J. N., y Cervero, F., Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in NaV 1.8 (SNS/PN3)-null mice. J Neurosci 22 (19), 8352 (2002)). En contraste con los experimentos antisentido en ratas, los ratones genéticamente inactivos parecen desarrollar comportamientos de dolor neuropático normalmente después de una lesión nerviosa (Lai, J. et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8. Pain 95 (1-2), 143 (2002); Akopian, A. N. et al., The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways. Nat Neurosci 2 (6), 541 (1999); Abrahamsen, B. et al., The cell and molecular basis of mechanical, cold, and inflammatory pain. Science 321 (5889), 702 (2008); Laird, J. M., Souslova, V., Wood, J. N., and Cervero, F., Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in NaV 1.8 (SNS/PN3)-null mice. J Neurosci 22 (19), 8352 (2002)).

[0011] Los ratones knock-out globales de NaV 1.9 tienen una sensibilidad disminuida al dolor inducido por inflamación, a pesar de los comportamientos normales de dolor neuropático y agudo (Amaya, F. et al., The voltage-gated sodium channel Na(v)1.9 is an effector of peripheral inflammatory pain hypersensitivity. J Neurosci 26 (50), 12852 (2006); Priest, B. T. et al., Contribution of the tetrodotoxinresistant voltage-gated sodium channel NaV1.9 to sensory transmission and nociceptive behavior. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 102 (26), 9382 (2005)). La caída espinal de NaV 1.9 no tuvo un efecto aparente en el comportamiento del dolor en ratas (Porreca, F. et al., A comparison of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels, PN3/SNS and NaN/SNS2, in rat models of chronic pain. Proc Natl

Acad Sci EE.UU. 96 (14), 7640 (1999)).

[0012] La comprensión de la función de los canales NaV en la fisiología humana y la patología se ha avanzado enormemente por el descubrimiento y análisis de mutaciones naturales humanas. Las mutaciones de NaV 1.1 y NaV 1.2 resultan en varias formas de epilepsia (Fujiwara, T., Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res* 70 Suppl 1, S223 (2006); George, A. L., Jr., Inherited disorders of voltage-gated sodium channels. *J Clin Invest* 115 (8), 1990 (2005); Misra, S. N., Kahlig, K. M., and George, A. L., Jr., Impaired NaV1.2 function and reduced cell surface expression in benign familial neonatal-infantile seizures. *Epilepsia* 49 (9), 1535 (2008)). Las mutaciones del NaV 1.4 causan trastornos musculares como la paramyotonia congénita (Vicart, S., Sternberg, D., Fontaine, B. y Meola, G., Human skeletal muscle sodium channelopathies. *Neurol Sci* 26 (4), 194 (2005)). Las mutaciones de NaV1.5 producen anomalías cardíacas como el síndrome de Brugada y el síndrome de QT largo (Bennett, P.B, Yazawa, K., Makita, N. y George, AL, Jr., Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. *Nature* 376 (6542), 683 (1995); Darbar, D. et al., Cardiac sodium channel (SCN5A) variants associated with atrial fibrillation. *Circulation* 117 (15), 1927 (2008); Wang, Q. et al., SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 80 (5), 805 (1995)).

[0013] Los descubrimientos recientes han demostrado que las mutaciones en el gen que codifica el canal NaV 1.7 (SCN9A) pueden causar tanto síndromes de dolor mejorados como reducidos. El trabajo del grupo de Waxman y otros han identificado al menos 15 mutaciones que resultan en una corriente mejorada a través de NaV1.7 y están vinculadas a síndromes de dolor congénito dominante. Las mutaciones que bajan el umbral para la activación de NaV1.7 causan eritromelalgia hereditaria (IEM). Los pacientes con IEM exhiben un dolor anormal de ardor en sus extremidades. Las mutaciones que interfieren con las propiedades normales de inactivación del NaV1.7 conducen a corrientes de sodio prolongadas y causan un trastorno de dolor extremo paroxístico (PEPD). Los pacientes con PEPD presentan síntomas de dolor periorcular, perimandibular y rectal que progresan a lo largo de la vida (Drenth, JP et al., SCN9A mutations define primary erythermalgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels. *J Invest Dermatol* 124 (6), 1333 (2005); Estacion, M. et al., NaV1.7 gain-of-function mutations as a continuum: A1632E displays physiological changes associated with erythromelalgia and paroxysmal extreme pain disorder mutations and produces symptoms of both disorders. *J Neurosci* 28 (43), 11079 (2008 2008)).

[0014] Las mutaciones nulas de NaV1.7 en pacientes humanos fueron descritas recientemente por varios grupos (Ahmad, S. et al., A stop codon mutation in SCN9A causes lack of pain sensation. *Hum Mol Genet* 16 (17), 2114 (2007); Cox, J. J. et al., An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* 444 (7121), 894 (2006); Goldberg, Y. P. et al., Loss-of-function mutations in the NaV1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 71 (4), 311 (2007)). En todos los casos, los pacientes muestran indiferencia congénita al dolor. Estos pacientes no informan dolor bajo ninguna circunstancia. Muchos de estos pacientes sufren lesiones graves en la primera infancia, ya que no tienen el dolor protector normal que les ayuda a prevenir el daño tisular y a desarrollar comportamientos protectores apropiados. Además de la sorprendente pérdida de la sensación de dolor y el sentido del olfato reducido o ausente (Goldberg, YP et al., Loss-of-function mutations in the NaV1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 71 (4), 311 (2007)), estos pacientes parecen completamente normales. A pesar de la expresión normalmente alta de NaV1.7 en neuronas simpáticas (Toledo-Aral, JJ et al., Identificación de PN1, a predominant voltage-dependent sodium channel expressed principally in peripheral neurons. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.* 94 (4), 1527 (1997)) y las células de la cromafina suprarrenal (Klugbauer, N., Lacinova, L., Flockerzi, V. y Hofmann, F., Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxininsensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells. *EMBO J* 14 (6), 1084 (1995)), estos pacientes con NaV1.7 nulo no muestran signos de disfunción nerviosa neuroendocrina o simpática.

[0015] La ganancia de mutaciones de función NAV1.7 que causan dolor, junto con la pérdida de función NAV1.7 de las mutaciones que suprimen el dolor, proporcionan una fuerte evidencia de que el NAV1.7 juega un papel importante en la señalización del dolor humano. La relativa buena salud de los pacientes con NaV1.7 nulo indica que la ablación de NaV1.7 es bien tolerada en estos pacientes.

[0016] Desafortunadamente, la eficacia de los bloqueadores de los canales de sodio usados actualmente para los estados de enfermedad descritos anteriormente ha sido en gran medida limitada por una serie de efectos secundarios. Estos efectos secundarios incluyen diversos trastornos del SNC, como visión borrosa, mareos, náuseas y sedación, así como más arritmias cardíacas potencialmente mortales e insuficiencia cardíaca. En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de desarrollar antagonistas adicionales de los canales de Na, preferiblemente aquellos con mayor potencia y menos efectos secundarios.

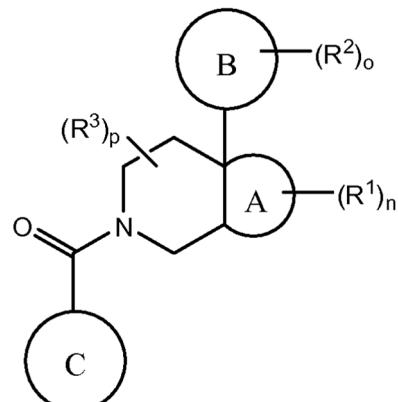
[0017] US 4,301,290 describe derivados decahidro y octahidro-4-fenilo-cis-isoquinolina que son útiles como analgésicos, antidepresivos, tranquilizantes y inductores del sueño. El documento WO 2009/005459 describe derivados de fenilo-1, 2, 3, 4-tetrahidroisoquinolinona y su uso en el tratamiento de un trastorno del dolor.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0018] Ahora se ha encontrado que los compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables

de los mismos, son útiles como inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje. Estos compuestos tienen la fórmula general I:

5



I

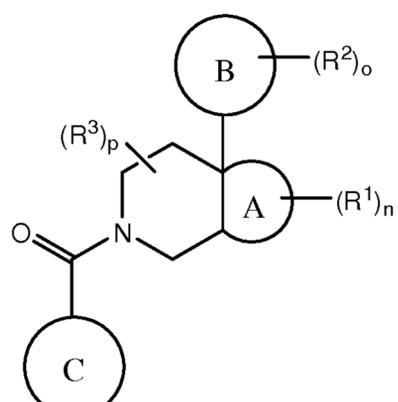
25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0019] Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o disminuir la gravedad de una variedad de enfermedades, trastornos o condiciones, incluyendo, pero no limitado a, dolor agudo, crónico, neuropático o dolor inflamatorio, artritis, migraña, dolores de cabeza, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, condiciones de epilepsia o epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, trastorno dipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, dolor por cáncer, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés o ejercicio, palpitaciones, hipertensión, migraña, o motilidad gastrointestinal anormal.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

40 [0020] En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula I:

45



I

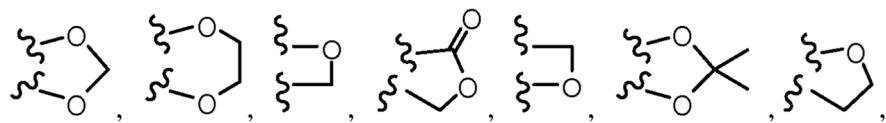
60

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde, independientemente para cada aparición:

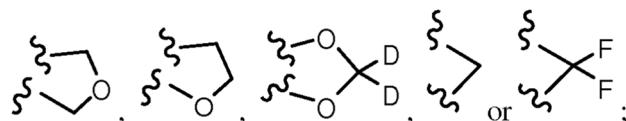
65

el anillo A es

5



10



15

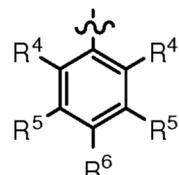
el anillo B es: un anillo de fenilo, piridilo, tiazol, pirimidina, pirazol, furano, tiofeno, pirrol, oxazol, imidazol, isoxazol, isotiazol, piridazina o pirazina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halo, ciano, oxoalcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, haloalquilo o alquilo;

20

el anillo C es:

(i)

25



30

en donde:

35

R⁴ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, u OH;
R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, fluoro-C1-C6 alquilo o fluoro-C1-C6 alcoxi;

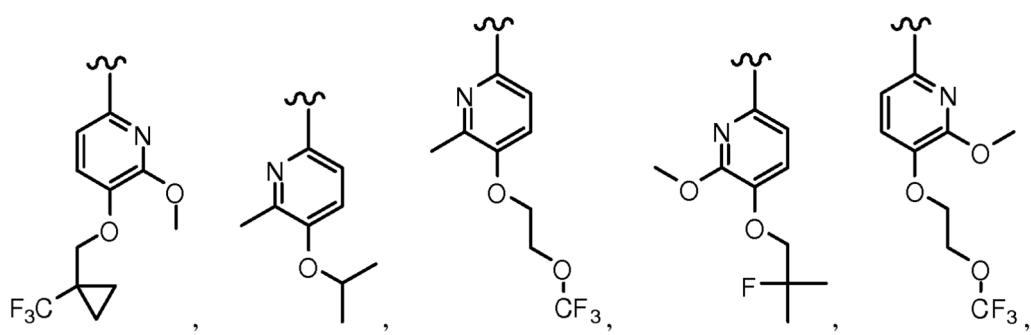
40

R⁶ es H, C1-C6 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SR⁷, SOR⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, SO₂N(R⁷)₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde hasta tres unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷; o dos apariciones de R⁴ y R⁵, o R⁵ y R⁶ junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos,

45

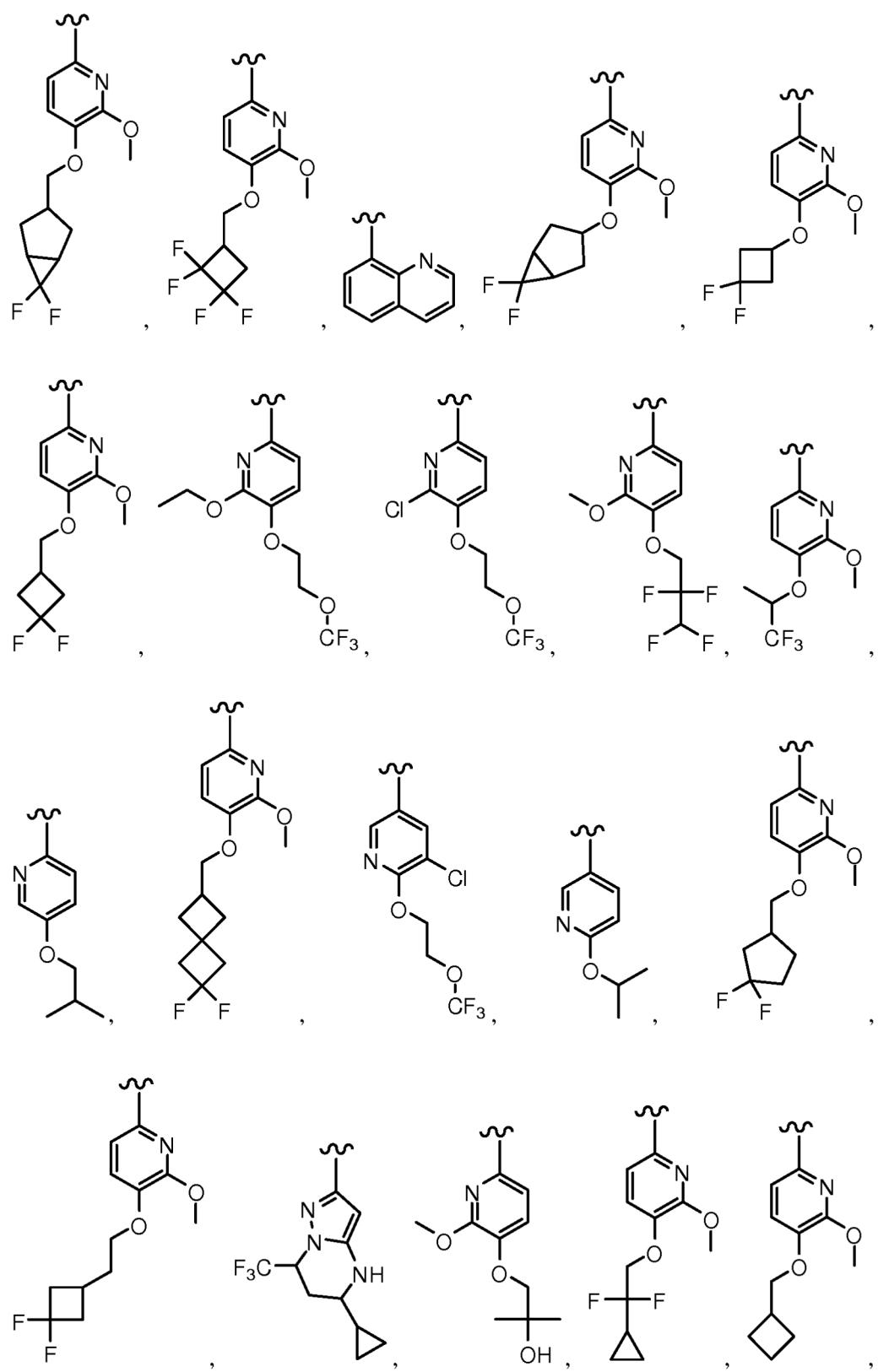
o (ii)

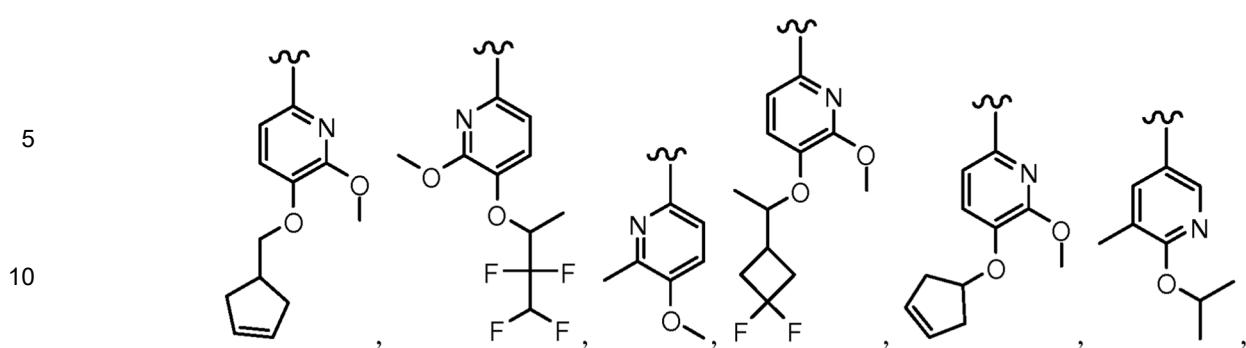
50



60

65





R¹ es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, o oxo;

35 R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, o (C1-C8)-R⁸ en donde hasta dos unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, CF₂, o NR⁷;

R³ es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, o fluoro-C1-C6 alcoxi;

40 n, o y p son enteros de 0 a 4 inclusive;

R⁷ es H, C1-C6 alquilo, CHF₂, CF₃, o C3-C8 cicloalquilo; y

45 R⁸ es H, CF₃, CO₂R⁷, OH, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, heterocicloalquilo, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, CON(R⁷)₂, CN o SO₂R⁷.

50 [0021] Para los propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de la versión Elements, CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75a Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5^a Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

55 [0022] Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustran en general anteriormente, o como se ejemplifica por las clases, subclases, y especies de la invención. La frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". Como se describe en este documento, las variables en la fórmula I abarcan grupos específicos, tales como, por ejemplo, alquilo o cicloalquilo. A menos que se indique lo contrario, cada uno de los grupos específicos para las variables puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de halo, ciano, oxoalcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, haloalquilo y alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, oxoalcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, haloalquilo y alquilo. Como ejemplo adicional, un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de halo, ciano, alcoxi, hidroxi, nitro, haloalquilo y alquilo. Como reconocerá un experto habitual en la técnica, las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son aquellas combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y preferiblemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente

cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menos, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana. Cuando dos grupos alcoxi están unidos al mismo átomo o átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con los átomos a los que están unidos.

5 [0023] En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Los sustituyentes específicos se describen anteriormente en las definiciones y a continuación en la descripción de compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando se puede sustituir más de una posición en cualquier estructura dada con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Un sustituyente de anillo, como un heterocicloalquilo, puede unirse a otro anillo, como un cicloalquilo, para formar un sistema de anillo espiro-bicíclico, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo común. Como reconocerá un experto habitual en la técnica, las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son aquellas combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables.

10 15 [0024] La frase "hasta", como se usa aquí, se refiere a o cualquier número entero cero que es igual o menor que el número después de la frase. Por ejemplo, "hasta 3" significa uno cualquiera de 0, 1, 2, y 3.

20 [0025] El término "grupo alifático", "alifático" o "alquilo" como se usa aquí, significa una cadena lineal (es decir, cadena de hidrocarburos no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos. El término "cicloalifático" o "cicloalquilo" significa un hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático y tiene un único punto de unión al resto de la molécula. En algunas realizaciones, "cicloalifático" se refiere a un C₃-C₈ hidrocarburo monocíclico o C₈-C₁₂ hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula en donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-7 miembros.

30 35 40 [0026] A menos que se especifique lo contrario, el término "heterociclo", "heterociclico", "heterocicloalifático", "heterocicloalquilo" o "heterocíclico" como se usa en la presente memoria significa no aromático, monocíclico, bicíclico, o sistemas de anillos tricíclicos en los que uno o más átomos del anillo en uno o más miembros del anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente. El anillo heterocíclico puede estar saturado o puede contener uno o más enlaces insaturados. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclico", "heterocicloalifático", "heterocicloalquilo" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce átomos en el anillo en donde uno o más átomos en el anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno, o fósforo, y cada anillo en el sistema de anillo contiene de 3 a 7 átomos en el anillo.

45 [0027] El término "heteroátomos" significa oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidata de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un heterocíclico anillo, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N,N-sustituido).

50 [0028] El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación, pero no es aromático.

55 [0029] El término "alcoxi" o "tioalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, unido a la cadena carbonada principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo").

60 65 [0030] El término "arilo" usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "arilquilo", "aralcoxi", "arilcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos, y sistemas de anillos tricíclicos que tiene un total de cinco a catorce átomos de carbono en el anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de arilo".

[0031] El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos, y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce átomos de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en donde cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 átomos en el anillo. El término "heteroarilo" se puede usar indistintamente con el término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

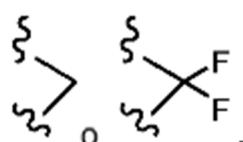
[0032] El término "cadena de alquilideno" se refiere a una cadena de carbono lineal o ramificada que puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación y tiene dos puntos de unión al resto de la molécula.

5 [0033] A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isómeras (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales *cis* y *trans*. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Por lo tanto, se incluyen dentro del alcance de la invención son los tautómeros de los compuestos de fórmula I.

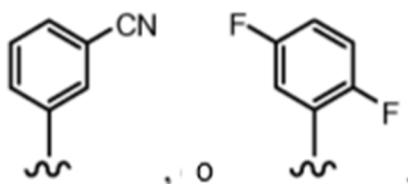
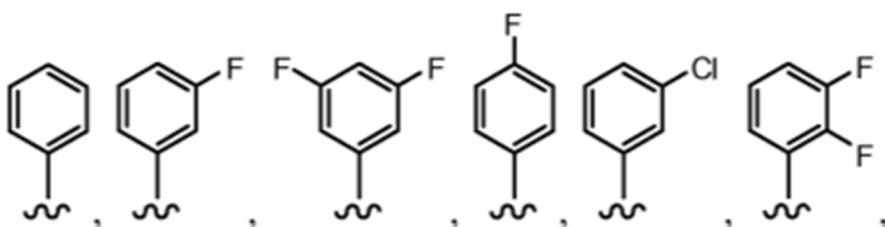
10 [0034] Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en este documento también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono se reemplazan por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, sondas en ensayos biológicos o bloqueadores de canales de sodio con un perfil terapéutico mejorado.

20 [0035] En una realización, la divulgación presenta compuestos de fórmula I en donde el anillo A es un anillo cicloalquilo condensado, el anillo B es un anillo de arilo y el anillo C es un arilo sustituido o no sustituido; R¹ es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi u oxo; R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂ o (C1-C8)-R⁸ en donde hasta dos unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, CF₂ o NR⁷; R³ es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, o fluoro-C1-C6 alcoxi; n, o y p son enteros de 0 a 4 inclusive; R⁷ es H, C1-C6 alquilo, CHF₂, CF₃, o C3-C8 cicloalquilo; y R⁸ es H, CF₃, CO₂R⁷, OH, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, heterocicloalquilo, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, CON(R⁷)₂, CN o SO₂R⁷. En otra realización, R¹ es C1-C6 alquilo, halo, o oxo. En aún otra realización, R¹ es CH₃, F, u oxo. En otra realización, R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alquilo, halo, CN o (C1-C8)-R⁸ en donde pueden reemplazarse hasta dos unidades CH₂ con O, CO, CF₂ o NR⁷. Más específicamente, R² es CH₃, OCH₃, CF₃, F, Cl, Br, CN, OCH₂CH₂OtBu, OCH₂CH(CH₃)₂. En otra realización, R³ es C1-C6 alquilo. En una realización adicional, R³ es CH₃.

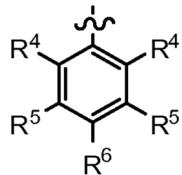
35 [0036] En algunas realizaciones, el anillo A está



En otras formas de realización, el anillo B es



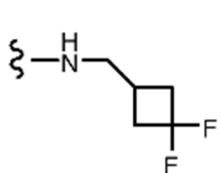
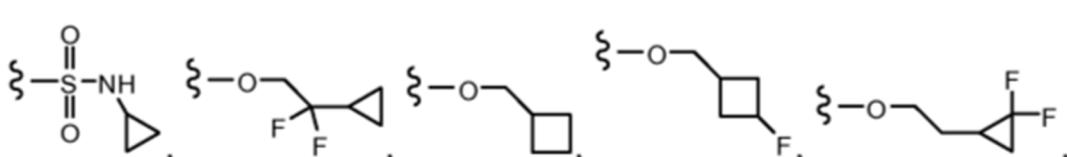
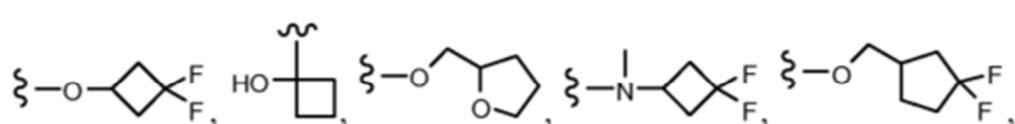
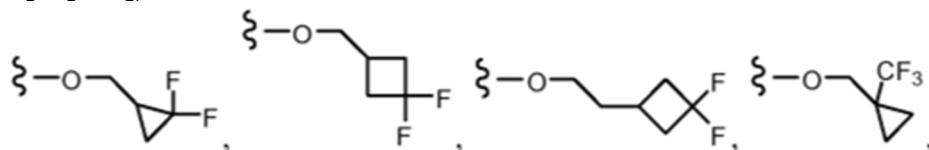
[0037] En una realización, el anillo C es



- en donde R⁴ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, u OH; R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, fluoro-C1-C6 alquilo o fluoro-C1-C6 alcoxi; R⁶ es H, C1-C6 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SR⁷, SOR⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, SO₂N(R⁷)₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde hasta tres unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷.

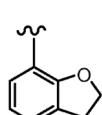
[0038] En una realización adicional, dos apariciones de R^4 y R^5 , o R^5 y R^6 junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos.

- [0039]** En una realización adicional, R⁴ es H, C1-C6 alcoxi, o halo. R⁴ también puede ser H, OCH₃ o F. En una realización, R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH o fluoro-C1-C6 alquilo. En otra realización, R⁵ es H, CH₃, OCH₃, F, Cl, CN, OH, o CF₃. En ciertas realizaciones, R⁶ es H, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alcoxi, SO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde se pueden reemplazar hasta tres unidades de CH₂ con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷. En algunas realizaciones, R⁶ es H, OCH₂CH₂CF₃, OCH₂CF(CH₃)₂, C(CH₃)₂CH₂OH, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)CF₃, CH₂OCH₂CH₂CF₃, C(CH₃)₂OH, OCH₂CH₂OtBu, CH₂C(CH₃)₂OH, OCH(CH₃)₂, OCH₂C(CH₃)₂OH, OCH₂CF₂CHF₂, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCF₃, OCH(CH₃)CF₂CHF₂, SO₂CHF₂, OCH₂CF₂CH₃, OCH₂CH₂OCH₂CF₃, OCH₂CF₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)CH₂CF₃, SO₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CF₃, OCH₂CF₂CHF₂, o



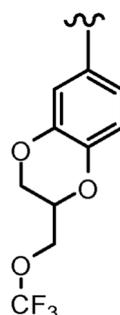
En una realización, R^4 y R^5 junto con los carbonos a los que están unidos también pueden formar un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos.

- [22421] Entomological Society of America



[0041] En realizaciones adicionales, R⁵ y R⁶ junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos. En una realización, el anillo C es

5

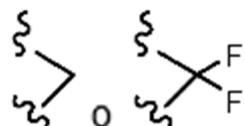


10

15

[0042] En otra realización, la divulgación cuenta con compuestos de fórmula I en donde el anillo A es un anillo cicloalquilo condensado, el anillo B es un anillo arilo y un anillo C es un heteroarilo sustituido o no sustituido; R¹ es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, o oxo; R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂ o (C1-C8)-R⁸ en donde hasta dos unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, CF₂ o NR⁷; R³ es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, o fluoro-C1-C6 alcoxi; n, o y p son enteros de 0 a 4 inclusive; R⁷ es H, C1-C6 alquilo, CHF₂, CF₃, o C3-C8 cicloalquilo; y R⁸ es H, CF₃, CO₂R⁷, OH, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, heterocicloalquilo, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, CON(R⁷)₂, CN o SO₂R⁷. En otra realización, R¹ es C1-C6 alquilo, halo, o oxo. En aún otra realización, R¹ es CH₃, F, u oxo. En otra realización, R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alquilo, halo, CN o (C1-C8)-R⁸ en donde pueden reemplazarse hasta dos unidades CH₂ con O, CO, CF₂ o NR⁷. Más específicamente, R² es CH₃, OCH₃, CF₃, F, Cl, Br, CN, OCH₂CH₂OtBu, OCH₂CH(CH₃)₂. En una realización adicional, R³ es C1-C6 alquilo. En una realización adicional, R³ es CH₃. En algunas realizaciones, el anillo A es

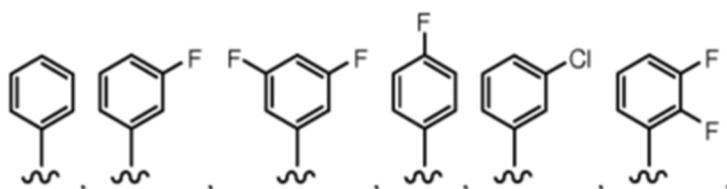
30



35

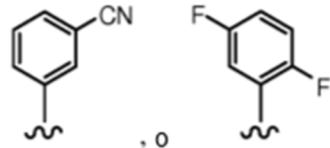
En otras realizaciones, el anillo B es

40



45

50

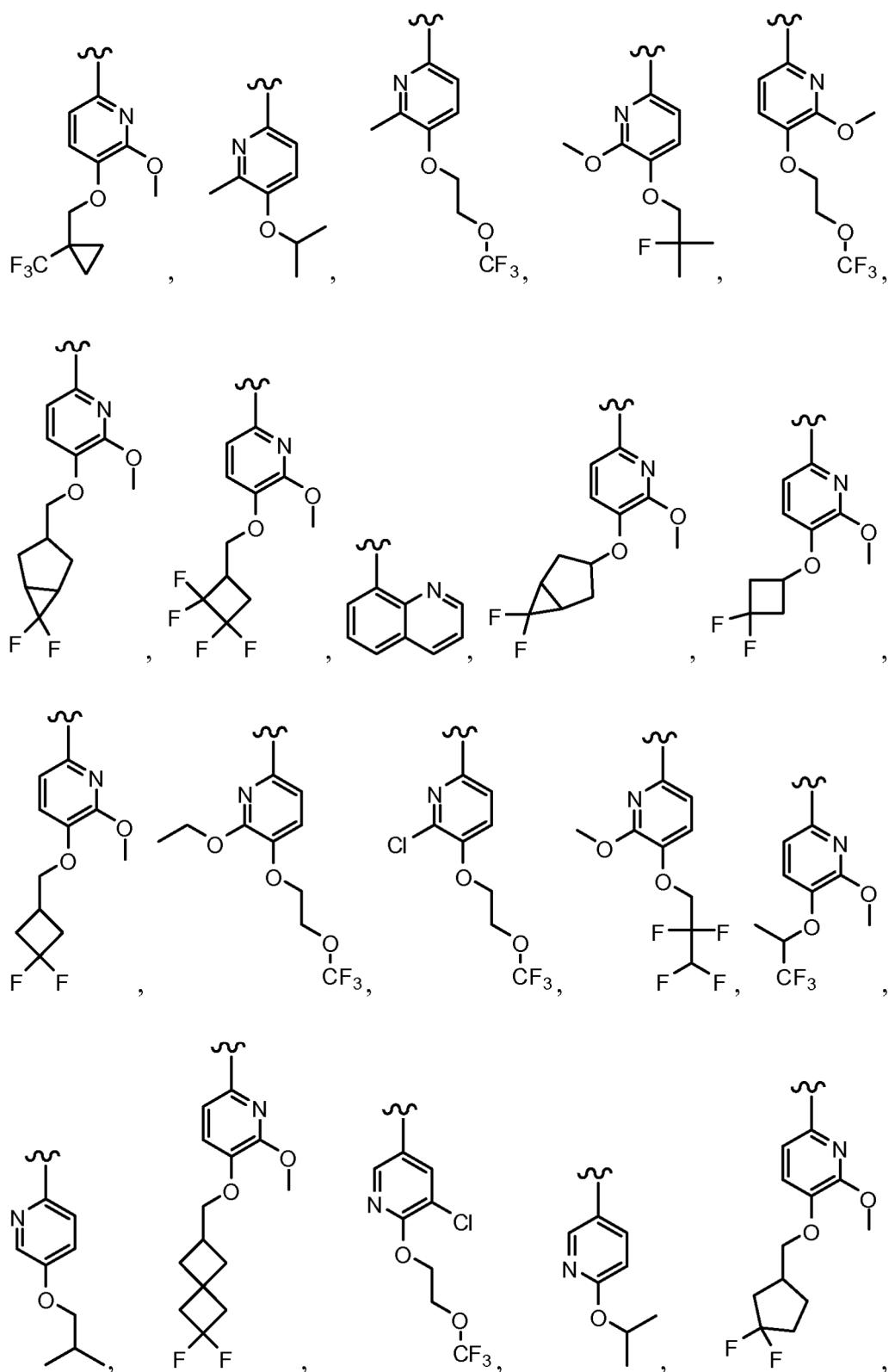


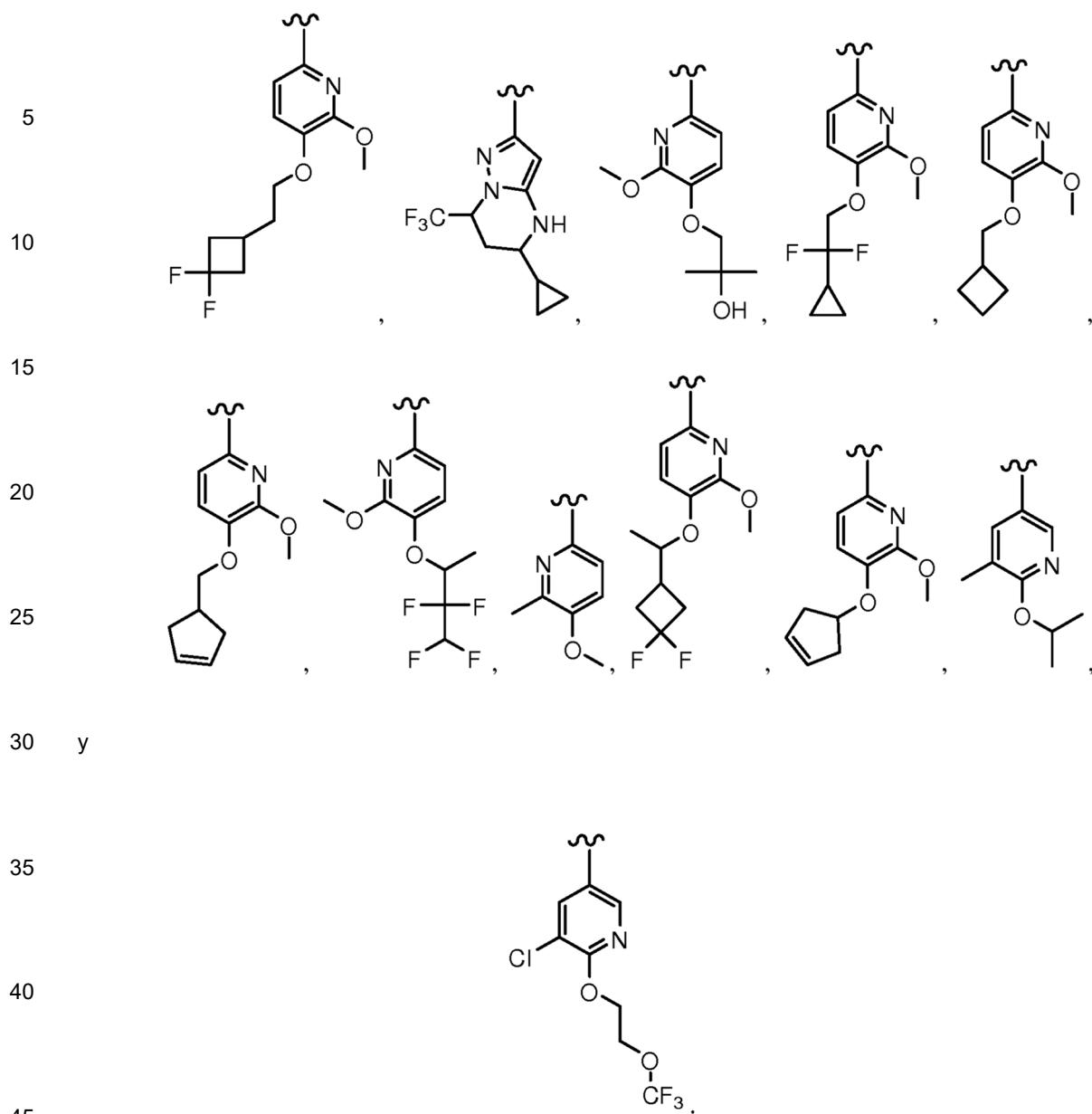
55

[0043] En algunas realizaciones, el anillo C es un anillo de piridilo o quinolina. En una realización adicional, el anillo C se selecciona de:

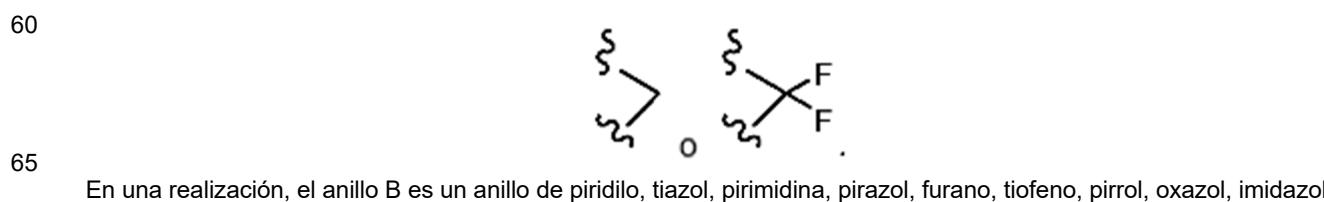
60

65

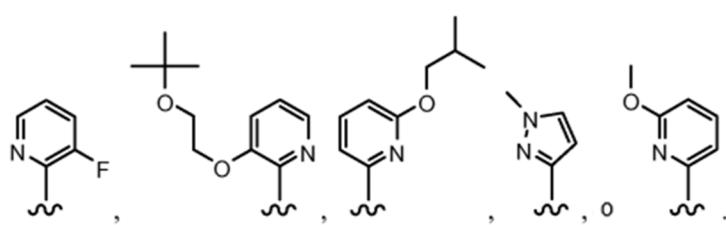
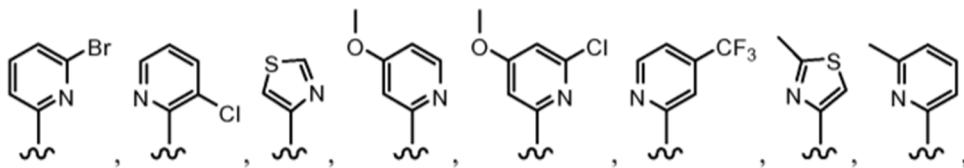
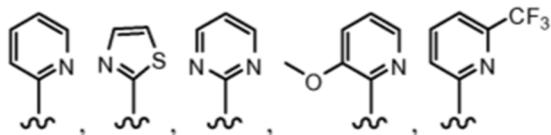




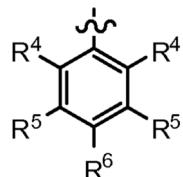
[0044] En otra realización, la descripción presenta compuestos de fórmula I en donde el anillo A es un anillo cicloalquilo condensado, el anillo B es un anillo heteroarilo y el anillo C es un arilo sustituido o no sustituido; R¹ es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, o oxo; R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂ o (C1-C8)-R⁸ en donde hasta dos unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, CF₂ o NR⁷; R³ es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, o fluoro-C1-C6 alcoxi; n, o y p son enteros de 0 a 4 inclusive; R⁷ es H, C1-C6 alquilo, CHF₂, CF₃, o C3-C8 cicloalquilo; y R⁸ es H, CF₃, CO₂R⁷, OH, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, heterocicloalquilo, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, CON(R⁷)₂, CN o SO₂R⁷. En otra realización, R¹ es C1-C6 alquilo, halo, o oxo. En aún otra realización, R¹ es CH₃, F, u oxo. En otra realización, R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alquilo, halo, CN o (C1-C8)-R⁸ en donde pueden reemplazarse hasta dos unidades CH₂ con O, CO, CF₂ o NR⁷. Más específicamente, R² es CH₃, OCH₃, CF₃, F, Cl, Br, CN, OCH₂CH₂OtBu, OCH₂CH(CH₃)₂. En una realización adicional, R³ es C1-C6 alquilo. En una realización adicional, R³ es CH₃. En algunas realizaciones, el anillo A es



isoxazol, isotiazol, piridazina o pirazina. En otra realización, el anillo B es



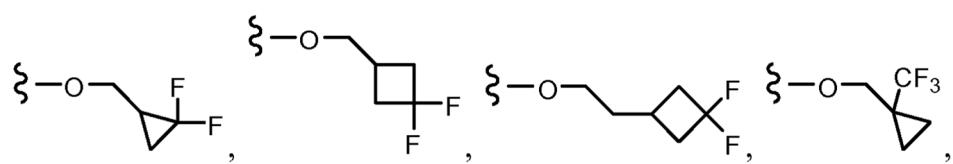
[0045] En una realización, el anillo C es

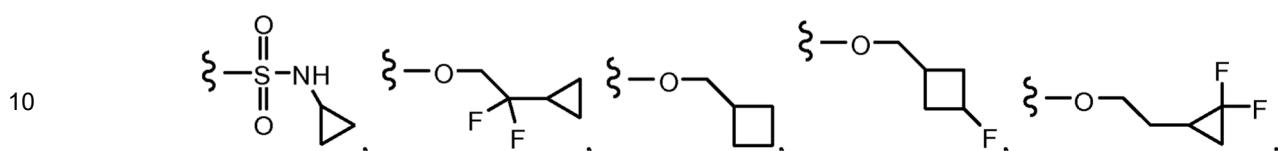
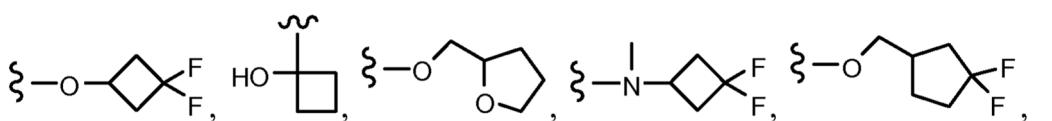


35 en donde R⁴ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN u OH; R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, fluoro-C1-C6 alquilo o fluoro-C1-C6 alcoxi; R⁶ es H, C1-C6 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SR⁷, SOR⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, SO₂N(R⁷)₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde hasta tres unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷.

[0046] En una realización adicional, dos apariciones de R⁴ y R⁵, o R⁵ y R⁶ junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos.

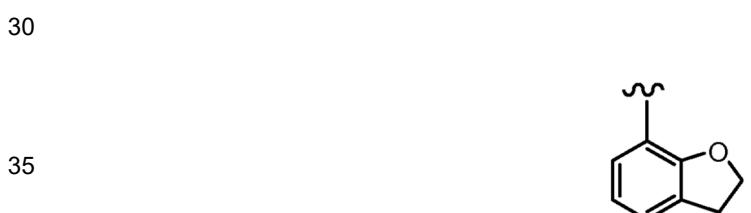
[0047] En una realización adicional, R⁴ es H, C1-C6 alcoxi, o halo. R⁴ también puede ser H, OCH₃ o F. En una realización, R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH o fluoro-C1-C6 alquilo. En otra realización, R⁵ es H, CH₃, OCH₃, F, Cl, CN, OH, o CF₃. En ciertas realizaciones, R⁶ es H, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alcoxi, SO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde se pueden reemplazar hasta tres unidades de CH₂ con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷. En algunas realizaciones, R⁶ es H, OCH₂CH₂CF₃, OCH₂CF(CH₃)₂, C(CH₃)₂CH₂OH, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)CF₃, CH₂OCH₂CH₂CF₃, C(CH₃)₂OH, OCH₂CH₂OtBu, CH₂C(CH₃)₂OH, OCH(CH₃)₂, OCH₂C(CH₃)₂OH, OCH₂CF₂CHF₂, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCF₃, OCH(CH₃)CF₂CHF₂, SO₂CHF₂, OCH₂CF₂CH₃, OCH₂CH₂OCH₂CF₃, OCH₂CF₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)CH₂CF₃, SO₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CF₃, OCH₂CF₂CHF₂,





25 En una realización, R⁴ y R⁵ junto con los carbonos a los que están unidos también pueden formar un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos.

[0048] En otra realización, el anillo C es



40 [0049] En realizaciones adicionales, R⁵ y R⁶ junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos. En una realización, el anillo C es

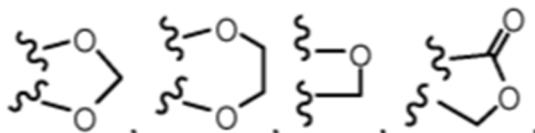


55 [0050] En otra realización, la divulgación presenta compuestos de fórmula I en donde anillo A es un anillo de heterocicloalquilo fusionado, el anillo B es un anillo de arilo y el anillo C es un arilo sustituido o no sustituido; R¹ es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, o oxo; R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂ o (C1-C8)-R⁸ en donde hasta dos unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, CF₂ o NR⁷; R³ es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, o fluoro-C1-C6 alcoxi; n, o y p son enteros de 0 a 4 inclusive; R⁷ es H, C1-C6 alquilo, CHF₂, CF₃, o C3-C8 cicloalquilo; y R⁸ es H, CF₃, CO₂R⁷, OH, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, heterocicloalquilo, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, CON(R⁷)₂, CN o SO₂R⁷. En otra realización, R¹ es C1-C6 alquilo, halo, o oxo. En aún otra realización, R¹ es CH₃, F, u oxo. En otra realización, R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alquilo, halo, CN o (C1-C8)-R⁸ en donde pueden reemplazarse hasta dos unidades CH₂ con O, CO, CF₂ o NR⁷. Más específicamente, R² es CH₃, OCH₃, CF₃, F, Cl, Br, CN, OCH₂CH₂OtBu, OCH₂CH(CH₃)₂. En una realización adicional, R³ es C1-C6 alquilo. En una

realización adicional, R³ es CH₃.

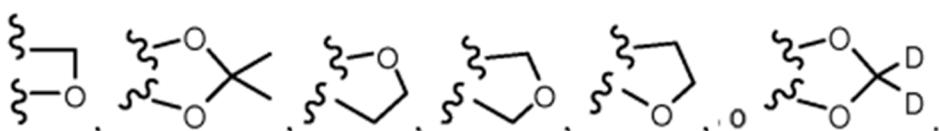
[0051] En algunas realizaciones, el anillo A es

5



10

15

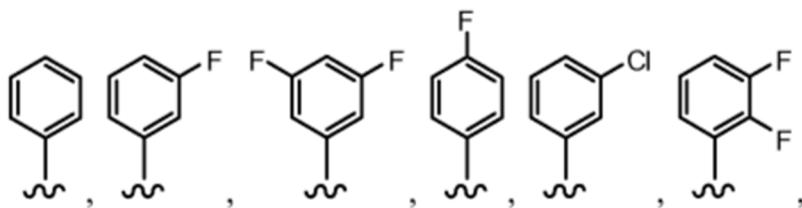


En algunas realizaciones, el anillo B es

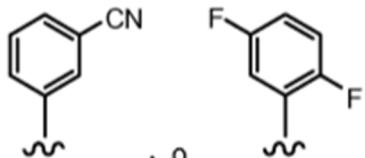
20

25

35

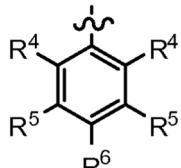


30



40

45

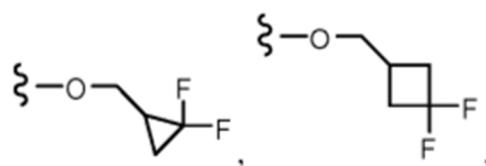


en donde R⁴ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN u OH; R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, fluoro-C1-C6 alquilo o fluoro-C1-C6 alcoxi; R⁶ es H, C1-C6 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SR⁷, SOR⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, SO₂N(R⁷)₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde hasta tres unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷.

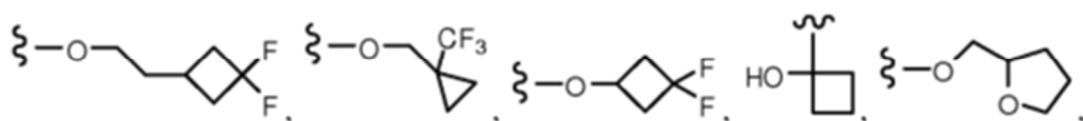
[0053] En una realización adicional, dos apariciones de R⁴ y R⁵, o R⁵ y R⁶ junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos.

[0054] En una realización adicional, R⁴ es H, C1-C6 alcoxi, o halo. R⁴ también puede ser H, OCH₃ o F. En una realización, R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH o fluoro-C1-C6 alquilo. En otra realización, R⁵ es H, CH₃, OCH₃, F, Cl, CN, OH, o CF₃. En ciertas realizaciones, R⁶ es H, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alcoxi, SO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde se pueden reemplazar hasta tres unidades de CH₂ con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷. En algunas realizaciones, R⁶ es H, OCH₂CH₂CF₃, OCH₂CF(CH₃)₂, C(CH₃)₂CH₂OH, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)CF₃, CH₂OCH₂CH₂CF₃, C(CH₃)₂OH, OCH₂CH₂OTBu, CH₂C(CH₃)₂OH, OCH(CH₃)₂, OCH₂C(CH₃)₂OH, OCH₂CF₂CHF₂, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCH₃, OCH₂CF₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)CH₂CF₃, SO₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CF₃, OCH₂CF₂CHF₂,

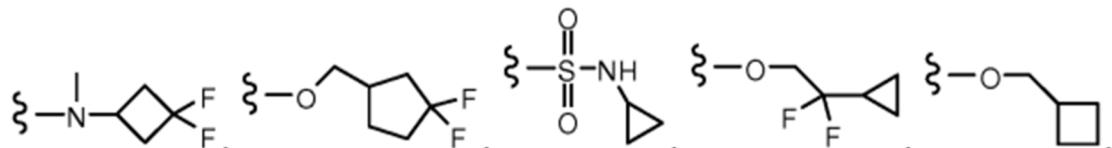
5



10

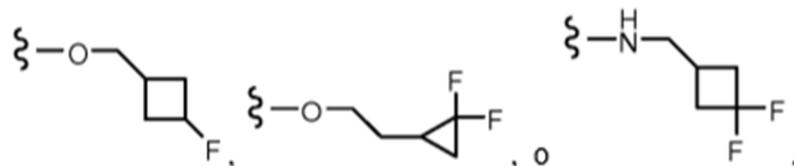


15



20

25

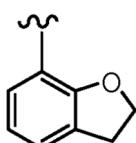


30 En otra realización, R⁴ y R⁵ junto con los carbonos a los que están unidos también pueden formar un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos.

[0055] En otra realización, el anillo C es

35

40

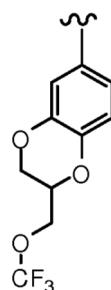


45

[0056] En realizaciones adicionales, R⁵ y R⁶ junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos. En una realización, el anillo C es

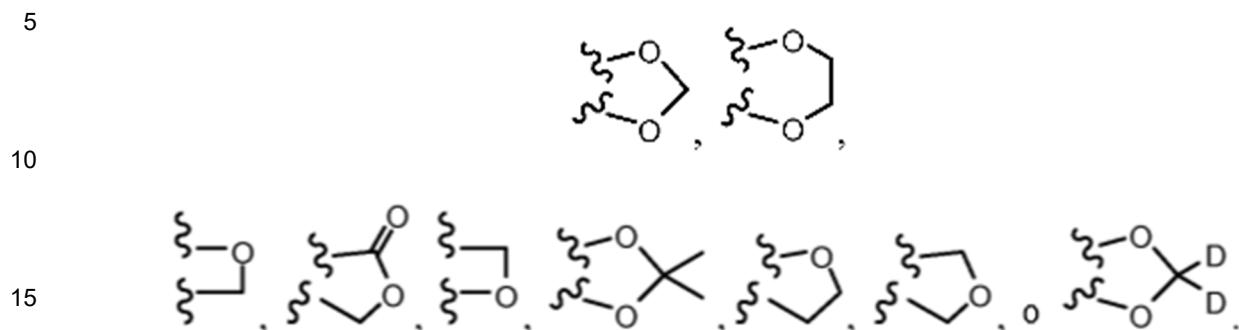
50

55

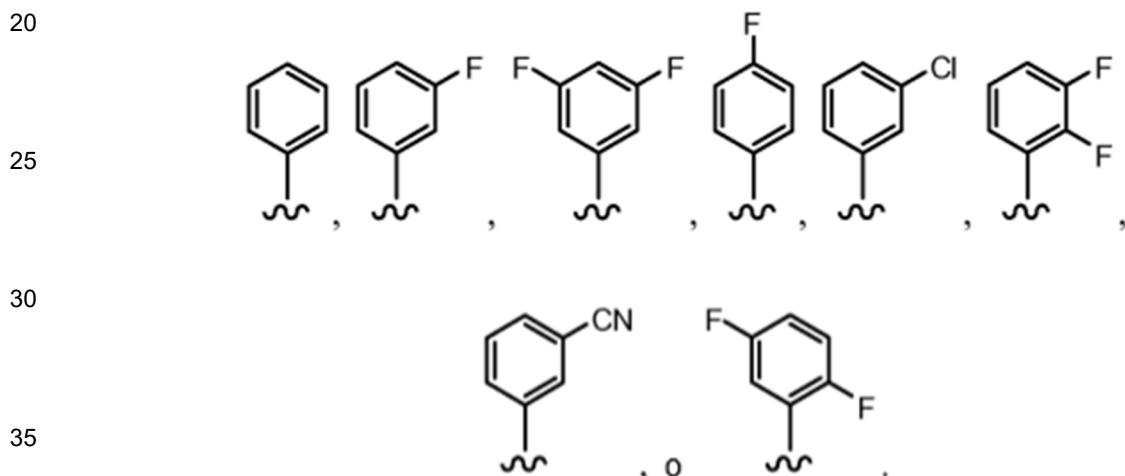


[0057] En otra realización, la divulgación presenta compuestos de fórmula I en donde anillo A es un anillo de heterocicloalquilo fusionado, el anillo B es un anillo de arilo y el anillo C es un heteroarilo sustituido o no sustituido; R¹ es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, o oxo; R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, o (C1-C8)-R⁸ en donde hasta dos unidades de CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, CF₂ o NR⁷; R³ es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, o fluoro-C1-C6 alcoxi; n, o y p son enteros de 0 a 4 inclusive; R⁷ es H, C1-C6 alquilo, CHF₂, CF₃, o C3-C8 cicloalquilo; y R⁸ es H, CF₃, CO₂R⁷, OH, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, heterocicloalquilo, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, CON(R⁷)₂, CN o SO₂R⁷. En otra realización, R¹ es C1-C6 alquilo, halo, o oxo. En aún otra realización, R¹ es CH₃, F, u oxo. En otra realización, R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alquilo,

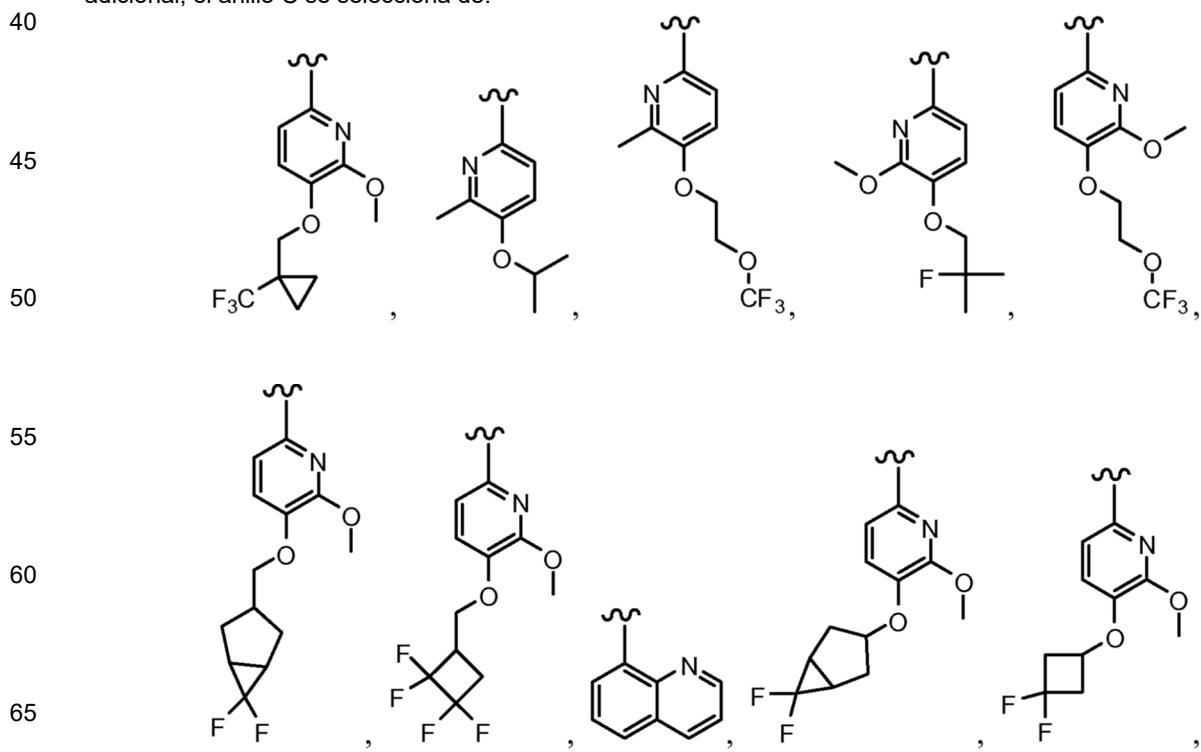
halo, CN o (C1-C8)-R⁸ en donde pueden reemplazarse hasta dos unidades CH₂ con O, CO, CF₂ o NR⁷. Más específicamente, R² es CH₃, OCH₃, CF₃, F, Cl, Br, CN, OCH₂CH₂OtBu, OCH₂CH(CH₃)₂. En una realización adicional, R³ es C1-C6 alquilo. En una realización adicional, R³ es CH₃. En algunas realizaciones, el anillo A es

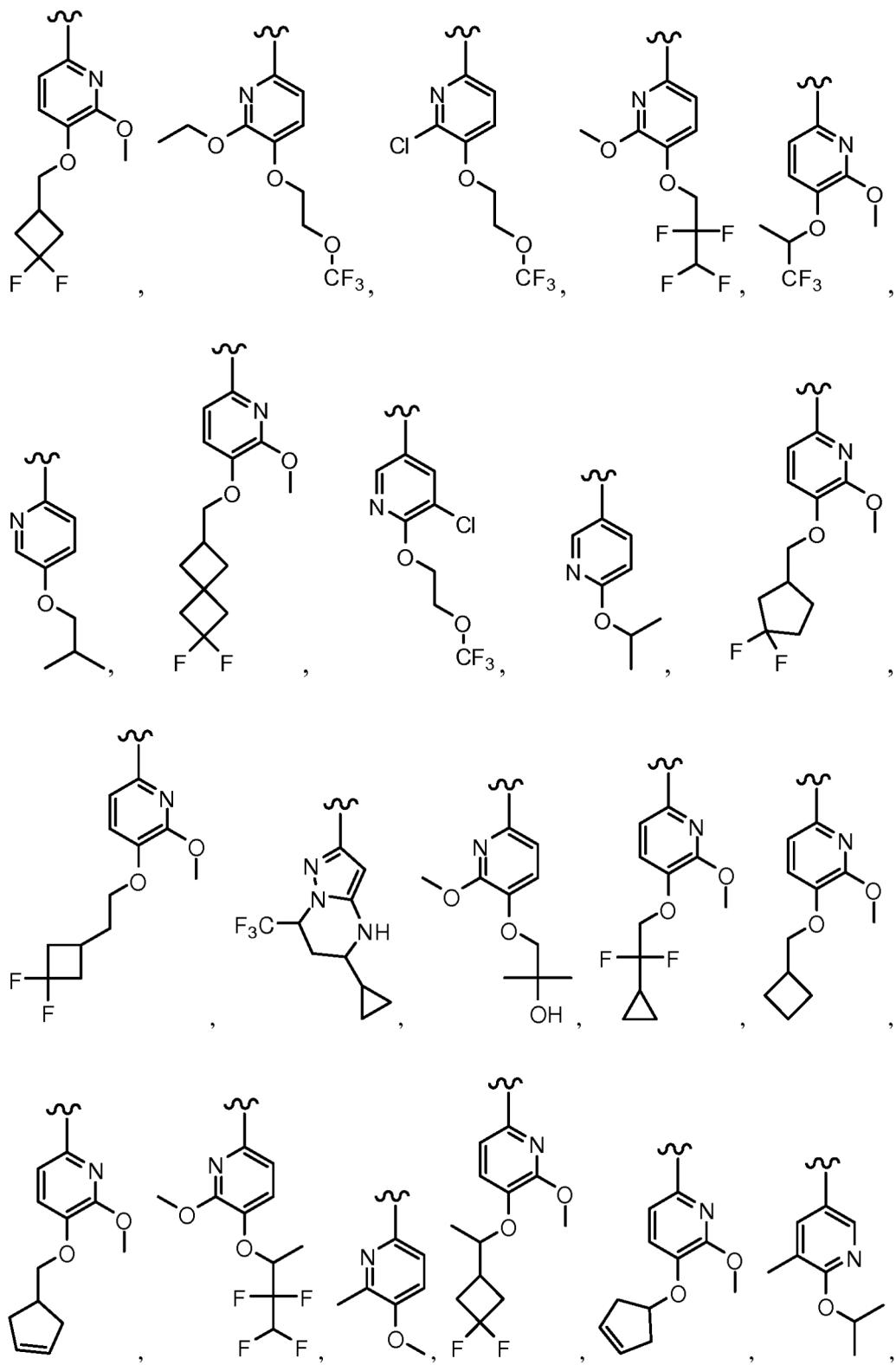


En algunas realizaciones, el anillo B es



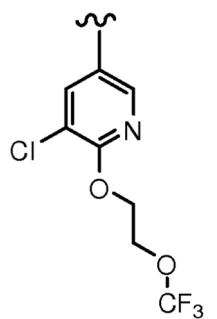
[0058] En algunas realizaciones, el anillo C es un anillo de piridilo, pirazolopiperidina, o quinolona. En una realización adicional, el anillo C se selecciona de:





y

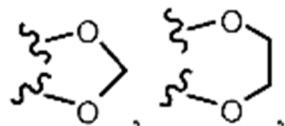
5



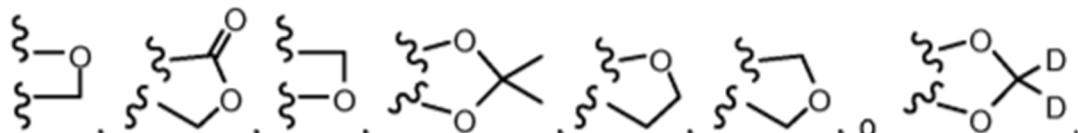
10

[0059] En otra realización, la descripción presenta compuestos de fórmula I en donde el anillo A es un anillo heterocicloalquilo condensado, el anillo B es un anillo heteroarilo y el anillo C es un arilo sustituido o no sustituido; R¹ es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, o oxo; R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, o (C1-C8)-R⁸ en donde hasta dos unidades de CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, CF₂ o NR⁷; R³ es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, o fluoro-C1-C6 alcoxi; n, o y p son enteros de 0 a 4 inclusive; R⁷ es H, C1-C6 alquilo, CHF₂, CF₃, o C3-C8 cicloalquilo; y R⁸ es H, CF₃, CO₂R⁷, OH, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, heterocicloalquilo, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, CON(R⁷)₂, CN o SO₂R⁷. En otra realización, R¹ es C1-C6 alquilo, halo, o oxo. En aún otra realización, R¹ es CH₃, F, u oxo. En otra realización, R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alquilo, halo, CN o (C1-C8)-R⁸ en donde pueden reemplazarse hasta dos unidades CH₂ con O, CO, CF₂ o NR⁷. Más específicamente, R² es CH₃, OCH₃, CF₃, F, Cl, Br, CN, OCH₂CH₂OtBu, OCH₂CH(CH₃)₂. En una realización adicional, R³ es C1-C6 alquilo. En una realización adicional, R³ es CH₃. En algunas realizaciones, el anillo A es

30

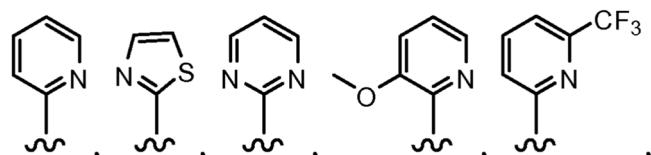


35

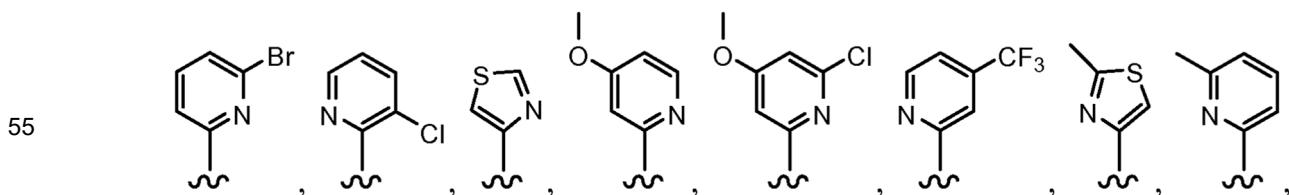


En una realización, el anillo B es un anillo de piridilo, tiazol, pirimidina, pirazol, furano, tiofeno, pirrol, oxazol, imidazol, isoxazol, isotiazol, piridazina o pirazina. En otra realización, el anillo B es

45

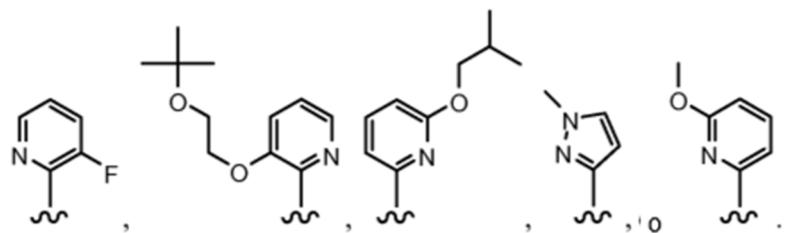


50

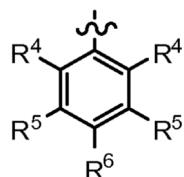


60

65



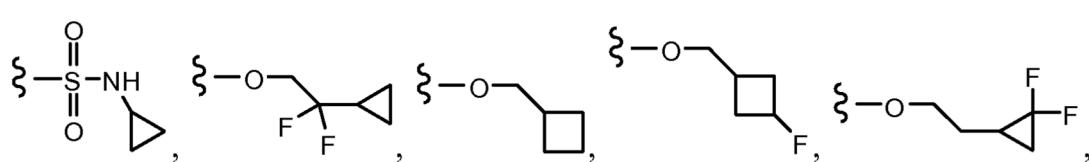
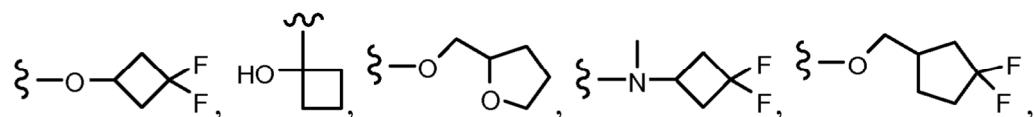
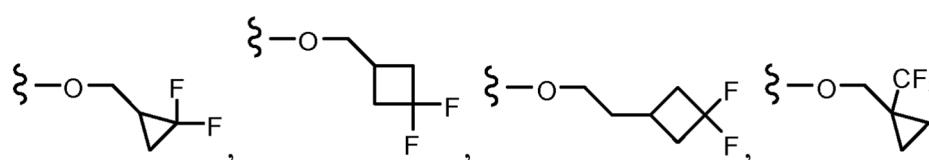
[0060] En una realización, el anillo C es

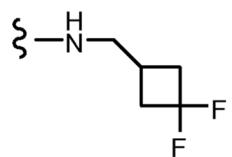


en donde R⁴ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN u OH; R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, fluoro-C1-C6 alquilo o fluoro-C1-C6 alcoxi; R⁶ es H, C1-C6 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SR⁷, SOR⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, SO₂N(R⁷)₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde hasta tres unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷.

[0061] En una realización adicional, dos apariciones de R^4 y R^5 , o R^5 y R^6 junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos.

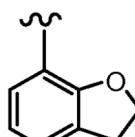
[0062] En una realización adicional, R⁴ es H, C1-C6 alcoxi, o halo. R⁴ también puede ser H, OCH₃ o F. En una realización, R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH o fluoro-C1-C6 alquilo. En otra realización, R⁵ es H, CH₃, OCH₃, F, Cl, CN, OH, o CF₃. En ciertas realizaciones, R⁶ es H, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alcoxi, SO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde se pueden reemplazar hasta tres unidades de CH₂ con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷. En algunas realizaciones, R⁶ es H, OCH₂CH₂CF₃, OCH₂CF(CH₃)₂, C(CH₃)₂CH₂OH, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)CF₃, CH₂OCH₂CH₂CF₃, C(CH₃)₂OH, OCH₂CH₂OBu, CH₂C(CH₃)₂OH, OCH(CH₃)₂, OCH₂C(CH₃)₂OH, OCH₂CF₂CHF₂, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCF₃, OCH(CH₃)CF₂CHF₂, SO₂CHF₂, OCH₂CF₂CH₃, OCH₂CH₂OCH₂CF₃, OCH₂CF₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)CH₂CF₃, SO₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CF₃, OCH₂CF₂CHF₂.



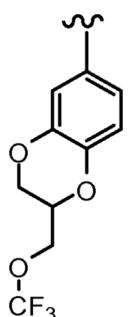


En una realización, R⁴ y R⁵ junto con los carbonos a los que están unidos también pueden formar un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos.

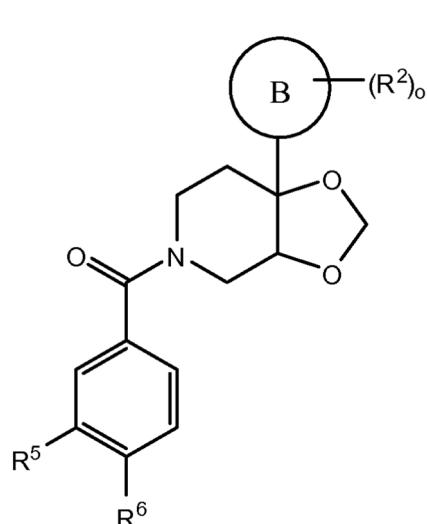
10 [0063] En otra realización, el anillo C es



20 [0064] En realizaciones adicionales, R⁵ y R⁶ junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos. En una realización, el anillo C es



30 [0065] En una realización, el compuesto tiene la fórmula IA:



40 IA

45

50

55

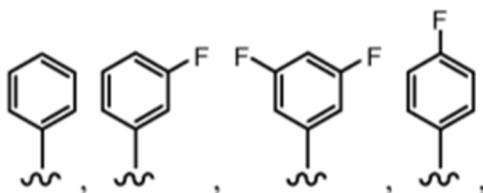
60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, independientemente para cada caso, el anillo B es un arilo o heteroarilo de anillo; R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂ o (C1-C8)-R⁸ en donde hasta dos unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, CF₂ o NR⁷; o es un número entero de 0 a 4 inclusive; R⁵ es H, C1-C6 alquilo, alcoxi C1-C6, halo, CN, OH,

5 OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, fluoro-C1-C6 alquilo o fluoro-C1-C6 alcoxi; R⁶ es H, C1-C6 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SR⁷, SOR⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, SO₂N(R⁷)₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde hasta tres unidades de CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷; R⁷ es H, C1-C6 alquilo, CHF₂, CF₃, o C3-C8 cicloalquilo cicloalquilo; y R⁸ es H, CF₃, CO₂R⁷, OH, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, heterocicloalquilo, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, CON(R⁷)₂, CN o SO₂R⁷.

10 [0066] En algunas realizaciones, el anillo B es un anillo arilo. En una realización, R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alquilo, halo, CN, o alquilo (C1-C8)-R⁸ en donde hasta dos unidades CH₂ puede ser reemplazado con O, CO, CF₂ o NR⁷. En otra realización, R² es CH₃, OCH₃, CF₃, F, Cl, Br, CN, OCH₂CH₂OtBu, OCH₂CH(CH₃)₂. En una realización adicional, el anillo B es un anillo de fenilo.

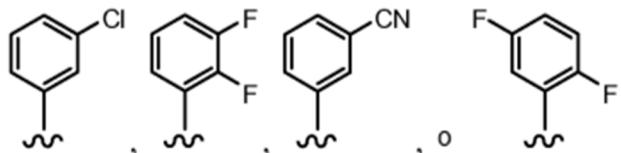
[0067] En ciertas realizaciones, el anillo B es

15



20

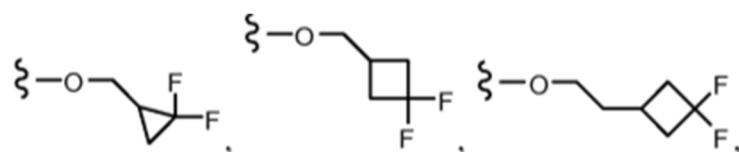
25



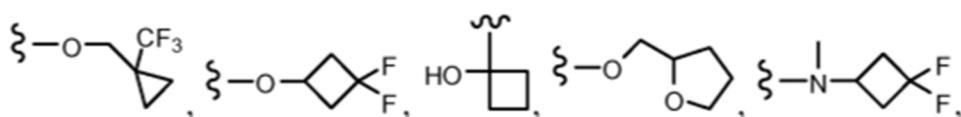
30

[0068] En ciertas realizaciones, R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, o fluoro-C1-C6 alquilo. En otros, R⁵ es H, CH₃, OCH₃, F, Cl, CN, OH, o CF₃. Sin embargo, en otros, R⁶ es H, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alcoxi, SO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde hasta tres unidades de CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷. R⁶ también puede ser H, OCH₂CH₂CF₃, OCH₂CF(CH₃)₂, C(CH₃)₂CH₂OH, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)CF₃, CH₂OCH₂CH₂CF₃, C(CH₃)₂OH, OCH₂CH₂OtBu, CH₂C(CH₃)₂OH, OCH(CH₃)₂, OCH₂C(CH₃)₂OH, OCH₂CF₂CHF₂, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCH₂CF₃, OCH₂CF₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)CH₂CF₃, SO₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CF₃, OCH₂CF₂CHF₂,

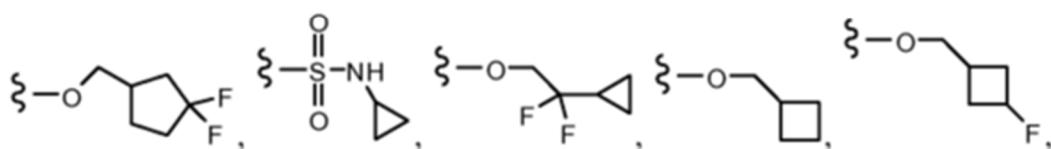
40



45

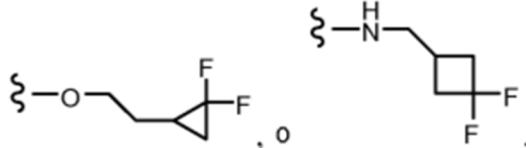


50



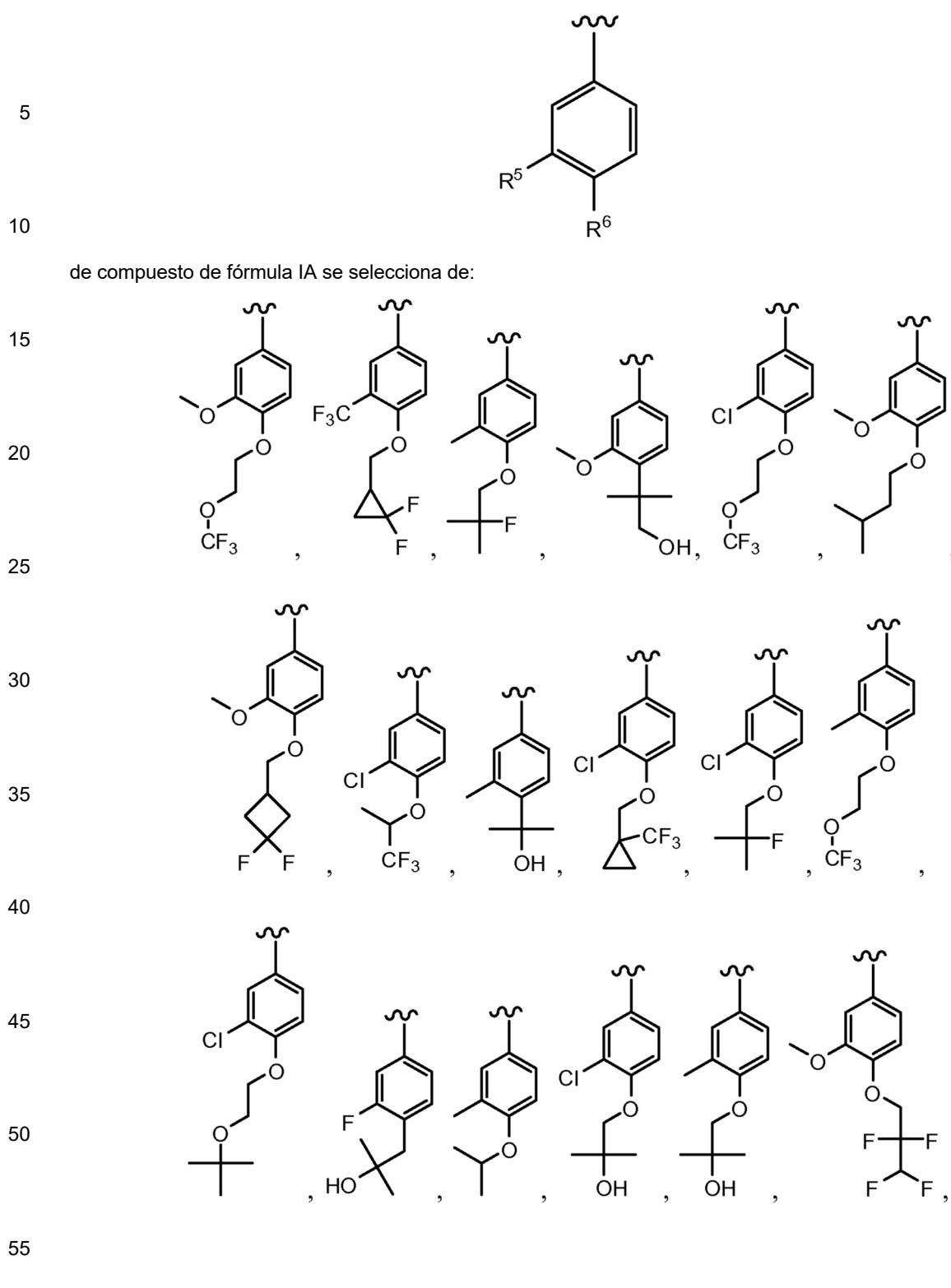
55

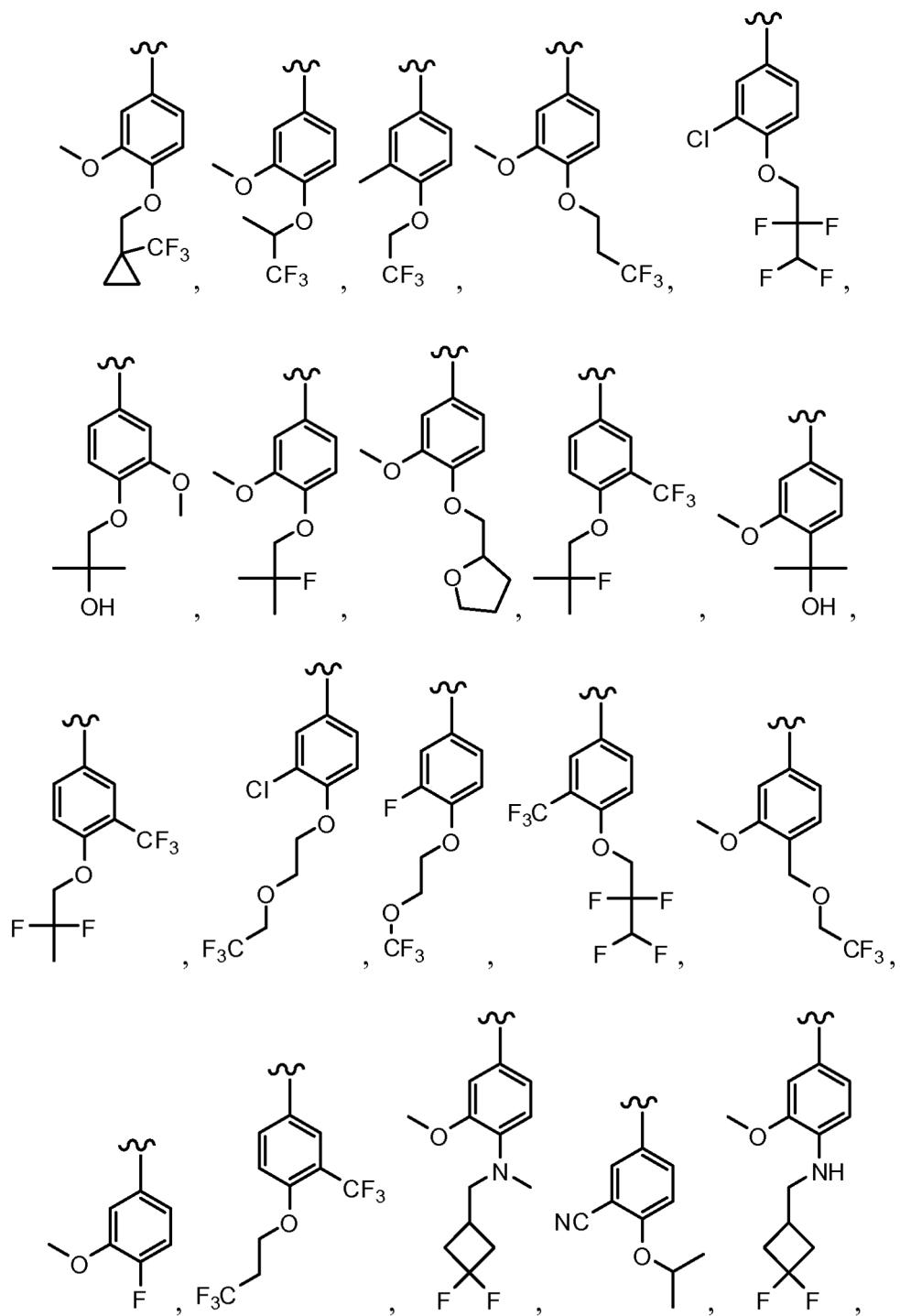
60

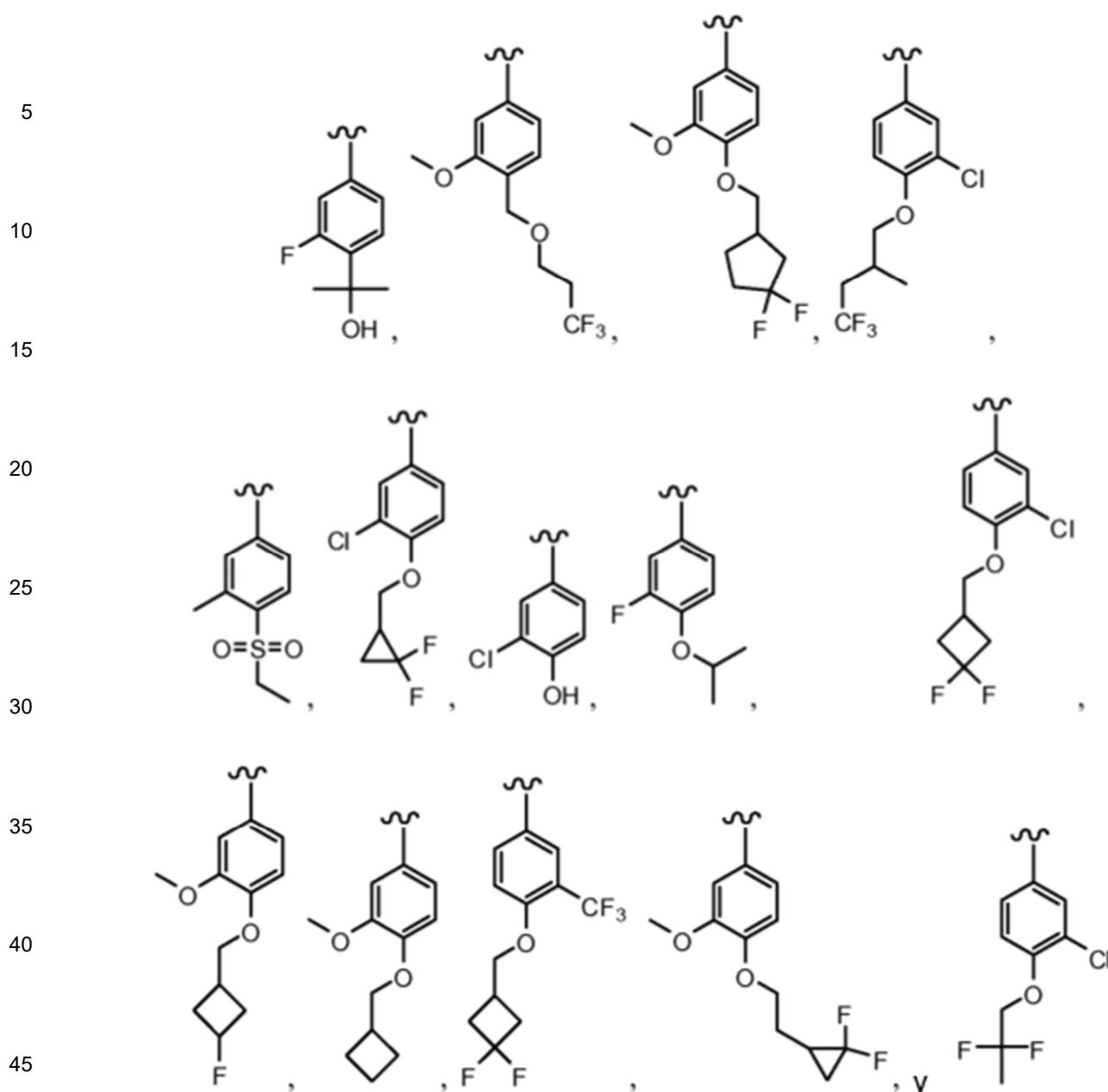


65

[0069] En una realización,







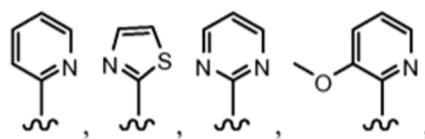
[0070] En algunas realizaciones, el anillo B es un anillo heteroarilo. En una realización, R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alquilo, halo, CN, o (C1-C8)-R⁸ en donde hasta dos unidades CH₂ pueden ser reemplazadas por O, CO, CF₂ o NR⁷. En otra realización, R² es CH₃, OCH₃, CF₃, F, Cl, Br, CN, OCH₂CH₂OtBu, OCH₂CH(CH₃)₂. En una realización adicional, el anillo B es un anillo de piridilo, tiazol, pirimidina, pirazol, furano, tiofeno, pirrol, oxazol, imidazol, isoxazol, isotiazol, piridazina o pirazina. En algunas realizaciones, el anillo B es

55

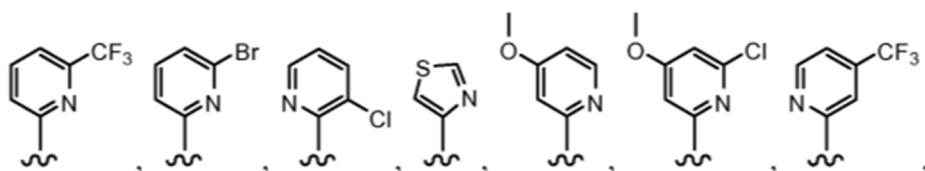
60

65

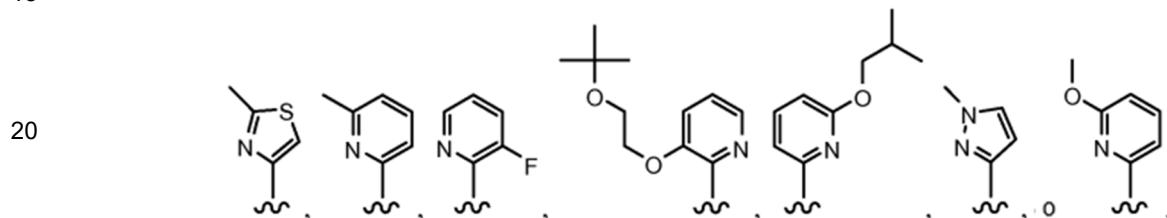
5



10

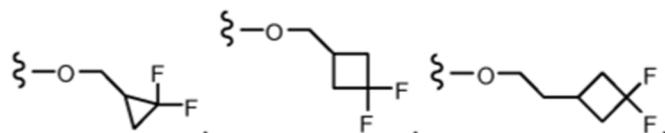


15



25 [0071] En ciertas realizaciones, R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, o fluoro-C1-C6 alquilo. En otros, R⁵ es H, CH₃, OCH₃, F, Cl, CN, OH, o CF₃. Sin embargo, en otros, R⁶ es H, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alcoxi, SO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde hasta tres unidades de CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷. R⁶ también puede ser H, OCH₂CH₂CF₃, OCH₂CF(CH₃)₂, C(CH₃)₂CH₂OH, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)CF₃, CH₂OCH₂CH₂CF₃, C(CH₃)₂OH, OCH₂CH₂OtBu, CH₂C(CH₃)₂OH, OCH(CH₃)₂, OCH₂C(CH₃)₂OH, OCH₂CF₂CHF₂, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCF₃, OCH(CH₃)CF₂CHF₂, SO₂CHF₂, OCH₂CF₂CH₃, OCH₂CH₂OCH₂CF₃, OCH₂CF₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)CH₂CF₃, SO₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CF₃, OCH₂CF₂CHF₂,

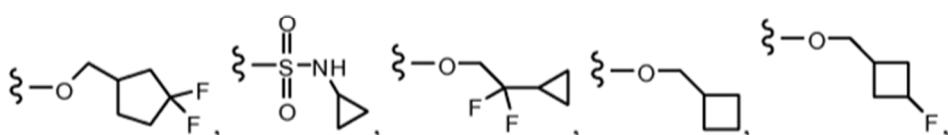
35



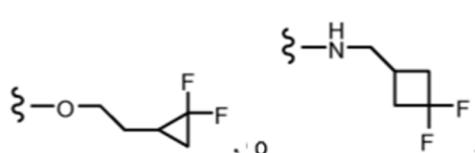
40



45



50



55

[0072] En ciertas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula IB:

60

65

5

10

15

20

IB

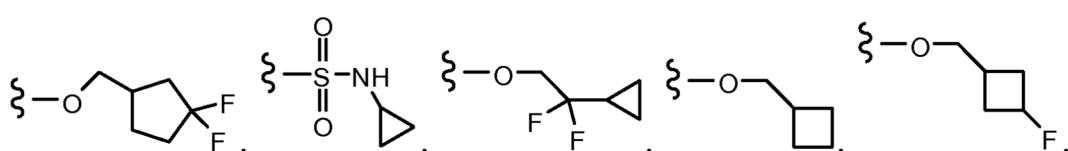
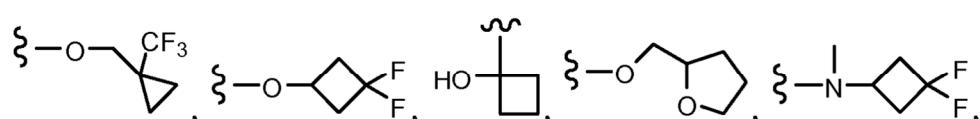
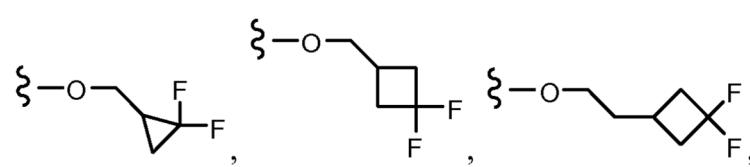
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, independientemente para cada aparición, R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, o (C1-C8)-R⁸ en donde hasta dos unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, CF₂ o NR⁷; o es un número entero de 0 a 4 inclusive; R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, fluoro-C1-C6 alquilo o fluoro-C1-C6 alcoxi; R⁶ es H, C1-C6 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SR⁷, SOR⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, SO₂N(R⁷)₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde hasta tres unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷; R⁷ es H, C1-C6 alquilo, CHF₂, CF₃ o C3-C8 cicloalquilo y R⁸ es H, CF₃, CO₂R⁷, OH, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, heterocicloalquilo, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, CON(R⁷)₂, CN o SO₂R⁷. En realizaciones adicionales, R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alquilo, halo, CN, o alquilo (C1-C8)-R⁸, en donde hasta dos unidades CH₂ pueden ser reemplazados por O, CO, CF₂ o NR⁷. Alternativamente, R² es CH₃, OCH₃, CF₃, F, Cl, Br, CN, OCH₂CH₂OtBu, OCH₂CH(CH₃)₂. R² también puede ser F, Cl o CN. En algunas realizaciones, o es 0, 1 ó 2. En otros, R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, o fluoro-C1-C6 alquilo. En algunas realizaciones, R⁵ es H, CH₃, OCH₃, F, Cl, CN, OH o CF₃. En ciertas realizaciones, R⁶ es H, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alcoxi, SO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, o una cadena lineal, ramificado o cíclico (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde hasta tres unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷. En otros, R⁶ es H, OCH₂CH₂CF₃, OCH₂CF(CH₃)₂, C(CH₃)₂CH₂OH, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)CF₃, CH₂OCH₂CH₂CF₃, C(CH₃)₂OH, OCH₂CH₂OtBu, CH₂C(CH₃)₂OH, OCH(CH₃)₂, OCH₂C(CH₃)₂OH, OCH₂CF₂CHF₂, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCF₃, OCH(CH₃)CF₂CHF₂, SO₂CHF₂, OCH₂CF₂CH₃, OCH₂CH₂OCH₂CF₃, OCH₂CF₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)CH₂CF₃, SO₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CF₃, OCH₂CF₂CHF₂,

45

50

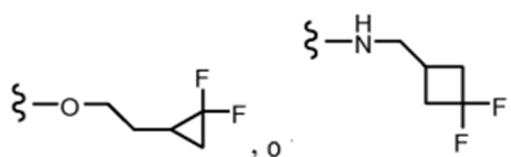
55

60



65

5

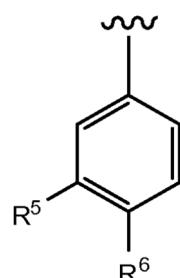


[0073] En algunas realizaciones,

10

15

20



se selecciona de:

25

30

35

40

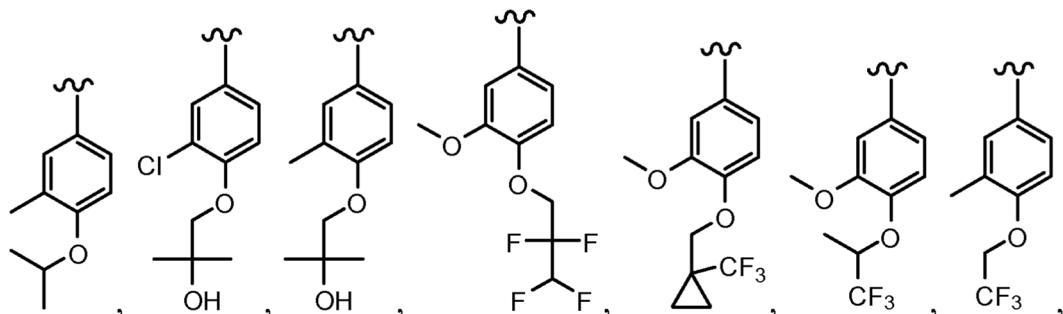
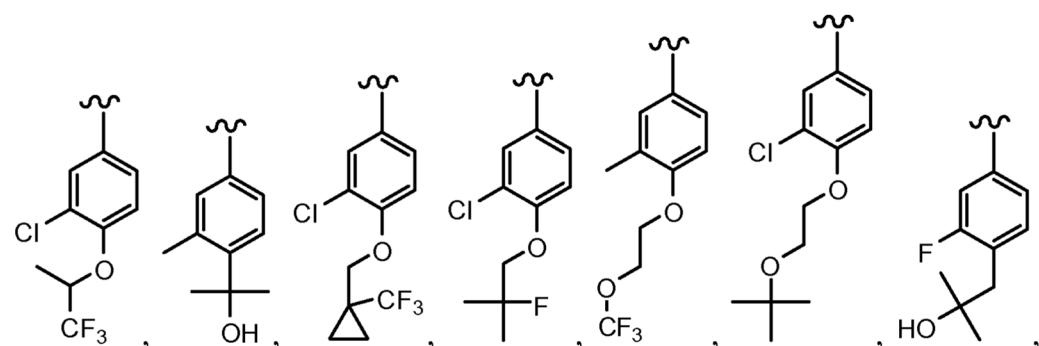
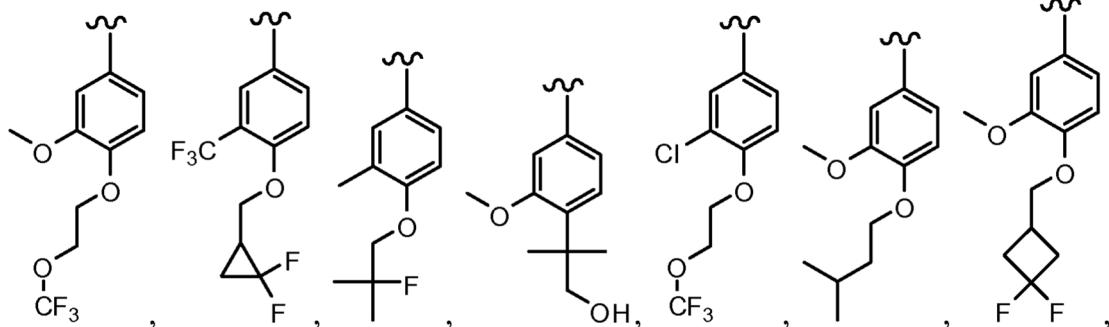
45

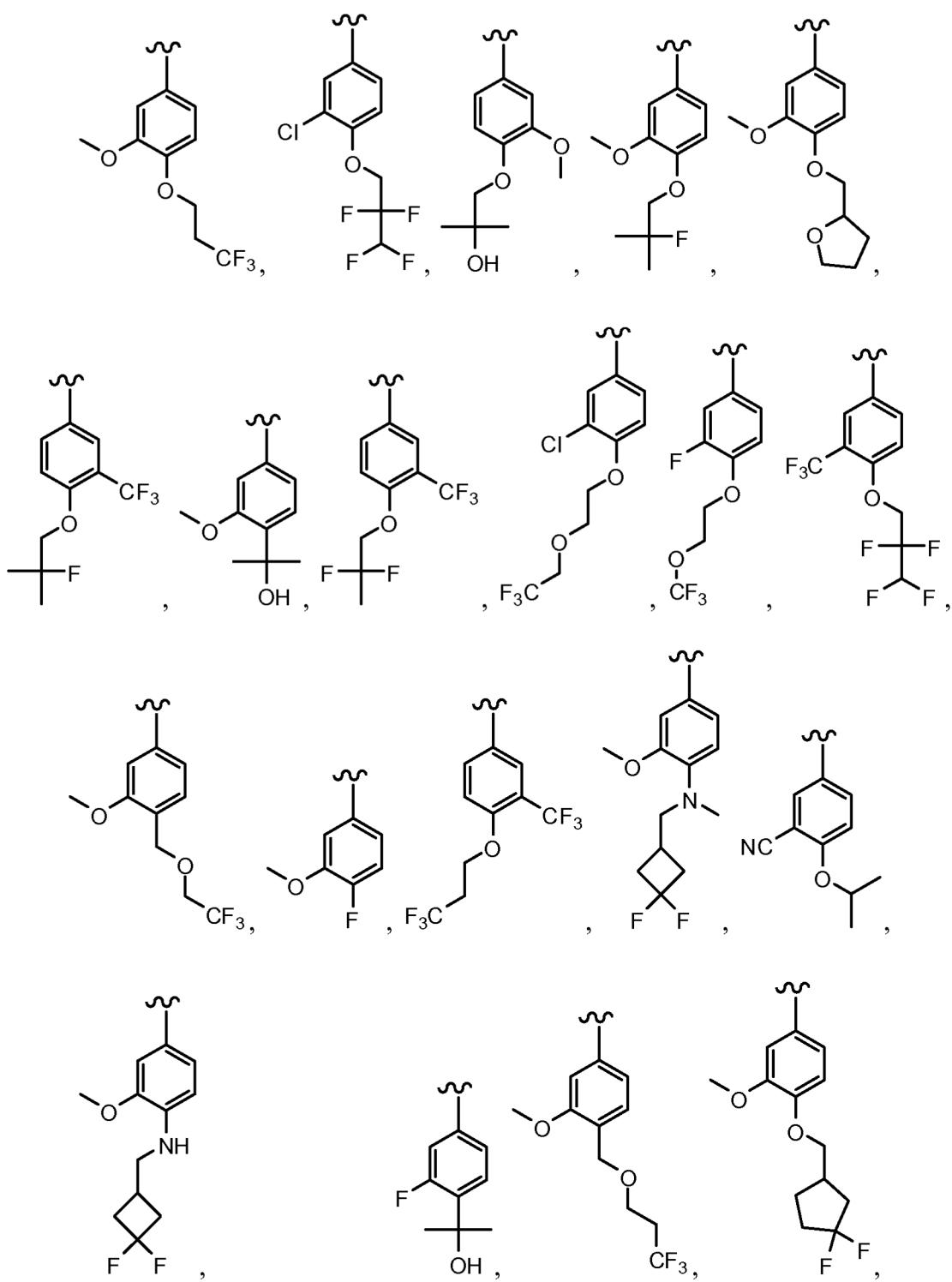
50

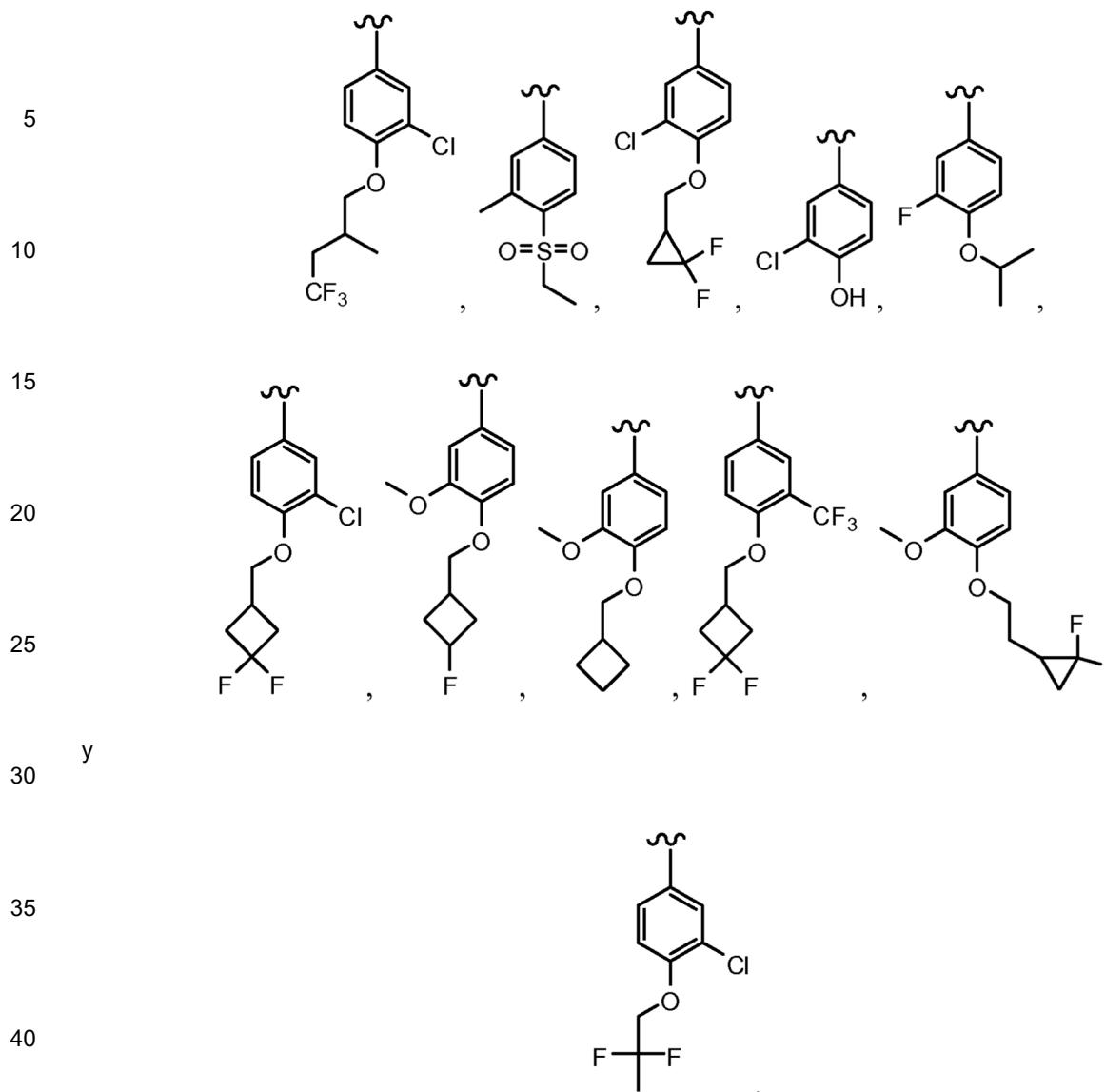
55

60

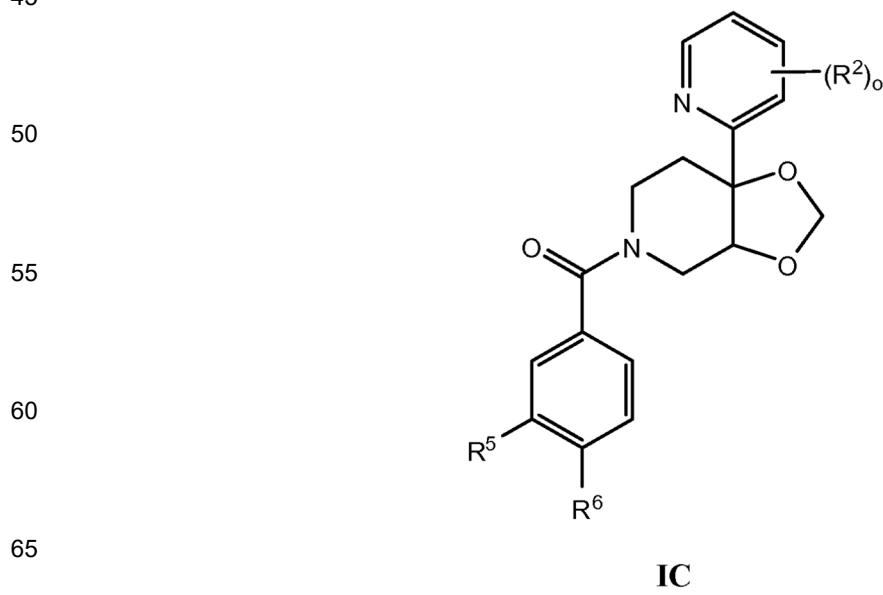
65





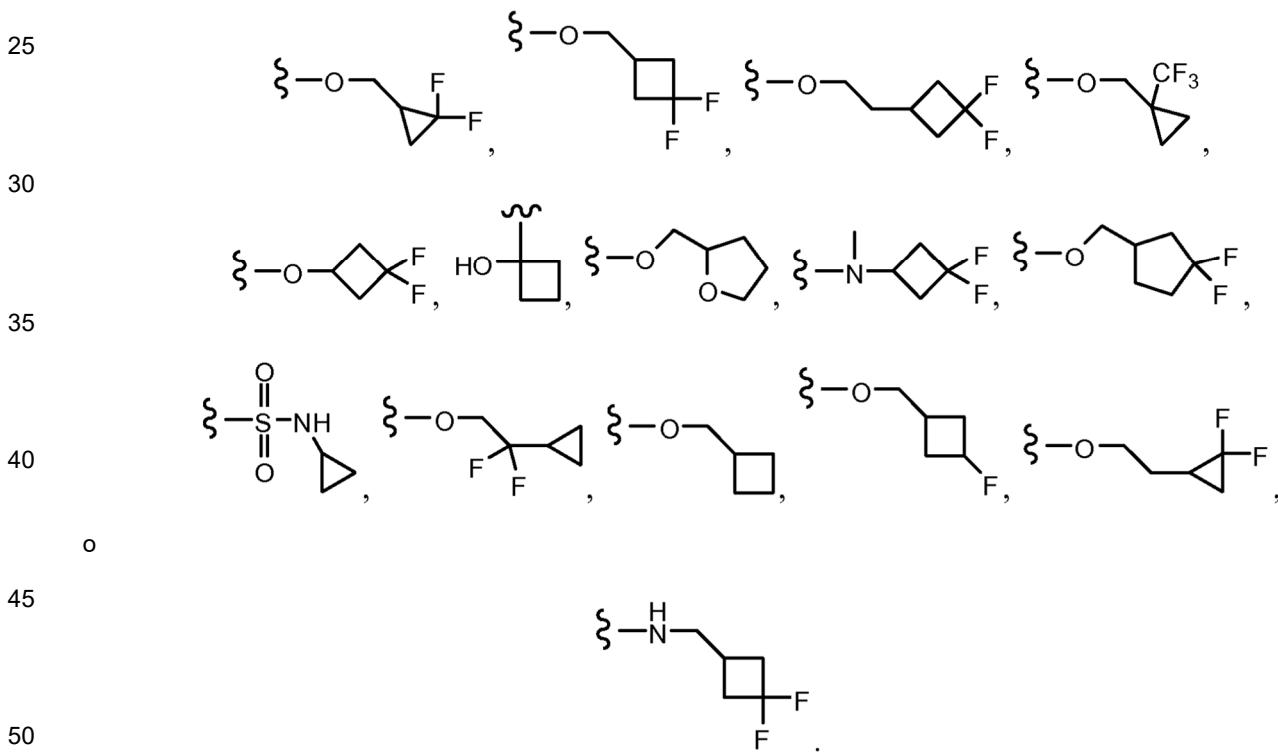


[0074] En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula **IC**:



o una sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo, en donde, independientemente para cada aparición, R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, o (C1-C8)-R⁸ en donde hasta dos unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, CF₂ o NR⁷; o es un número entero de 0 a 4 inclusive; R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, fluoro-C1-C6 alquilo o fluoro-C1-C6 alcoxi; R⁶ es H, C1-C6 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SR⁷, SOR⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, SO₂N(R⁷)₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde hasta tres unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷; R⁷ es H, C1-C6 alquilo, CHF₂, CF₃, o C3-C8 cicloalquilo; y R⁸ es H, CF₃, CO₂R⁷, OH, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, heterocicloalquilo, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, CON(R⁷)₂, CN o SO₂R⁷.

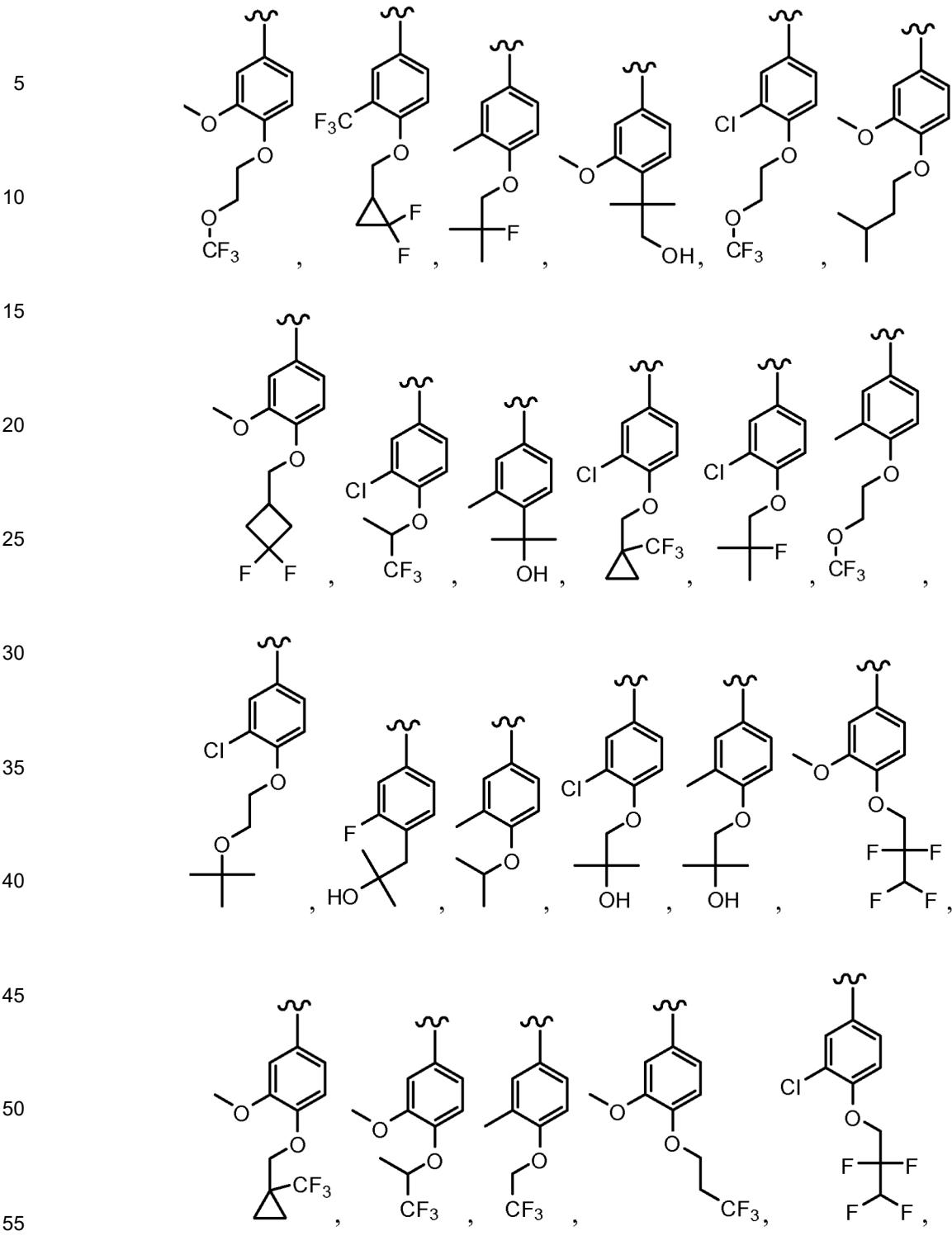
[0075] En algunas realizaciones, R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alquilo, halo, CN, o alquilo (C1-C8)-R⁸, en donde hasta dos unidades CH₂ pueden ser reemplazados con O, CO, CF₂ o NR⁷. En otros, R² es CH₃, OCH₃, CF₃, F, Cl, Br, CN, OH, OCH₂CH₂OtBu, OCH₂CH(CH₃)₂. En algunas realizaciones, o es 0, 1, o 2. En realizaciones adicionales, R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, o fluoro-C1-C6 alquilo. Alternativamente, R⁵ es H, CH₃, OCH₃, F, Cl, CN, OH, o CF₃. En algunas realizaciones adicionales, R⁶ es H, alcoxi C1-C6, fluoro-C1-C6 alcoxi, SO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde se pueden reemplazar hasta tres unidades CH₂ con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷. En otros, R⁶ es H, OCH₂CH₂CF₃, OCH₂CF(CH₃)₂, C(CH₃)₂CH₂OH, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)CF₃, CH₂OCH₂CH₂CF₃, C(CH₃)₂OH, OCH₂CH₂OtBu, CH₂C(CH₃)₂OH, OCH(CH₃)₂, OCH₂C(CH₃)₂OH, OCH₂CF₂CHF₂, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCF₃, OCH(CH₃)CF₂CHF₂, SO₂CHF₂, OCH₂CF₂CH₃, OCH₂CH₂OCH₂CF₃, OCH₂CF₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)CH₂CF₃, SO₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CF₃, OCH₂CF₂CHF₂,



[0076] En una realización,

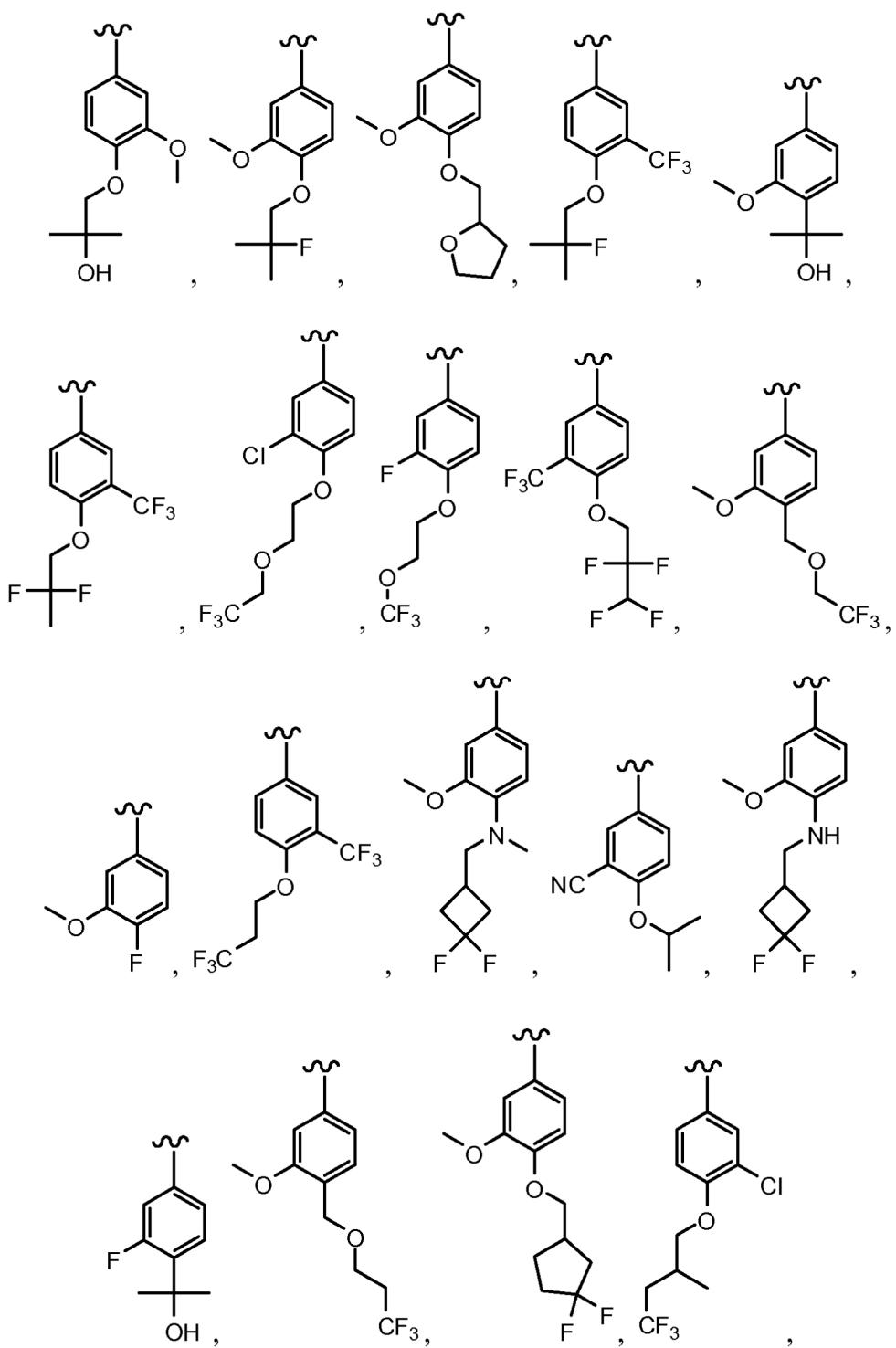


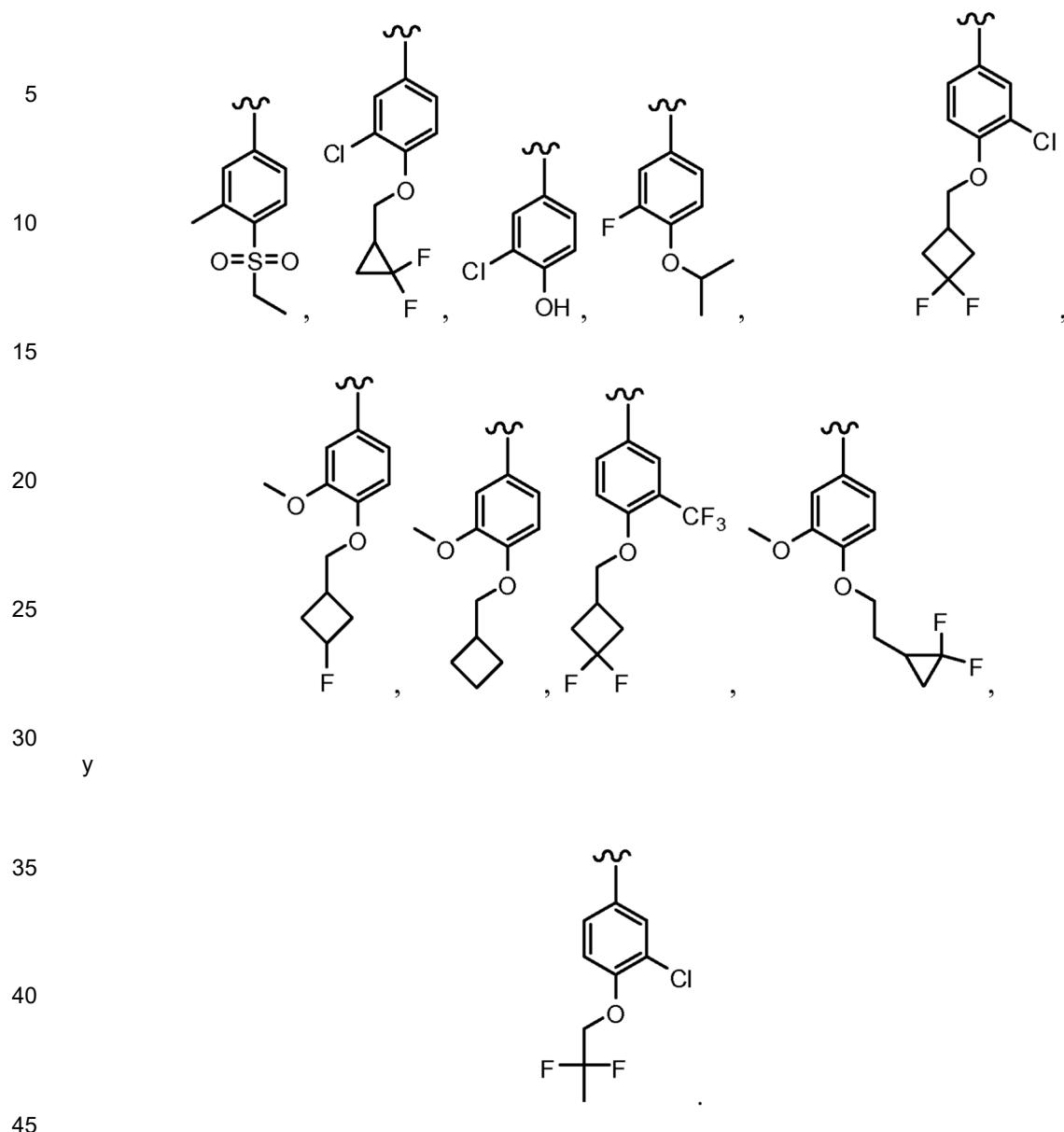
se selecciona de:



60

65



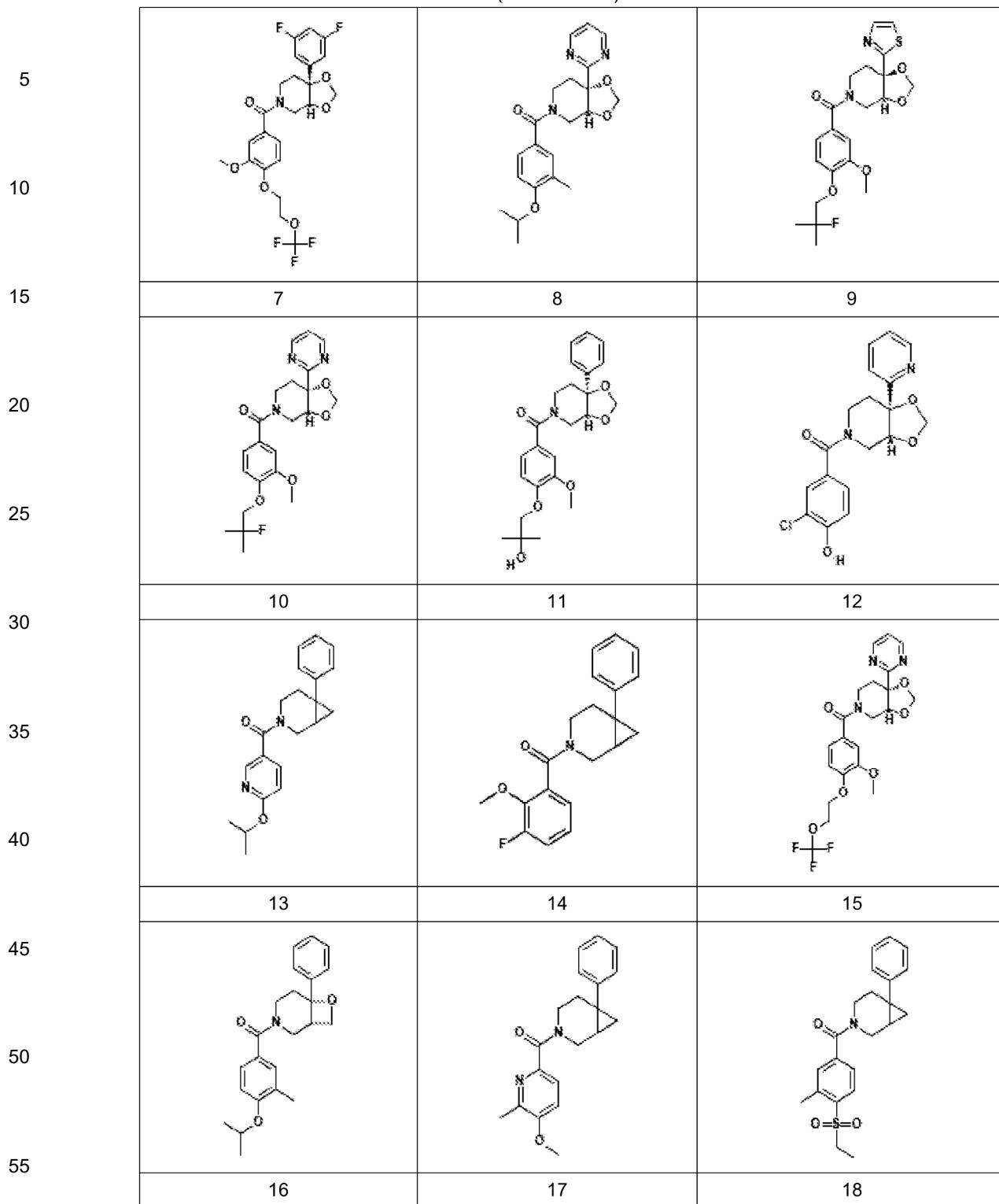


[0077] En una realización, el compuesto se selecciona de la Tabla 1:

Tabla 1.

1	2	3
4	5	6

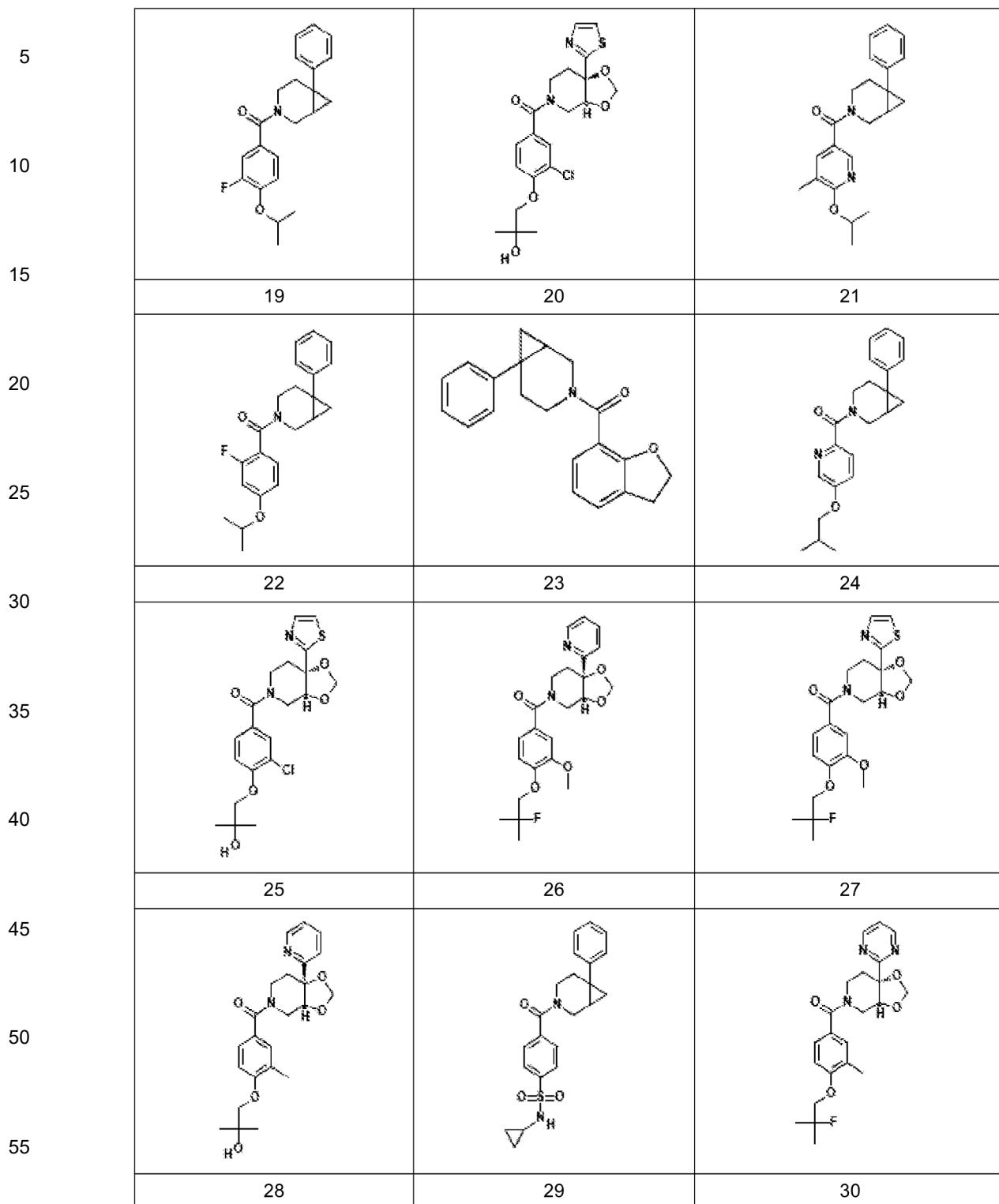
(Continuación)



60

65

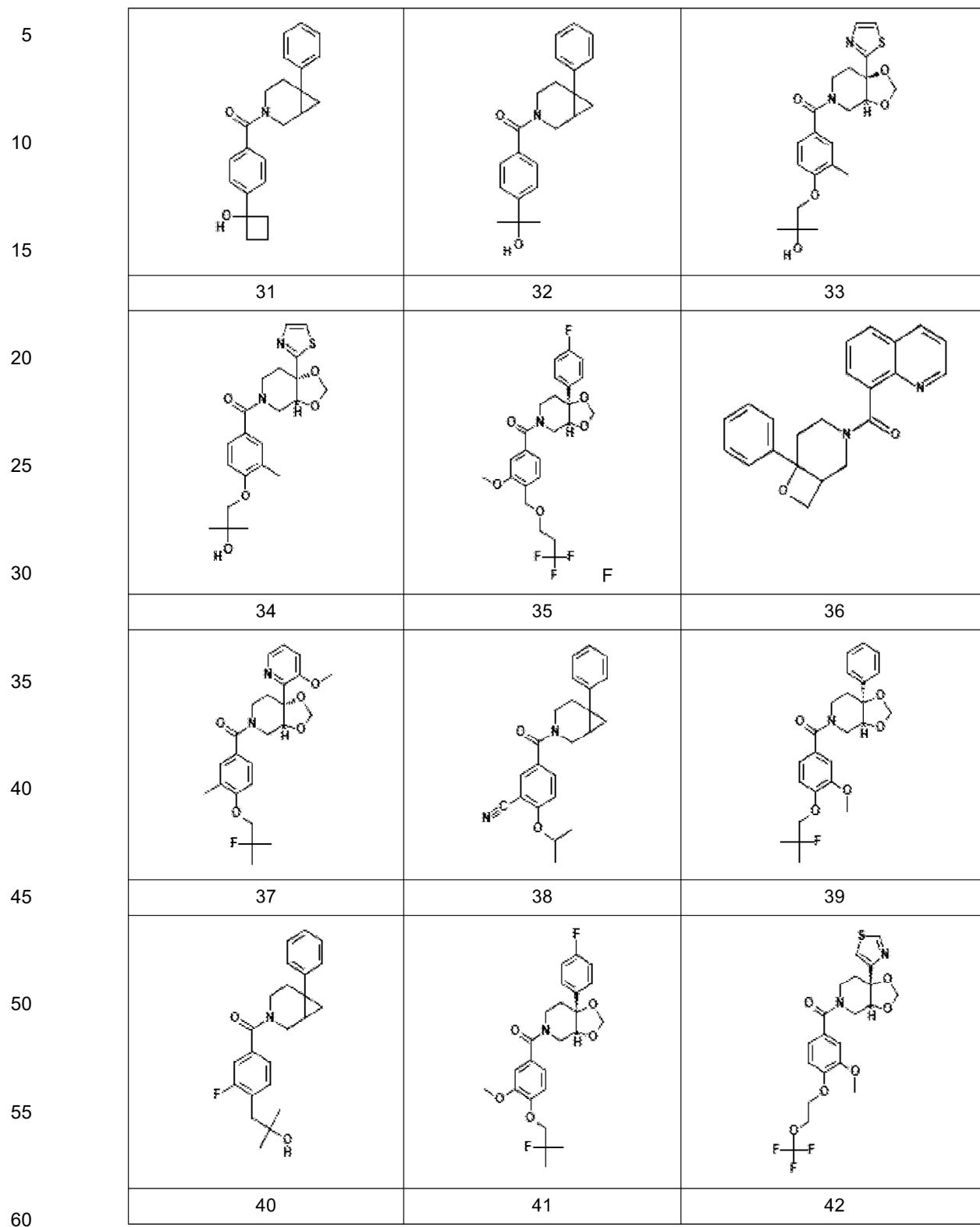
(Continuación)



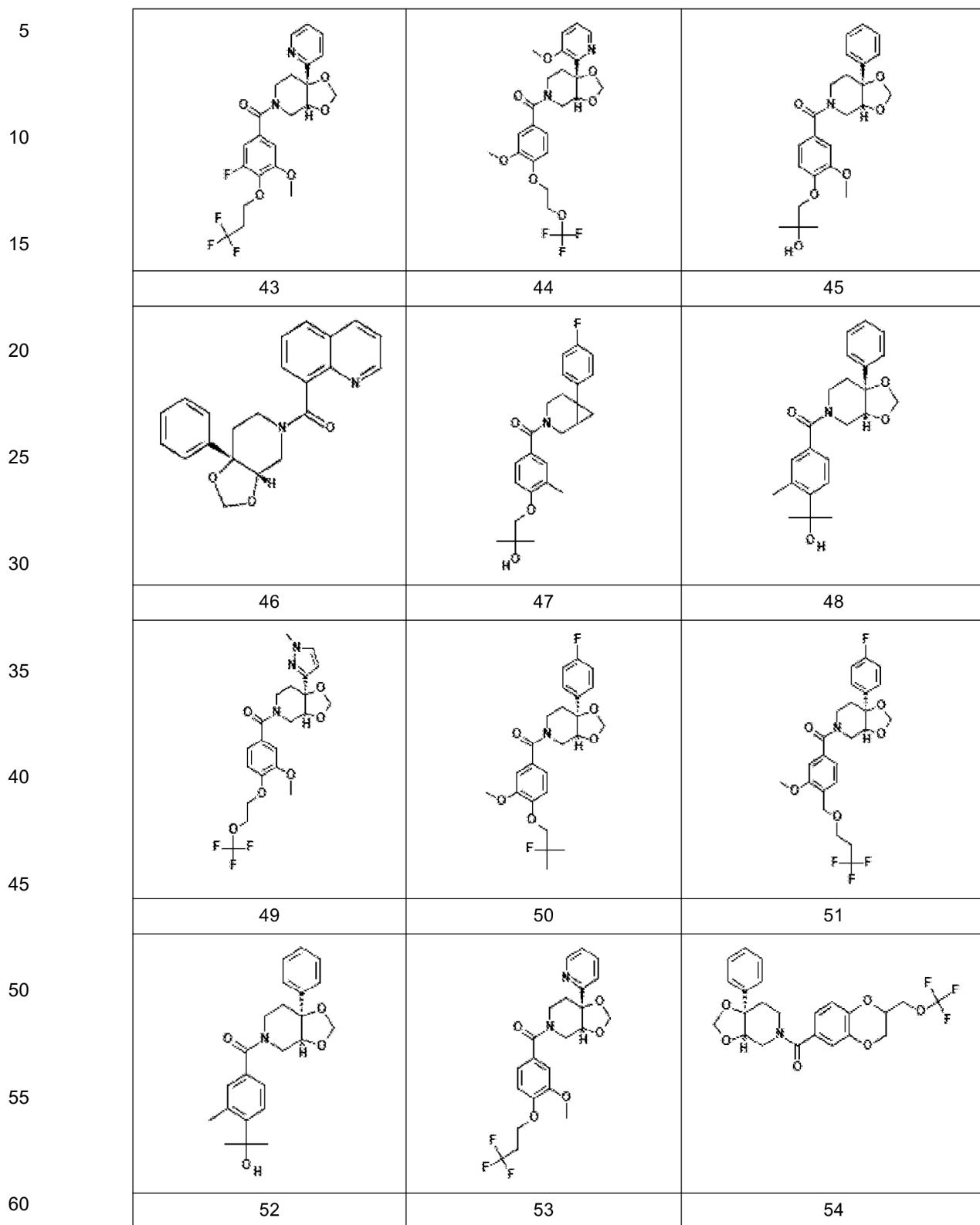
60

65

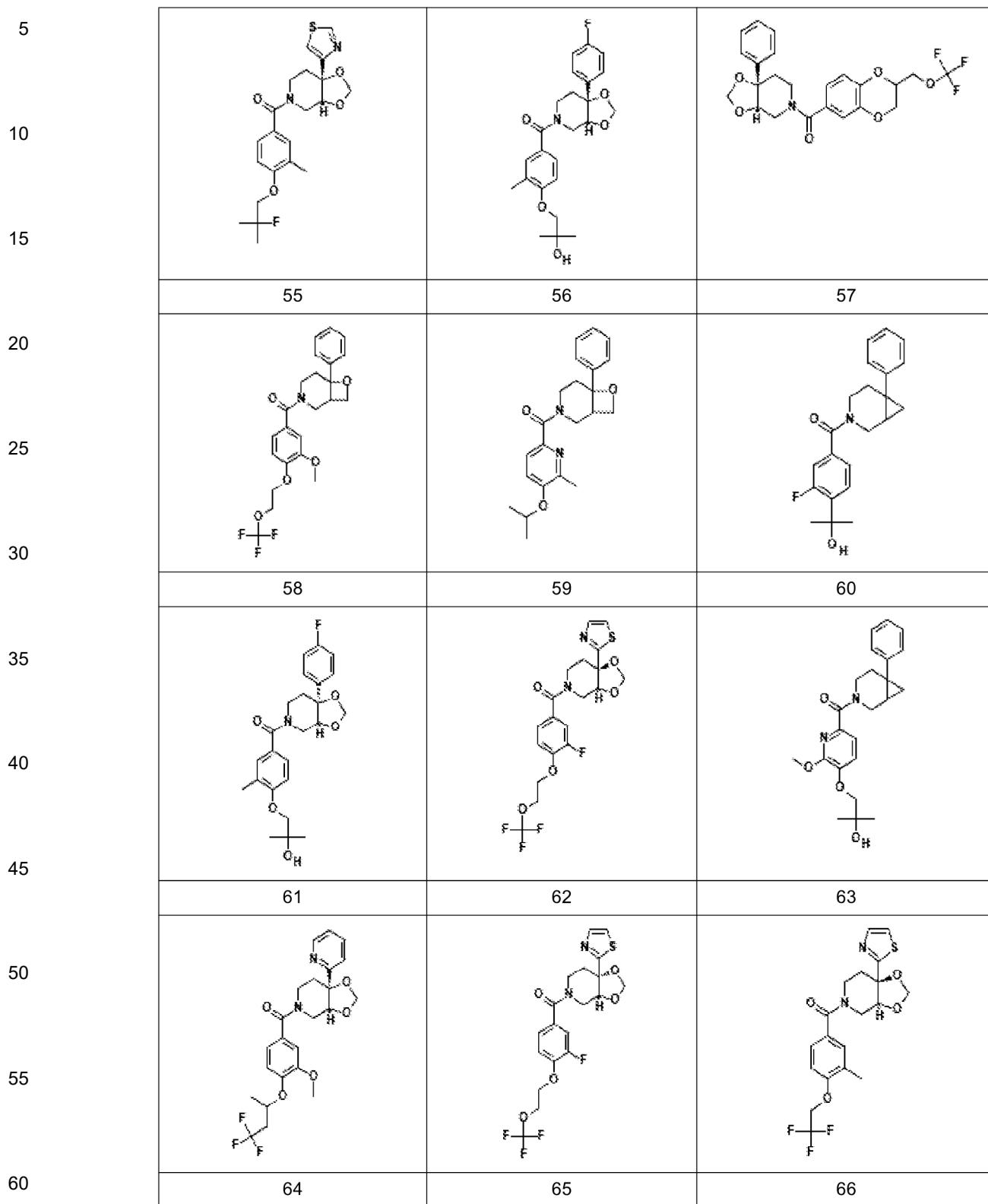
(Continuación)



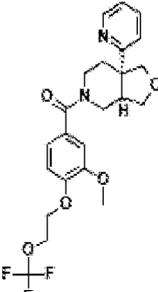
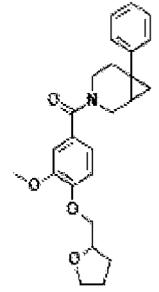
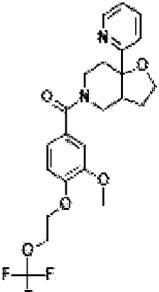
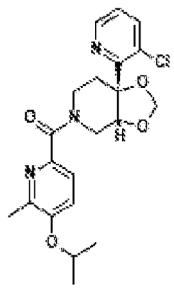
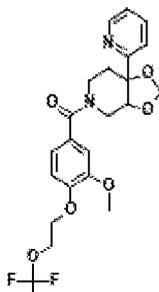
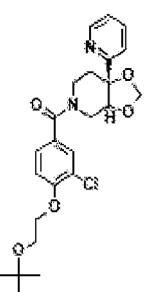
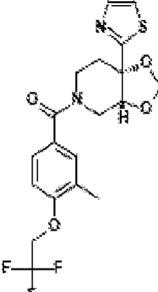
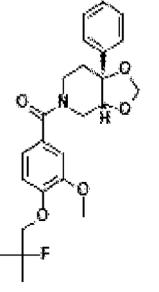
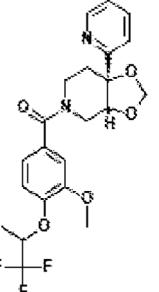
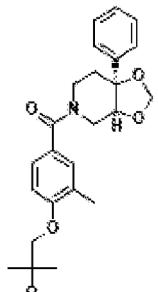
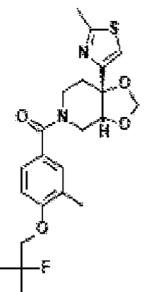
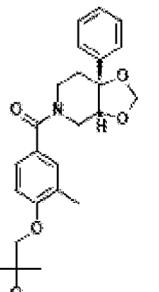
(Continuación)



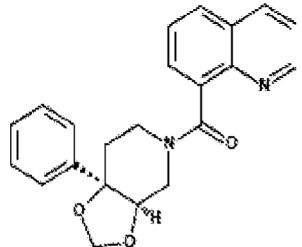
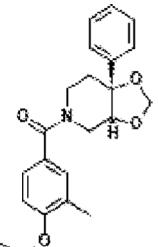
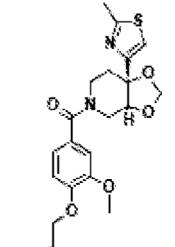
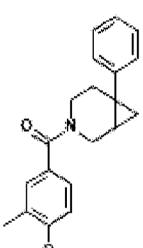
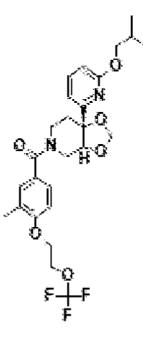
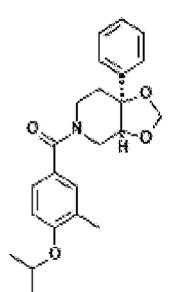
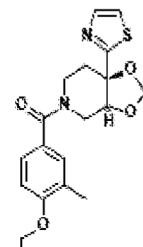
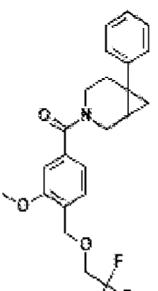
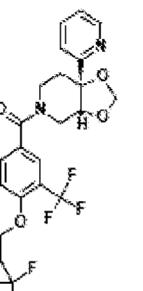
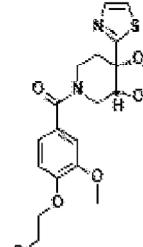
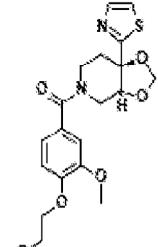
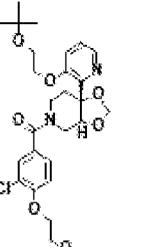
(Continuación)



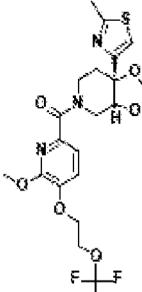
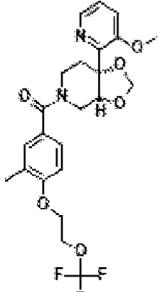
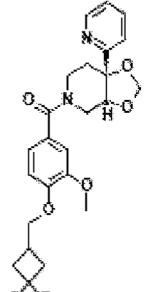
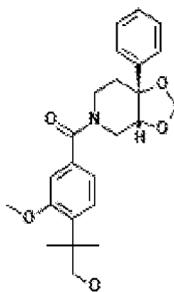
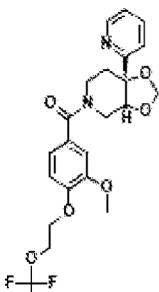
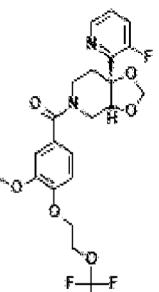
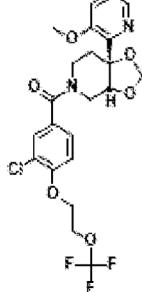
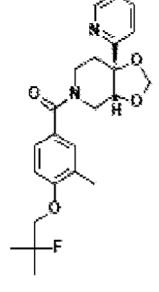
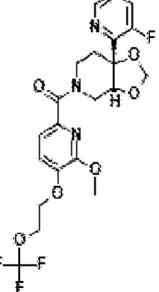
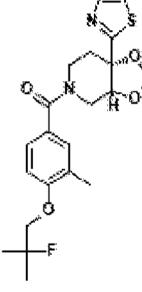
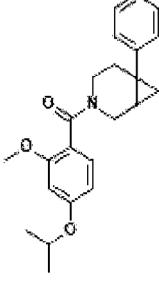
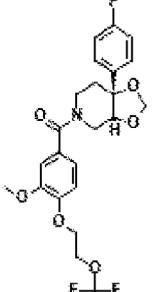
(Continuación)

		
67	68	69
		
70	71	72
		
73	74	75
		
76	77	78

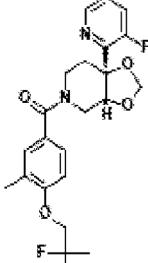
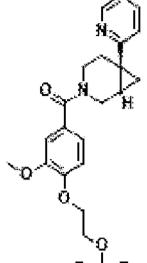
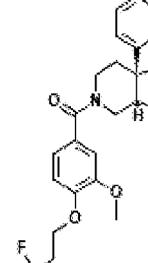
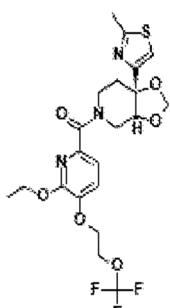
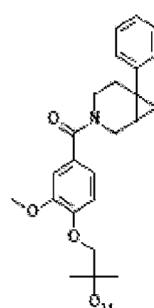
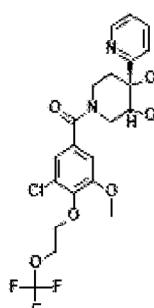
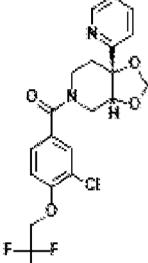
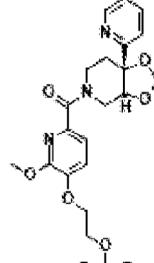
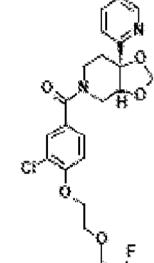
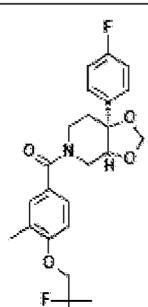
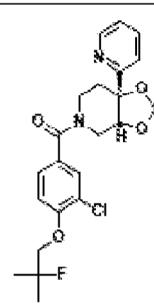
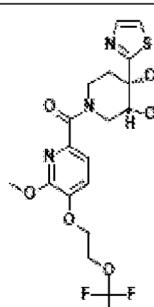
(Continuación)

 79	 80	 81
 82	 83	 84
 85	 86	 87
 88	 89	 90
60		

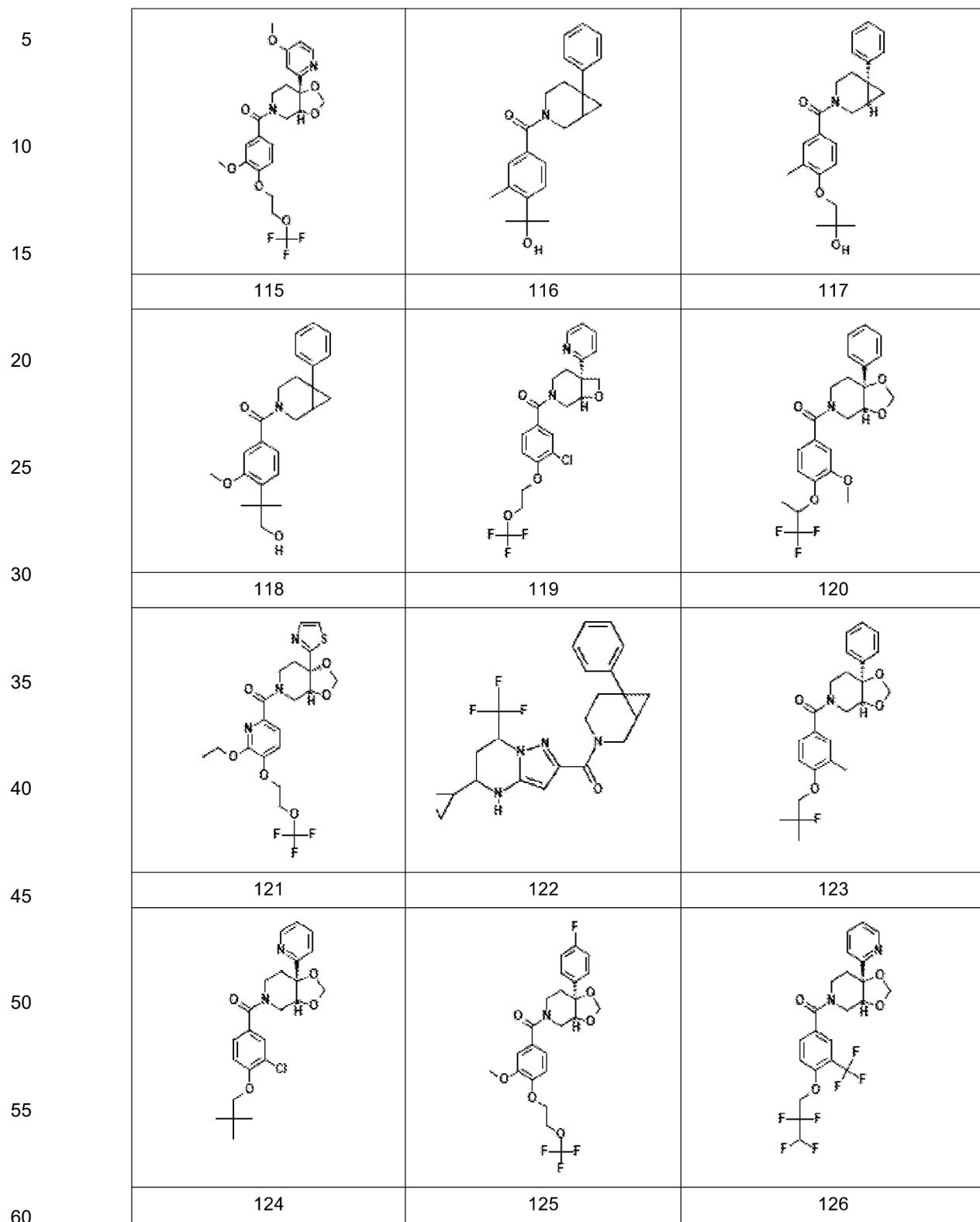
(Continuación)

		
91	92	93
		
94	95	96
		
97	98	99
		
100	101	102

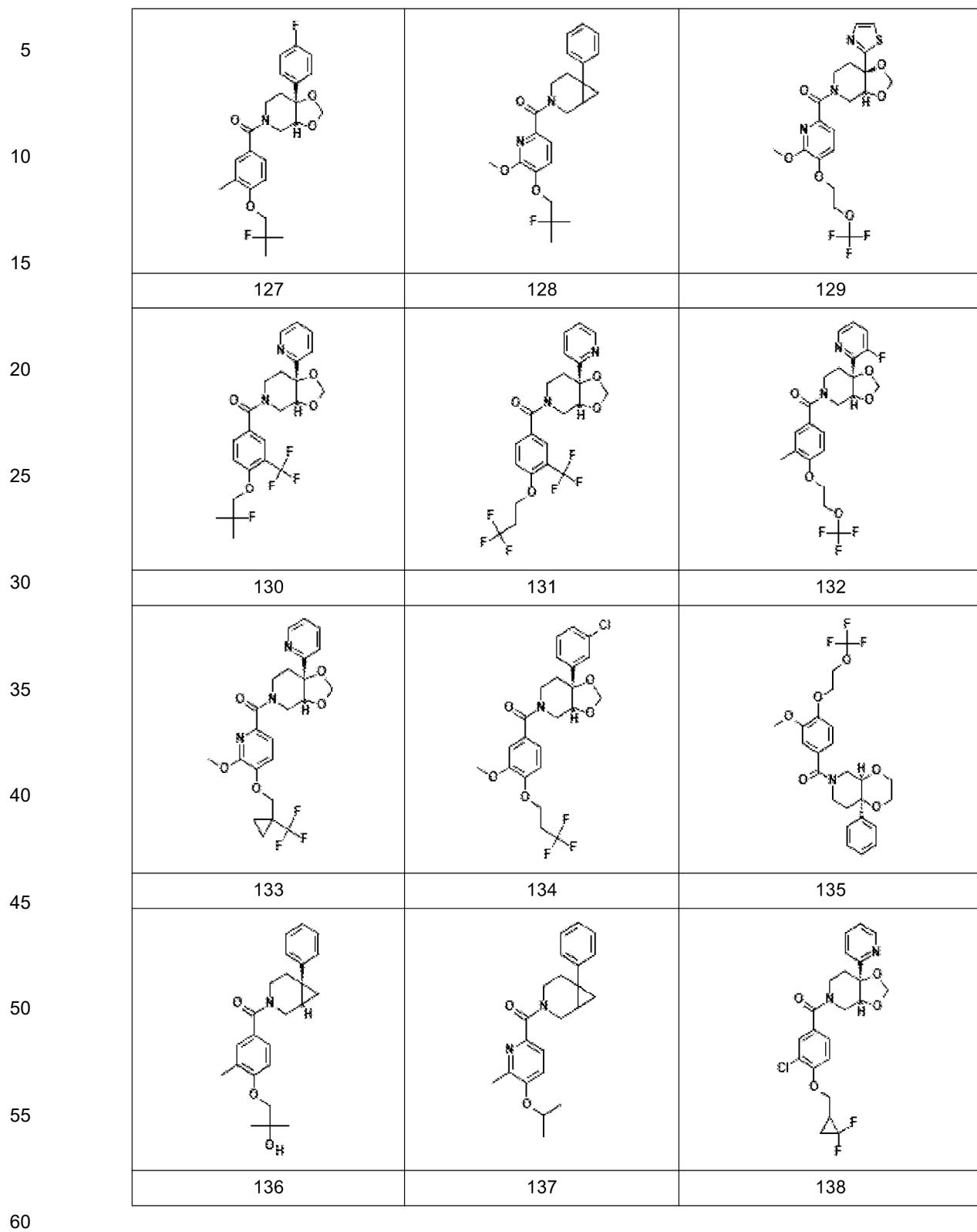
(Continuación)

		
103	104	105
		
106	107	108
		
109	110	111
		
112	113	114

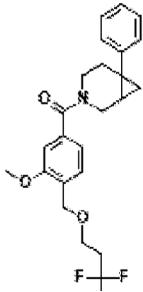
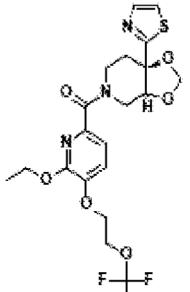
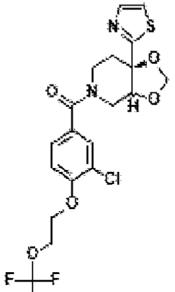
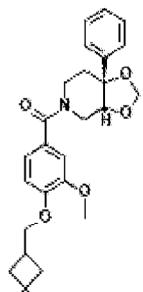
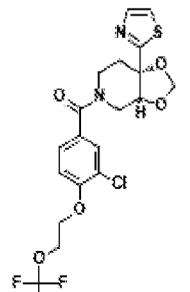
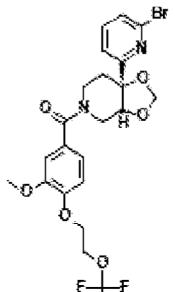
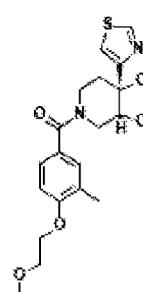
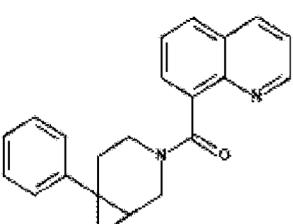
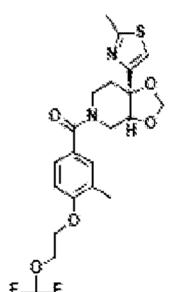
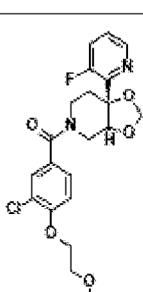
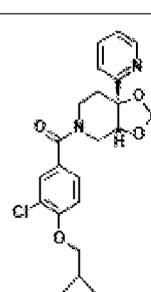
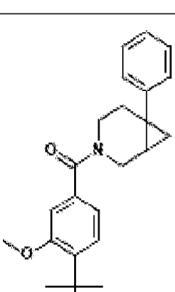
(Continuación)



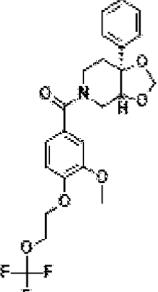
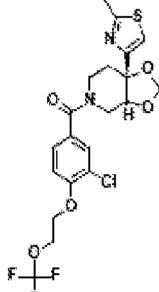
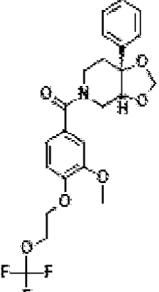
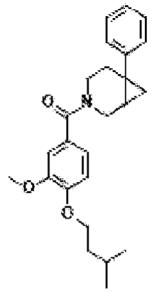
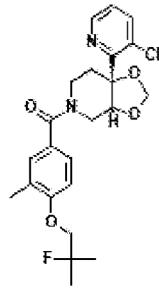
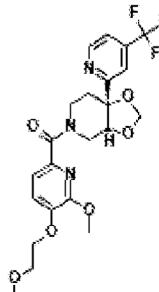
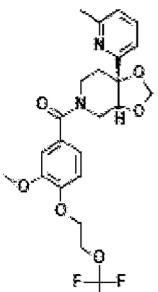
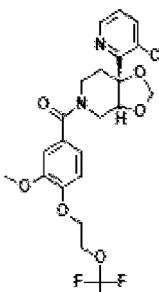
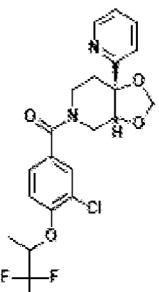
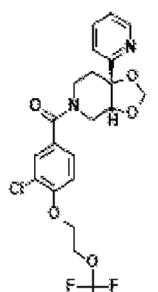
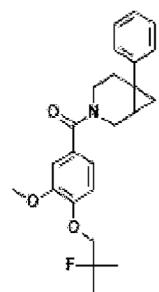
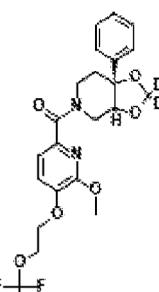
(Continuación)



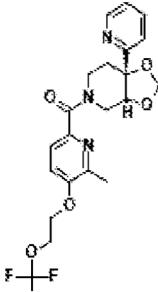
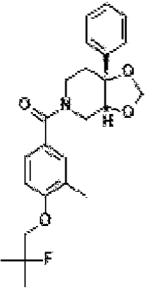
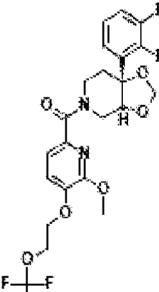
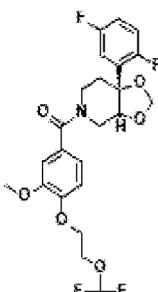
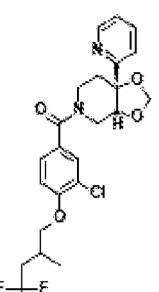
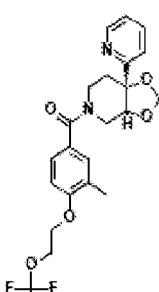
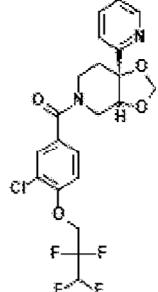
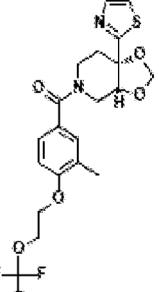
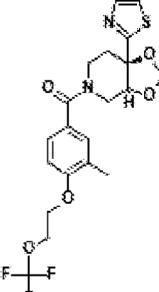
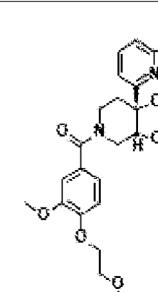
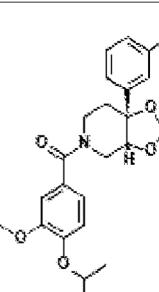
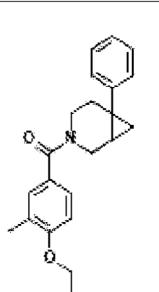
(Continuación)

		
139	140	141
		
142	143	144
		
145	146	147
		
148	149	150

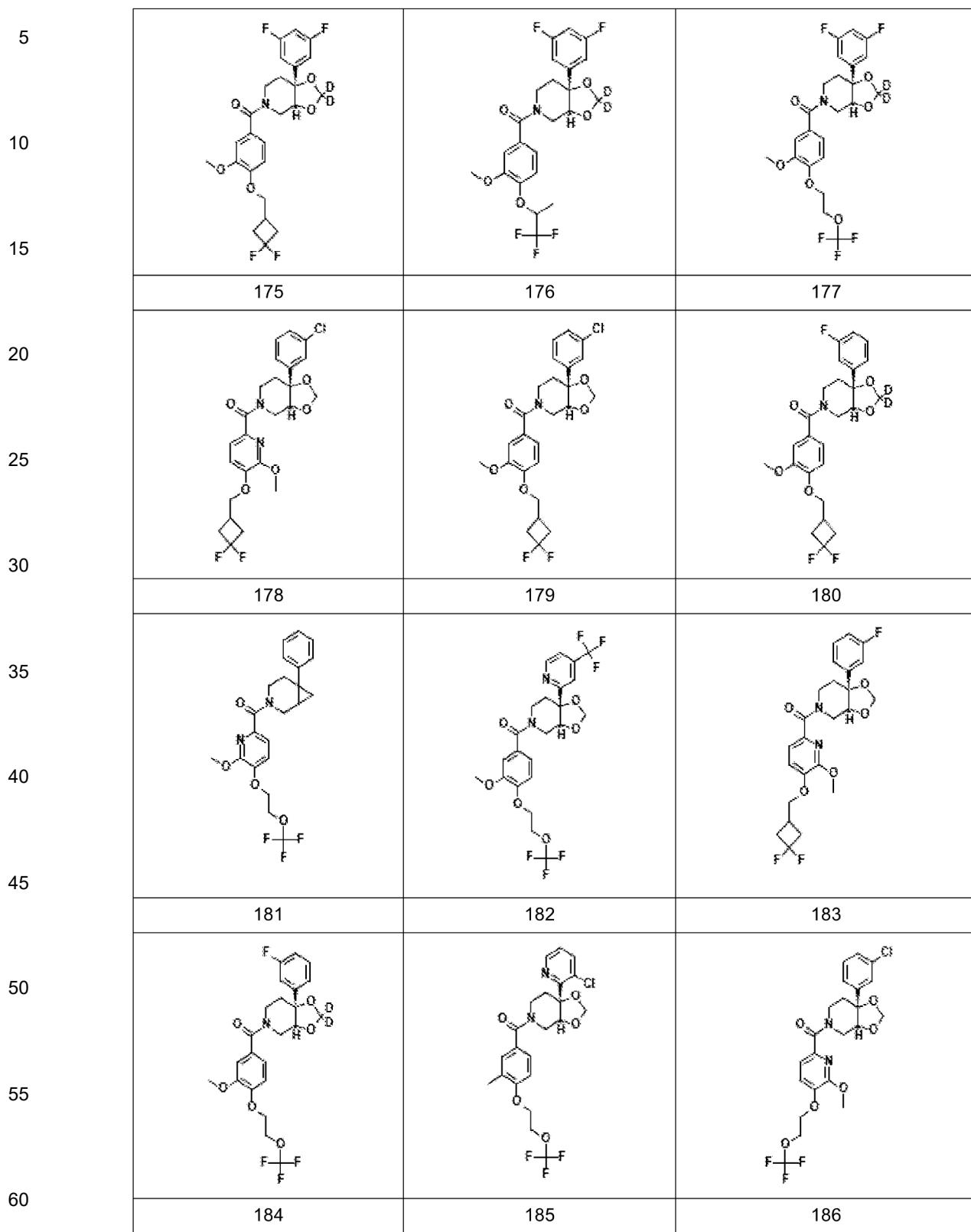
(Continuación)

		
151	152	153
		
154	155	156
		
157	158	159
		
160	161	162

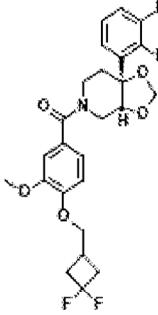
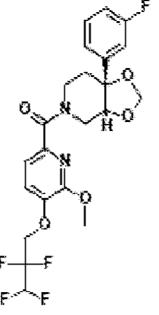
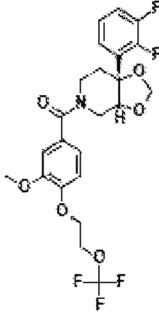
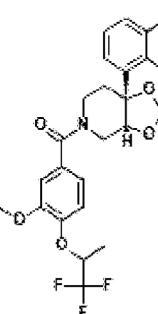
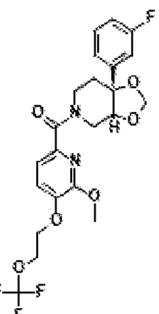
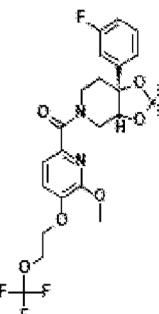
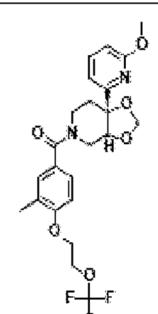
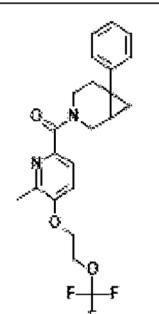
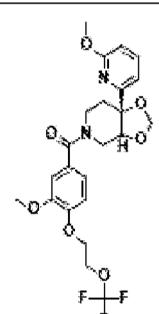
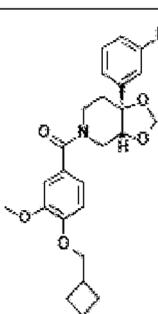
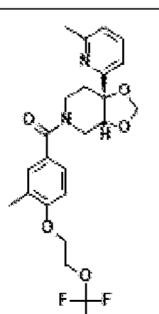
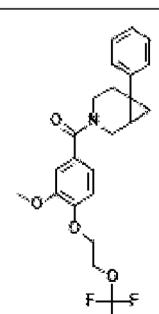
(Continuación)

		
163	164	165
		
166	167	168
		
169	170	171
		
172	173	174

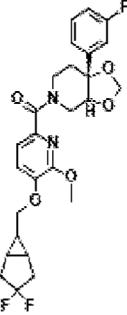
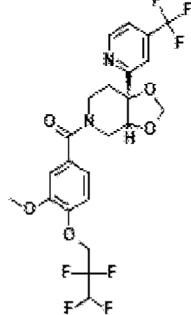
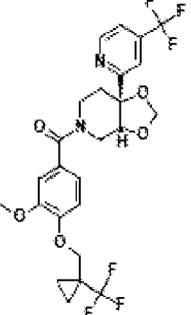
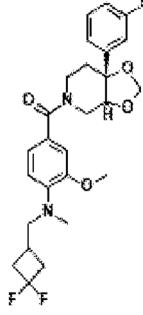
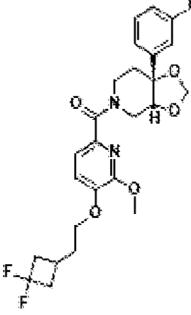
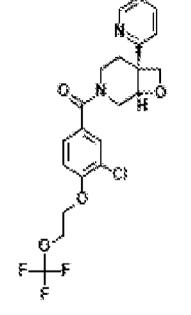
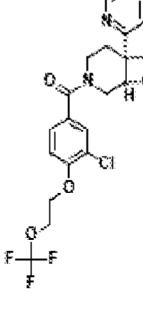
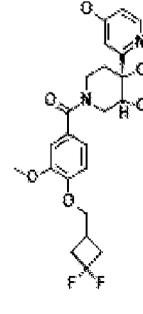
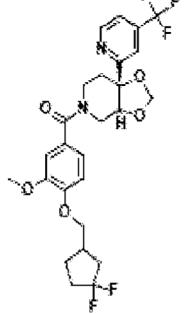
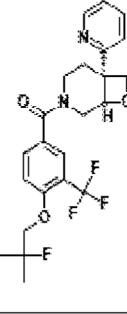
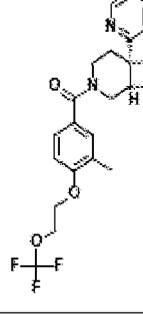
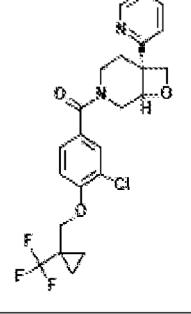
(Continuación)



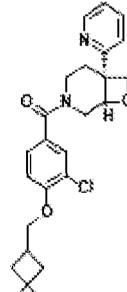
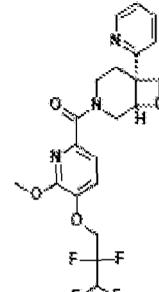
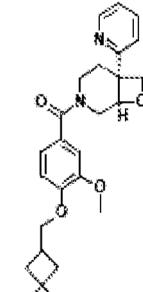
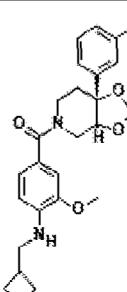
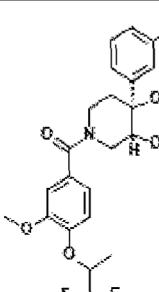
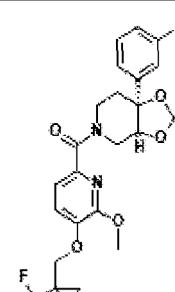
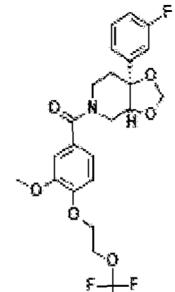
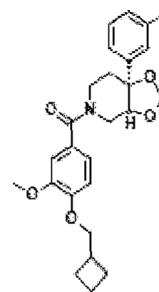
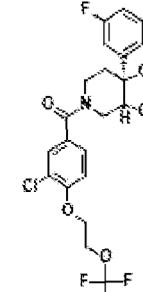
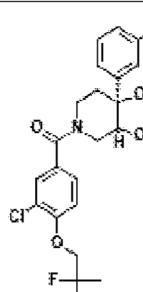
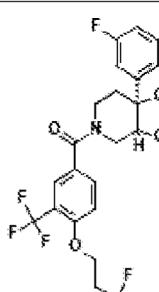
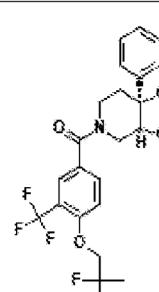
(Continuación)

		
187	188	189
		
190	191	192
		
193	194	195
		
196	197	198

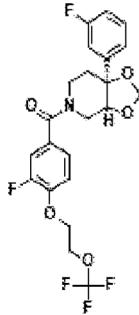
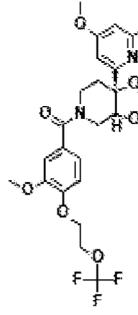
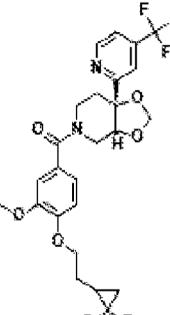
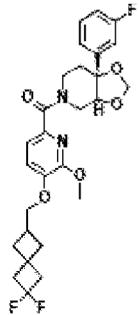
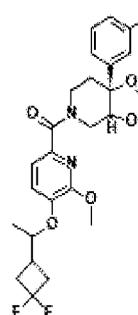
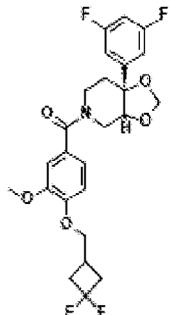
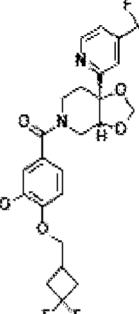
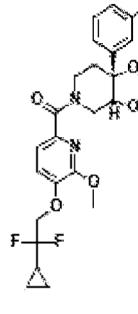
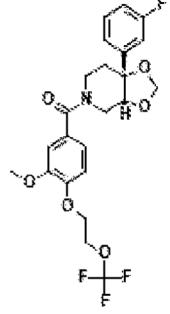
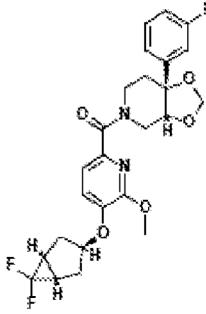
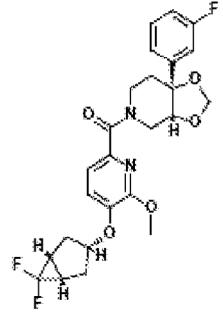
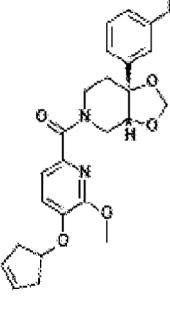
(Continuación)

		
199	200	201
		
202	203	204
		
205	206	207
		
208	209	210

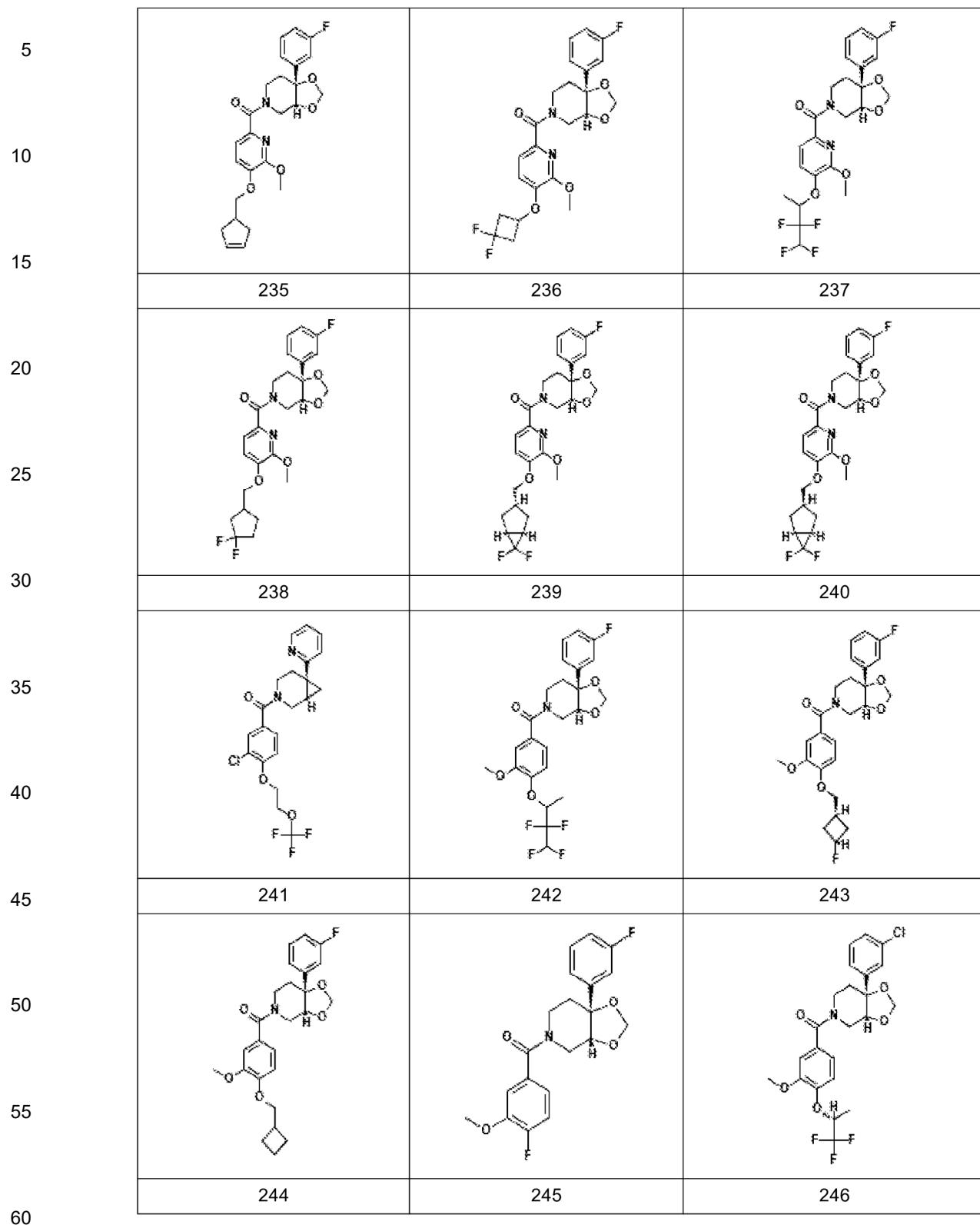
(Continuación)

		
211	212	213
		
214	215	216
		
217	218	219
		
220	221	222

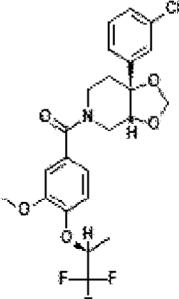
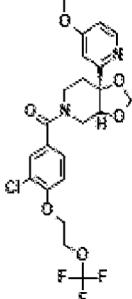
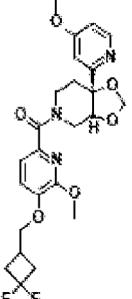
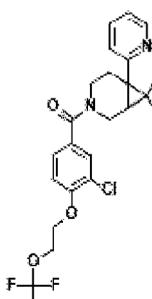
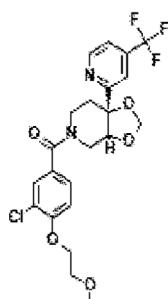
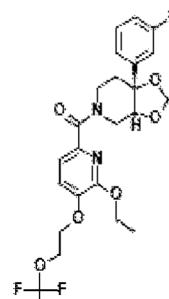
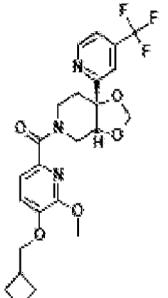
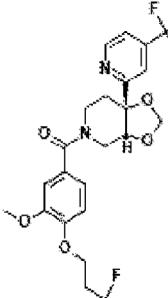
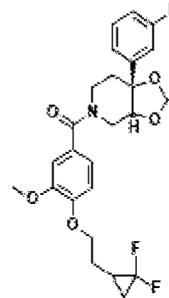
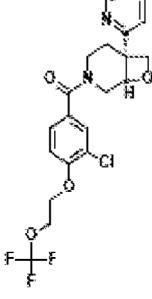
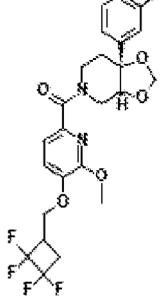
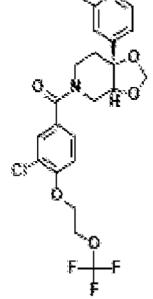
(Continuación)

		
223	224	225
		
226	227	228
		
229	230	231
		
232	233	234

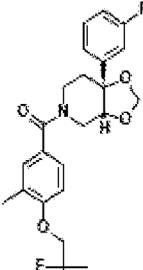
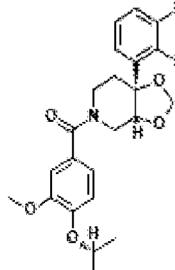
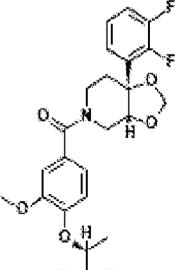
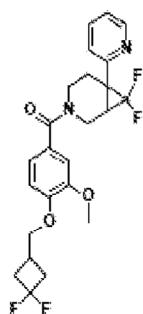
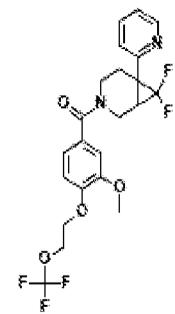
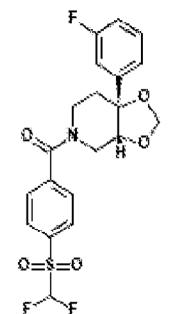
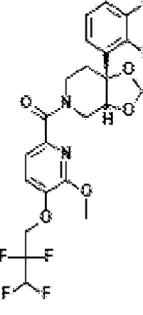
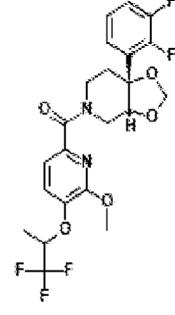
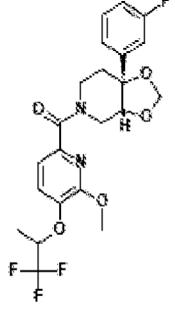
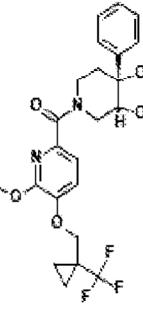
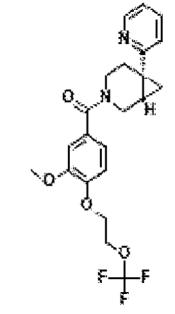
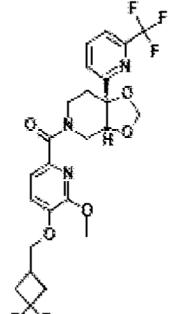
(Continuación)



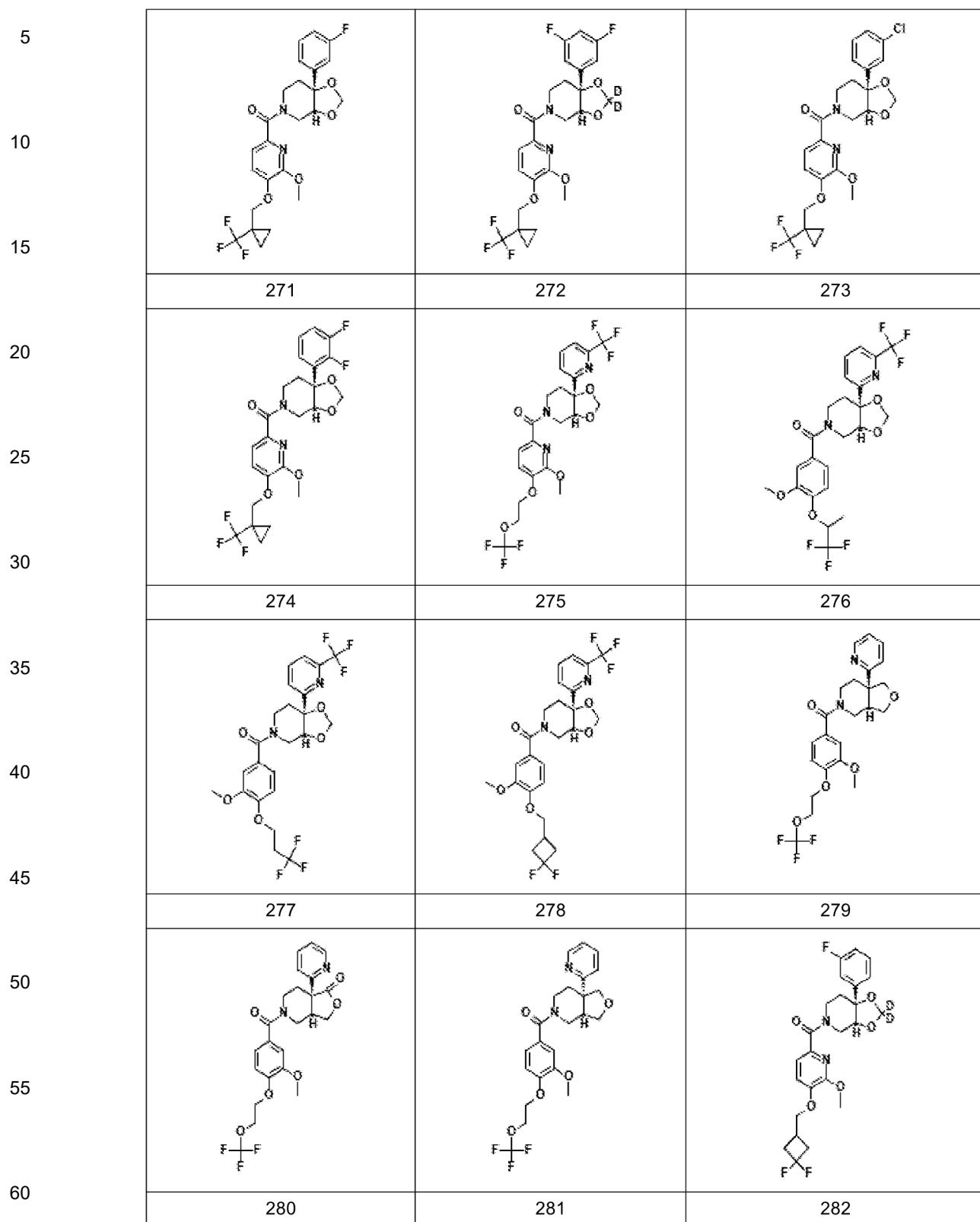
(Continuación)

		
247	248	249
		
250	251	252
		
253	254	255
		
256	257	258

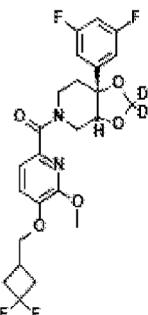
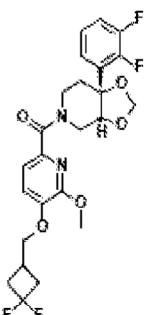
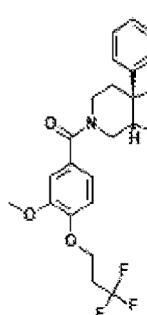
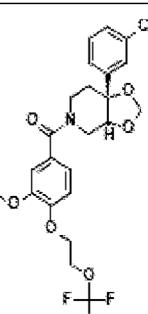
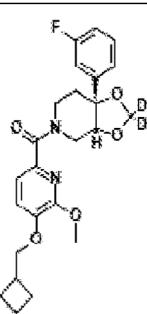
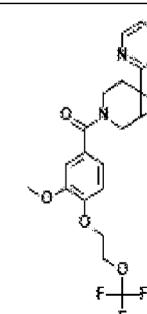
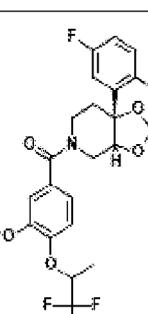
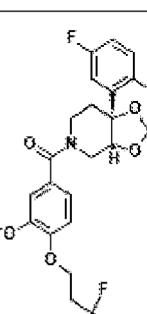
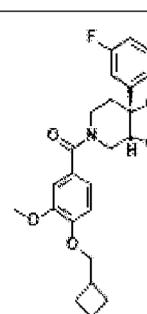
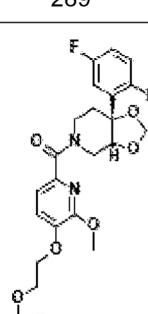
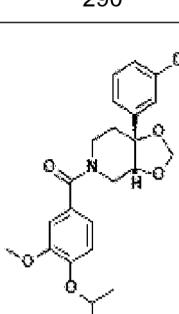
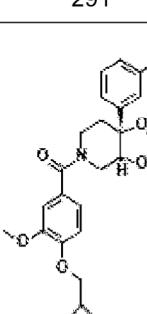
(Continuación)

		
259	260	261
		
262	263	264
		
265	266	267
		
268	269	270

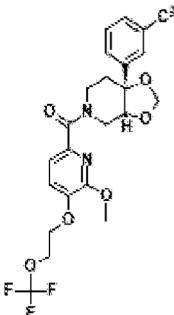
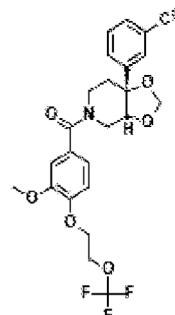
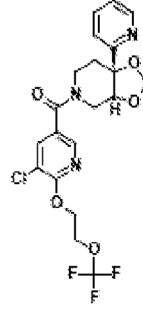
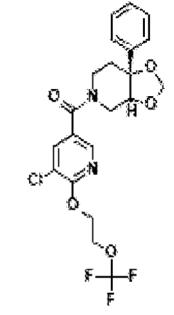
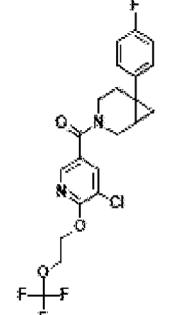
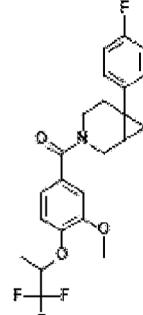
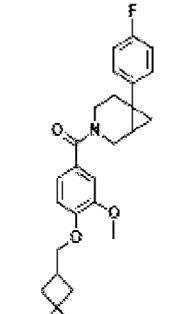
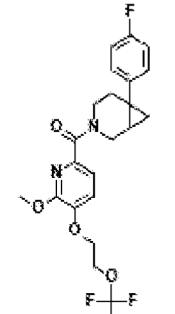
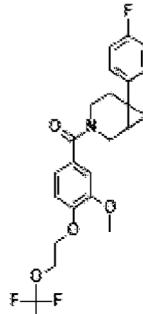
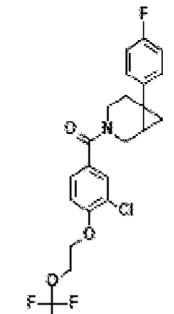
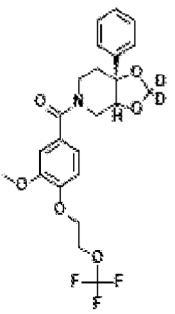
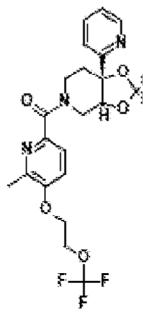
(Continuación)



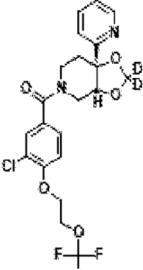
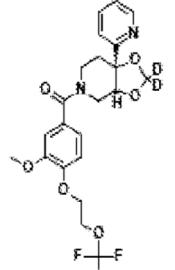
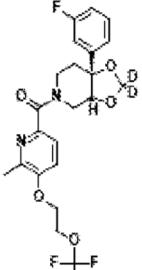
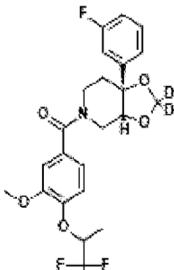
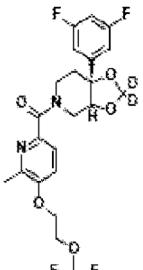
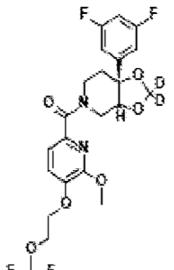
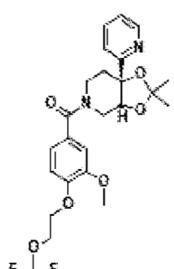
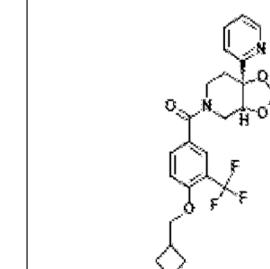
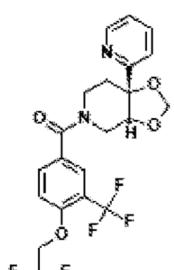
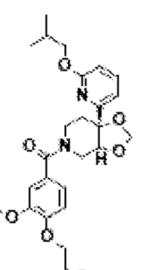
(Continuación)

		
283	284	285
		
286	287	288
		
289	290	291
		
292	293	294

(Continuación)

		
295	296	297
		
298	299	300
		
301	302	303
		
304	305	306

(Continuación)

		
307	308	309
		
310	311	312
		
313		314
		
315	316	317

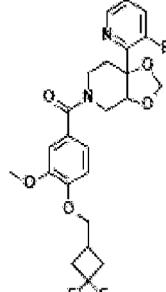
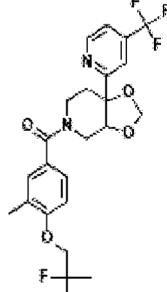
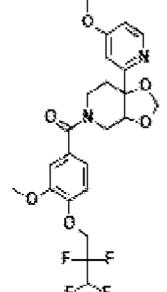
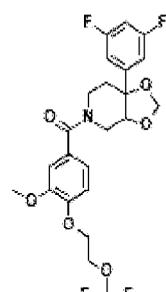
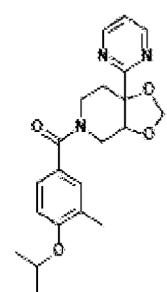
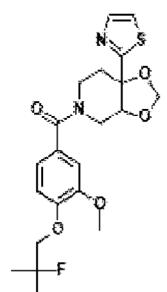
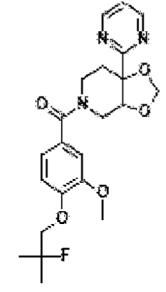
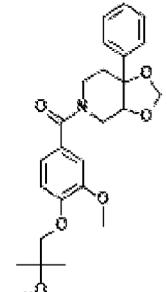
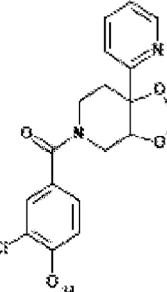
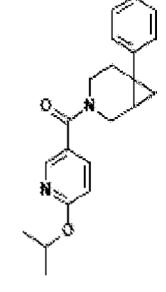
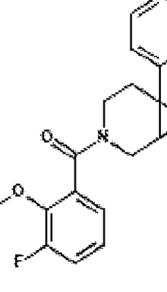
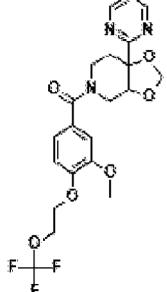
[0078] En otra realización, el compuesto puede existir como una mezcla racémica de enantiómeros de acuerdo con la Tabla 2.

60

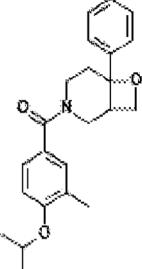
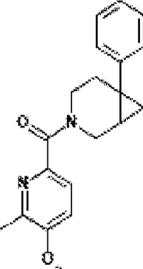
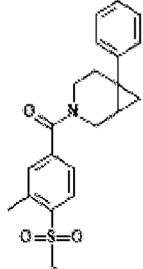
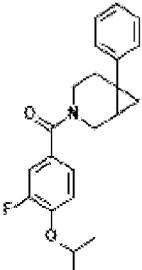
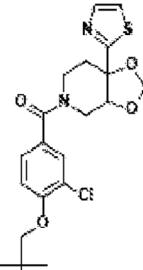
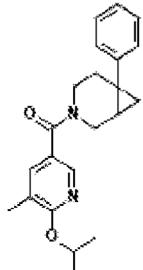
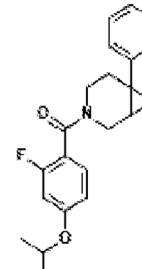
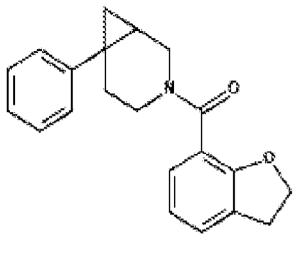
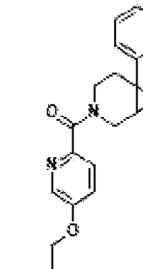
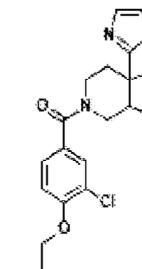
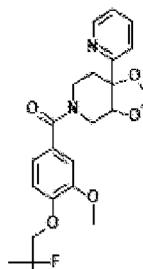
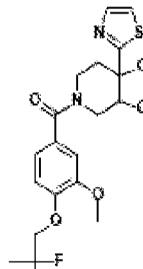
Tabla 2.

315	316	317
-----	-----	-----

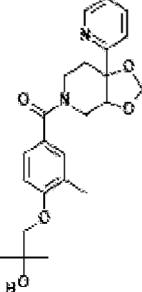
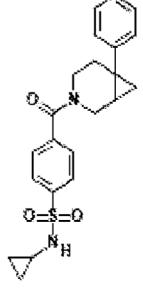
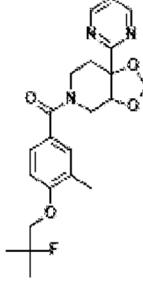
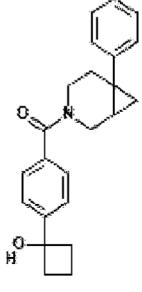
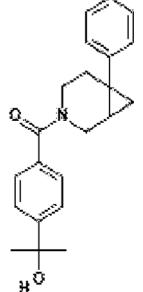
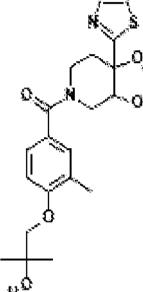
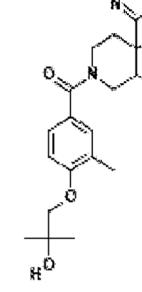
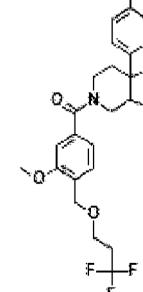
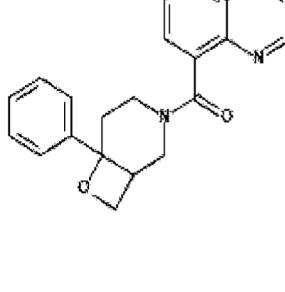
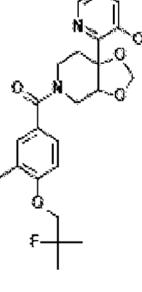
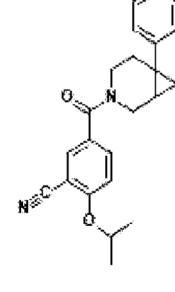
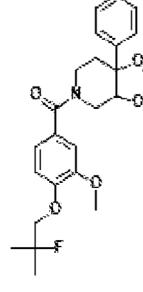
(Continuación)

			
5	318	319	320
10			
15			
20			
25			
30	321	322	323
35			
40			
45			
50	324	325	326
55			
60			
65			
	327	326	329

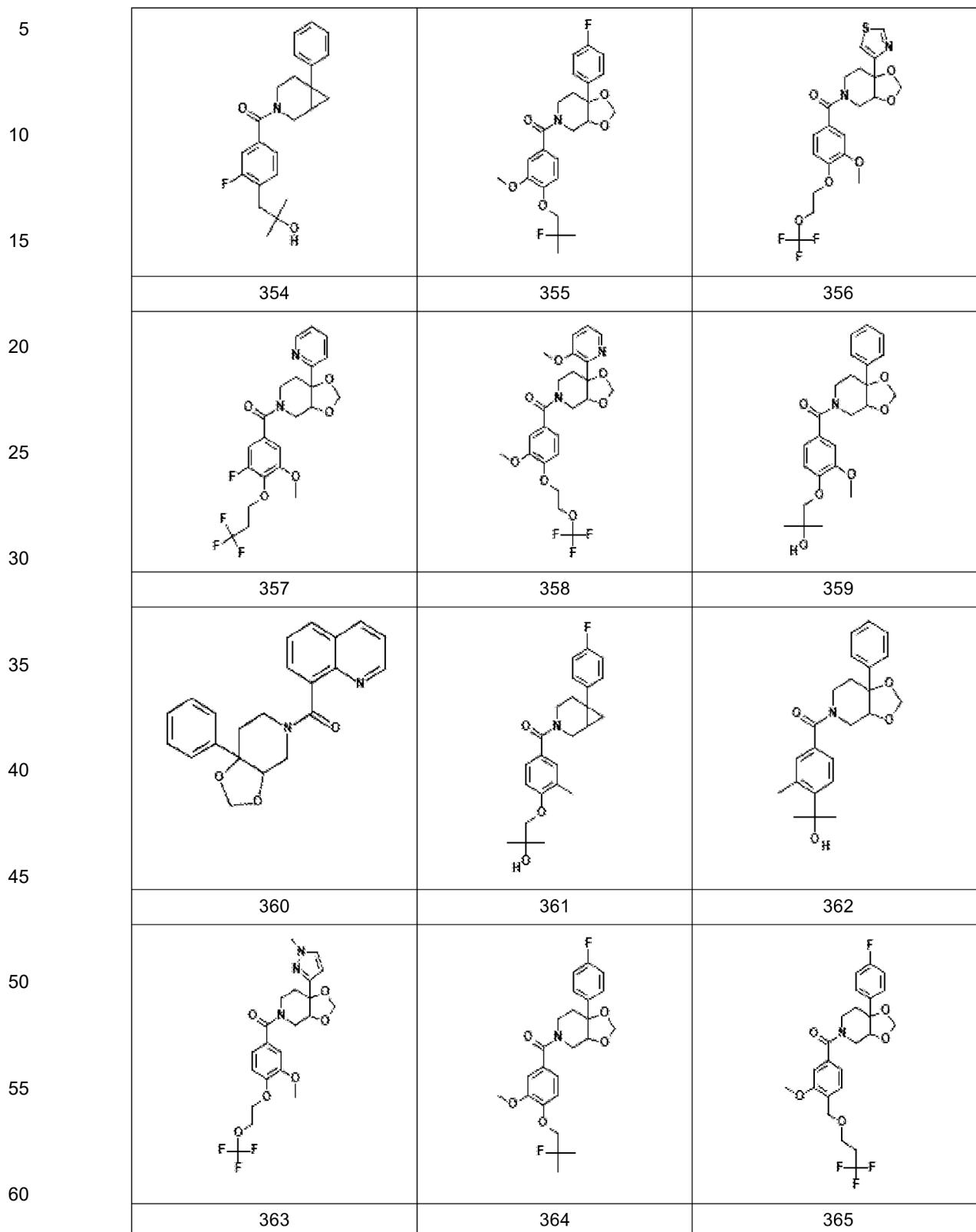
(Continuación)

		
5 10 15 330	10 15 331	15 332
		
20 25 30 333	25 30 334	30 335
		
35 40 45 50 55 336	35 40 45 50 55 337	35 40 45 50 55 338
		
60 65 339	60 65 340	60 65 341

(Continuación)

		
342	343	344
		
345	346	347
		
348	349	350
		
351	352	353

(Continuación)



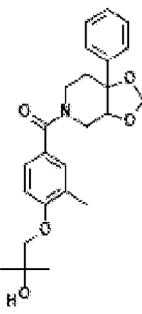
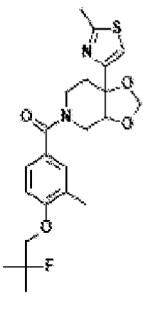
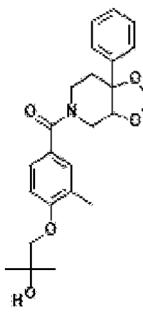
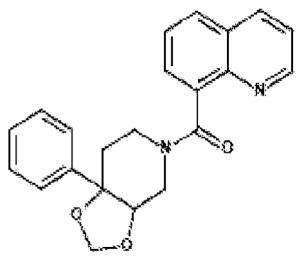
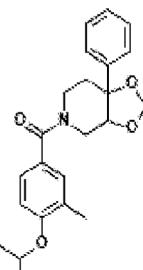
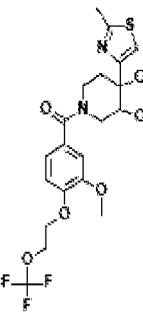
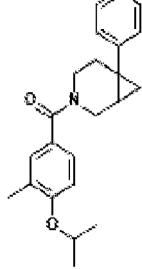
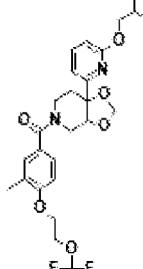
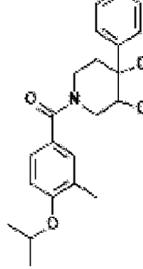
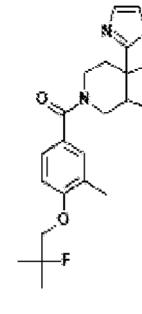
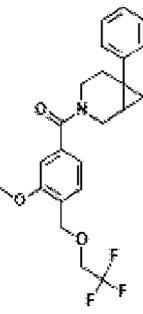
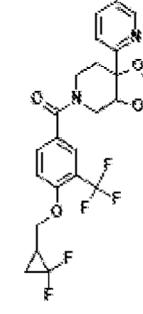
(Continuación)

5 10 15 366	367	368
20 25 30 369	370	371
35 40 45 372	373	374
50 55 60 375	376	377

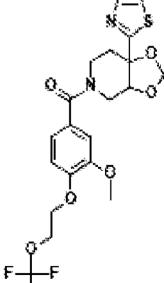
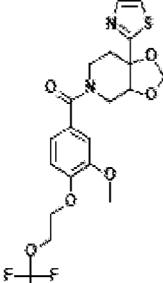
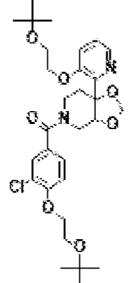
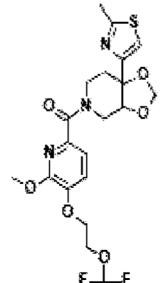
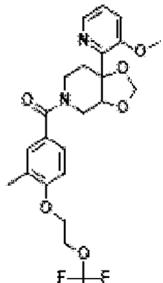
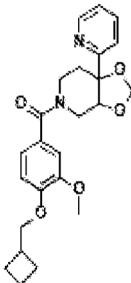
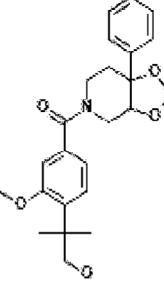
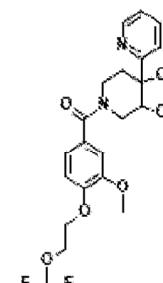
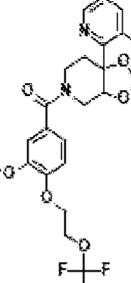
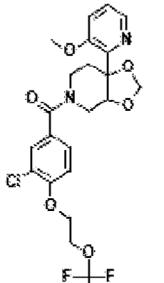
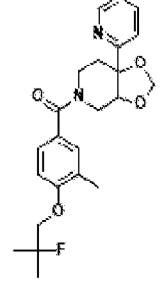
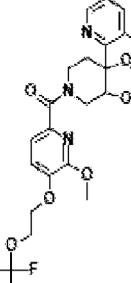
(Continuación)

5			
10			
15	378	379	380
20			
25			
30	381	382	383
35			
40			
45	384	385	386
50			
55			
60	387	388	369

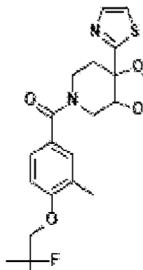
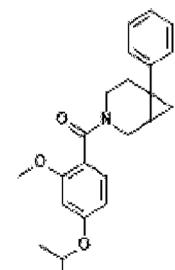
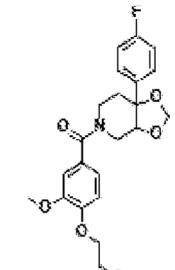
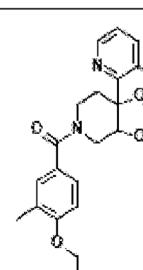
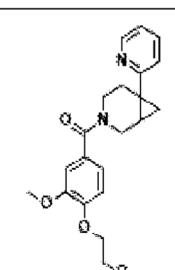
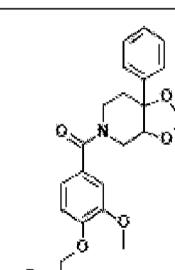
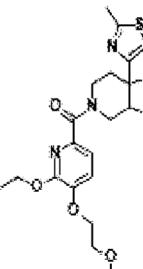
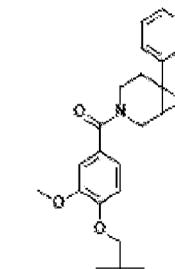
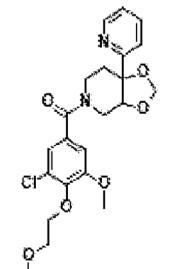
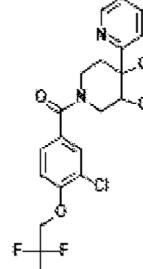
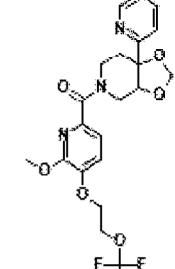
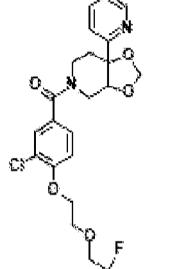
(Continuación)

		
390	391	392
		
393	394	395
		
396	397	398
		
399	400	401

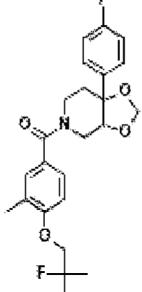
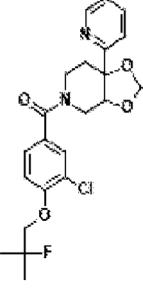
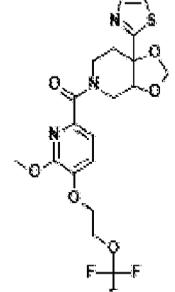
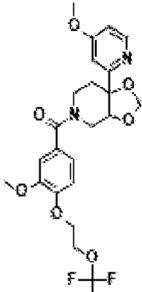
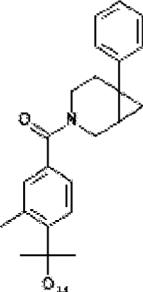
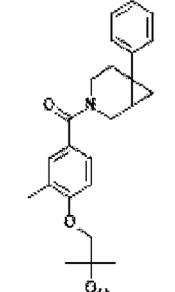
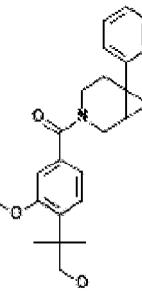
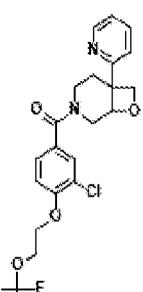
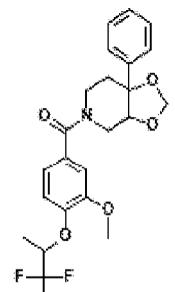
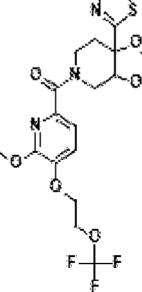
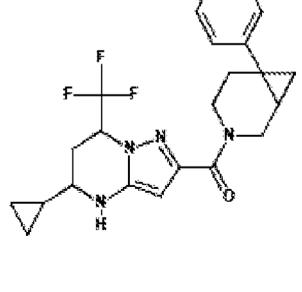
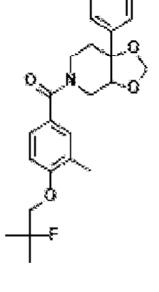
(Continuación)

		
402	403	404
		
405	406	407
		
408	409	410
		
411	412	413

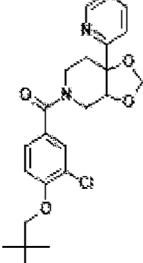
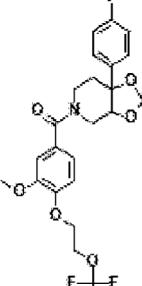
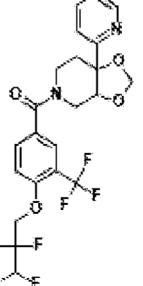
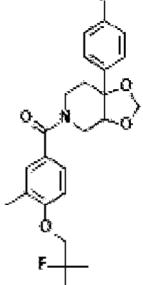
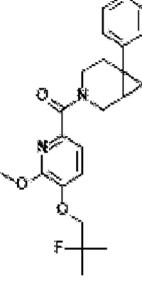
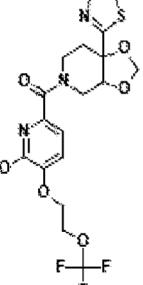
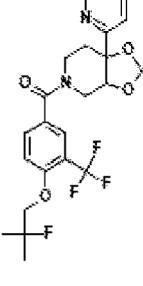
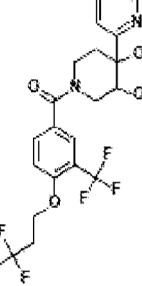
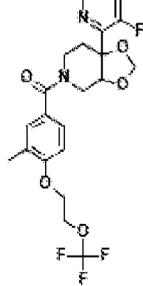
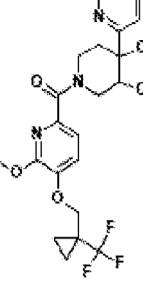
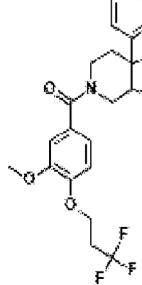
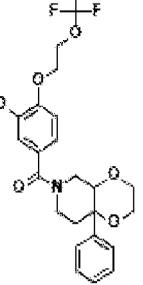
(Continuación)

		
414	415	416
		
417	416	419
		
420	421	422
		
423	424	425

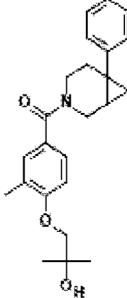
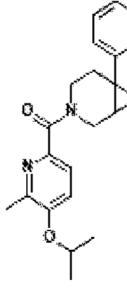
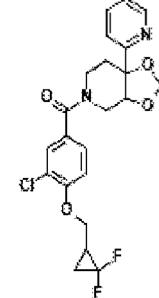
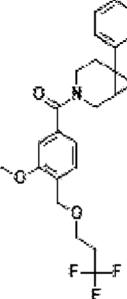
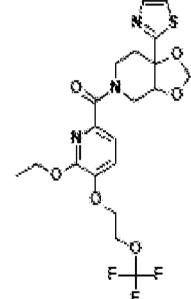
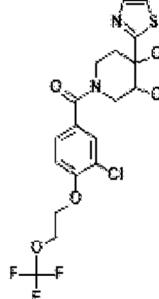
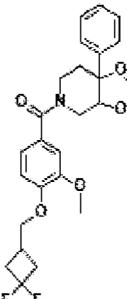
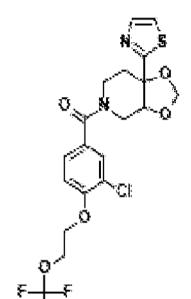
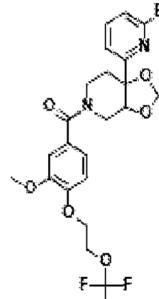
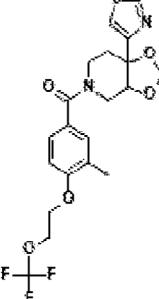
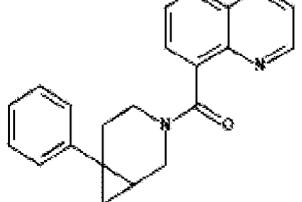
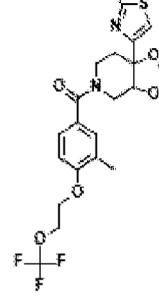
(Continuación)

		
426	427	428
		
429	430	431
		
432	433	434
		
435	436	437

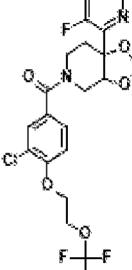
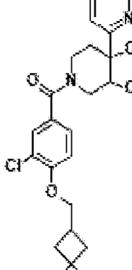
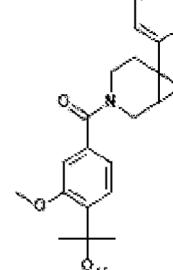
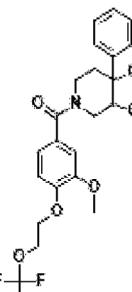
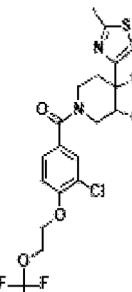
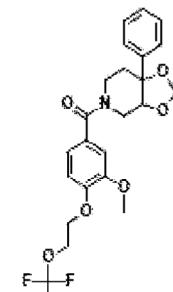
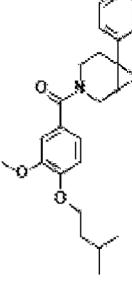
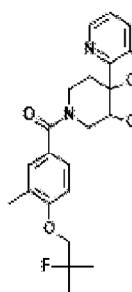
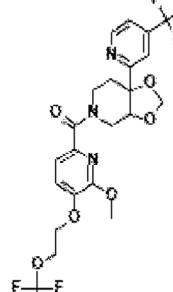
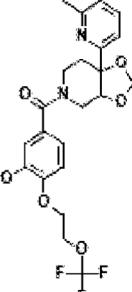
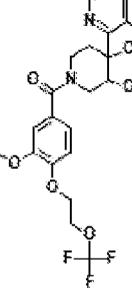
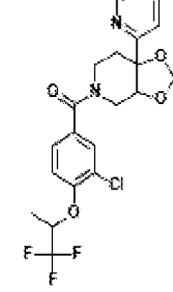
(Continuación)

		
438	439	440
		
441	442	443
		
444	445	446
		
447	448	449

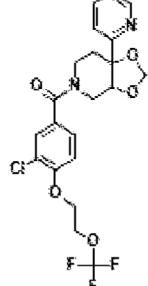
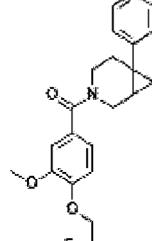
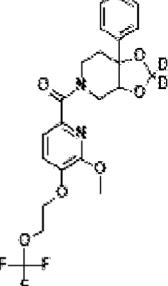
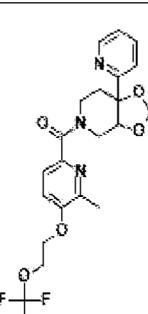
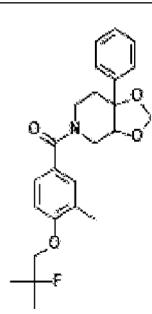
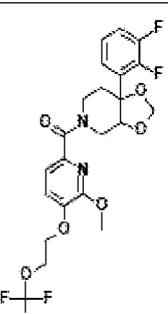
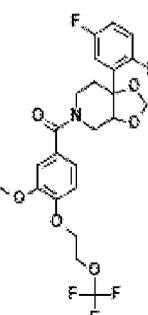
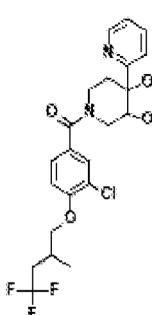
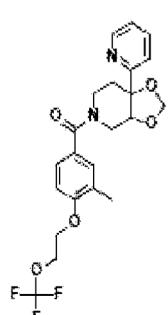
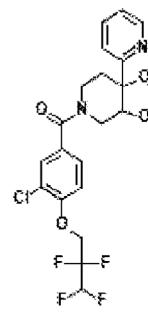
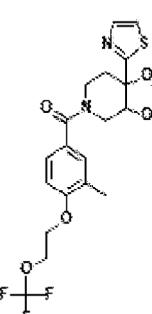
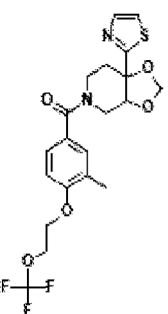
(Continuación)

		
450	451	452
		
453	454	455
		
456	457	458
		
458	460	461

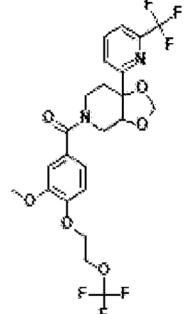
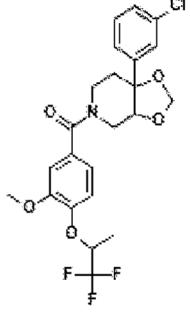
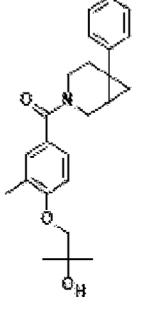
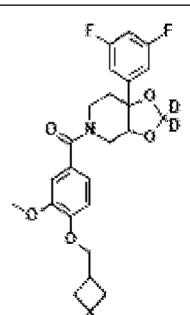
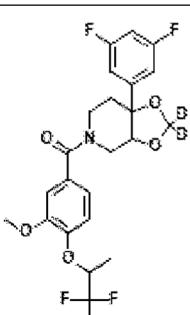
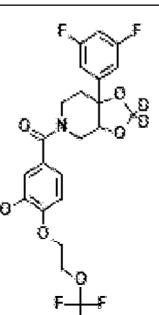
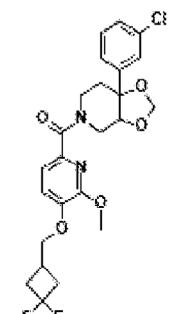
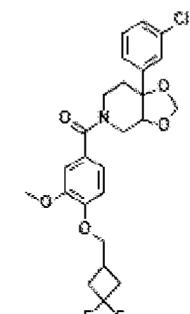
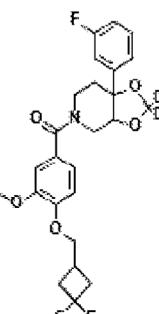
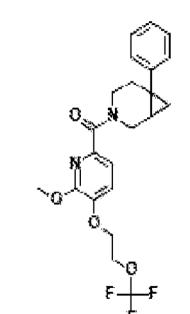
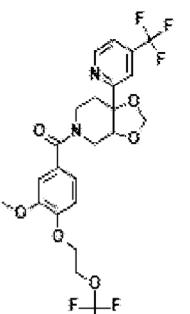
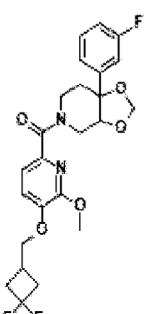
(Continuación)

 <p>462</p>	 <p>463</p>	 <p>464</p>
 <p>465</p>	 <p>466</p>	 <p>467</p>
 <p>468</p>	 <p>469</p>	 <p>470</p>
 <p>471</p>	 <p>472</p>	 <p>473</p>

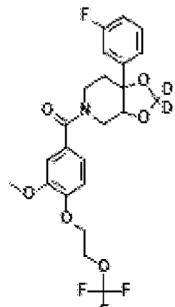
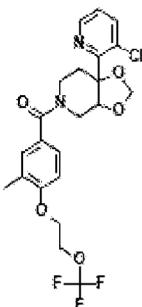
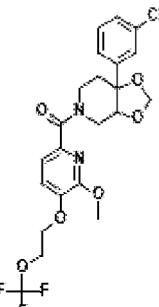
(Continuación)

 <p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>474</p>	 <p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>475</p>	 <p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>476</p>
 <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>477</p>	 <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>478</p>	 <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>479</p>
 <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>480</p>	 <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>481</p>	 <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>482</p>
 <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>483</p>	 <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>484</p>	 <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>485</p>

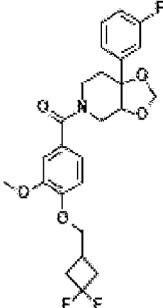
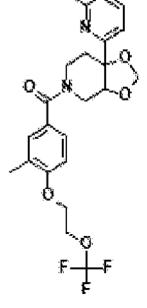
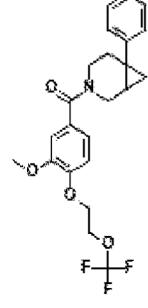
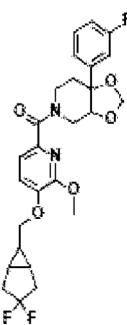
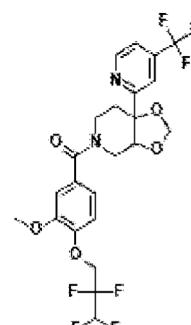
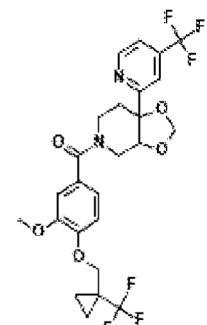
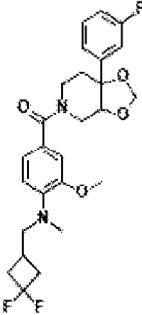
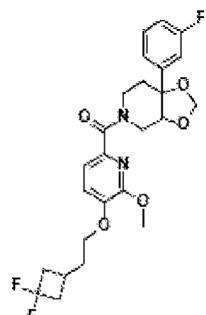
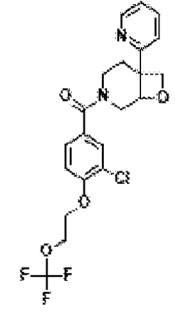
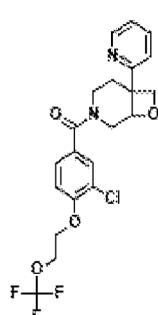
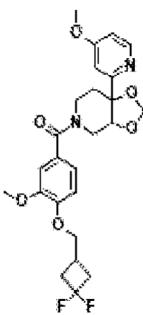
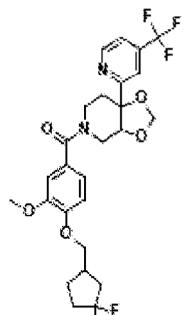
(Continuación)

 486	 487	 488
 489	 490	 491
 492	 493	 494
 495	 496	 497

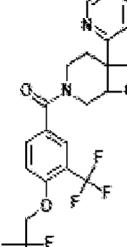
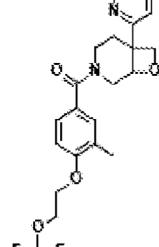
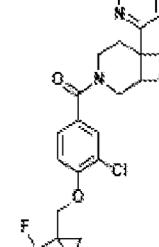
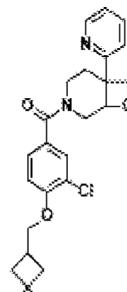
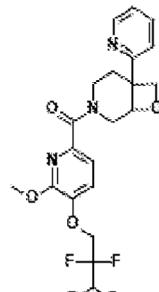
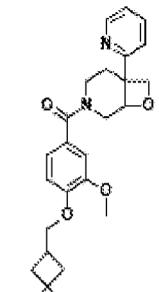
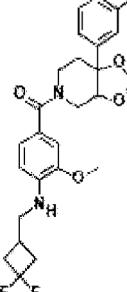
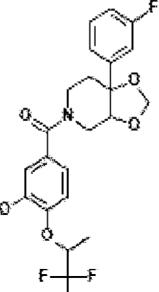
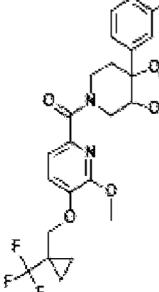
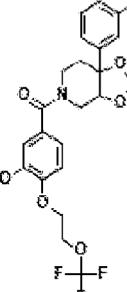
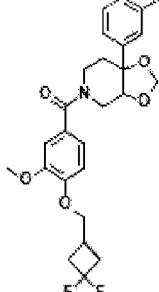
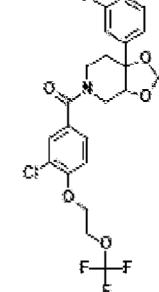
(Continuación)

			
5	498	499	500
10			
15			
20			
25			
30	501	502	503
35			
40			
45	504	505	506
50			
55			
60	507	508	509

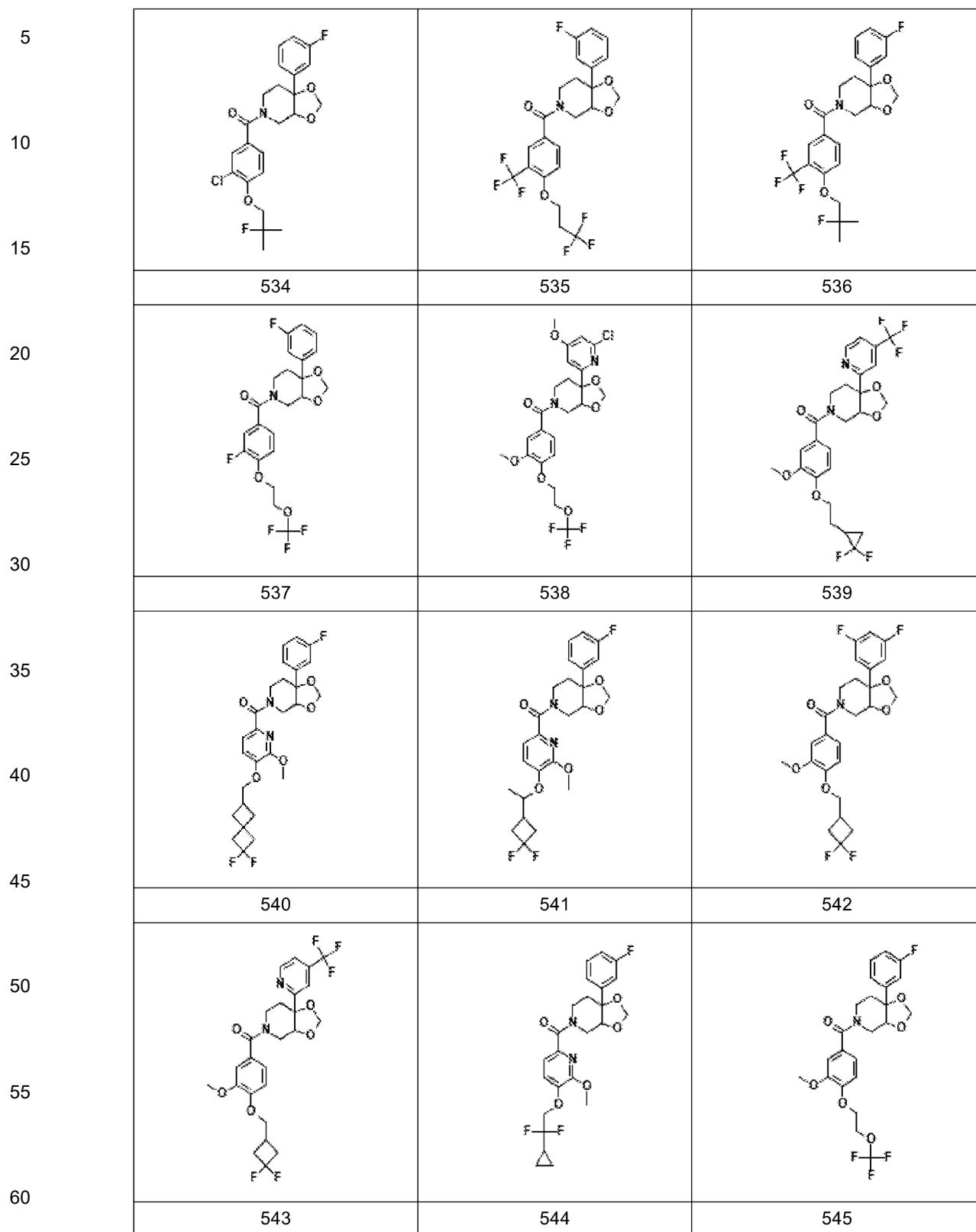
(Continuación)

 <p>510</p>	 <p>511</p>	 <p>512</p>
 <p>513</p>	 <p>514</p>	 <p>515</p>
 <p>516</p>	 <p>517</p>	 <p>518</p>
 <p>519</p>	 <p>520</p>	 <p>521</p>

(Continuación)

		
522	523	524
		
525	526	527
		
528	529	530
		
531	532	533

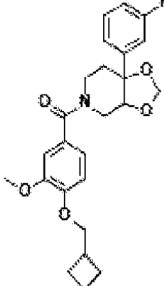
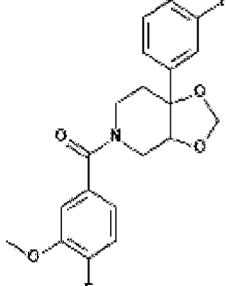
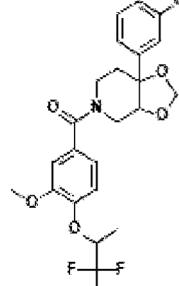
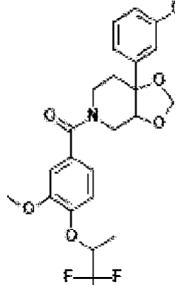
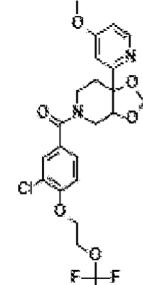
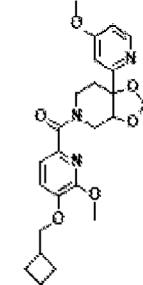
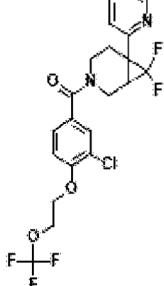
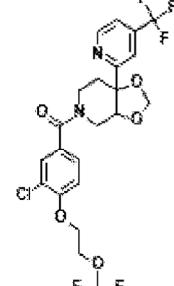
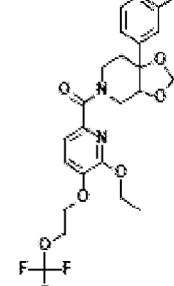
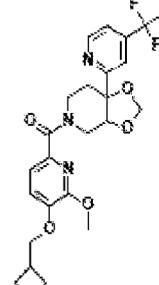
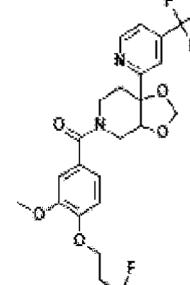
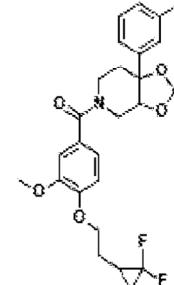
(Continuación)



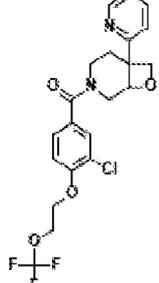
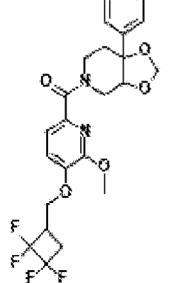
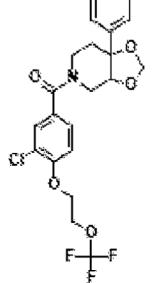
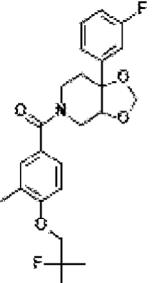
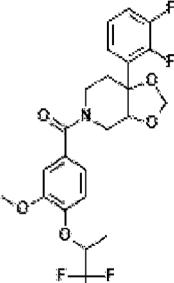
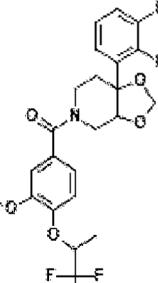
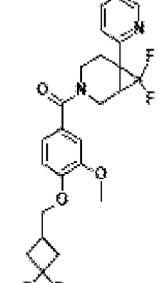
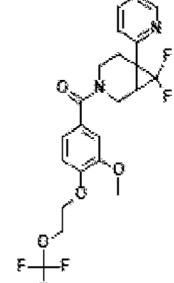
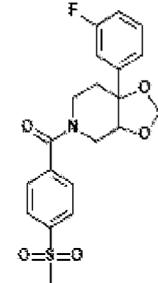
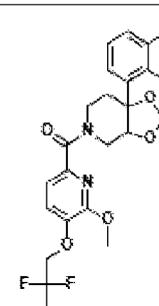
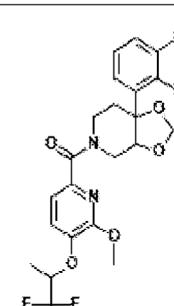
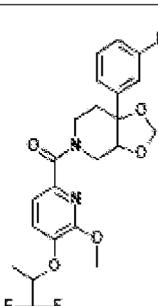
(Continuación)

5	546	547	548
10			
15			
20			
25			
30	549	550	551
35			
40			
45	552	553	554
50			
55			
60	555	556	557

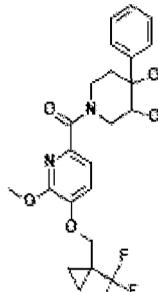
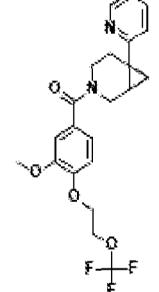
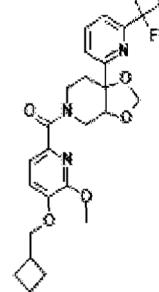
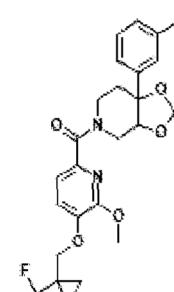
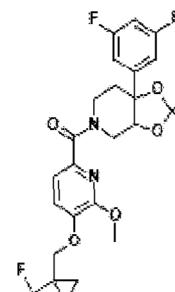
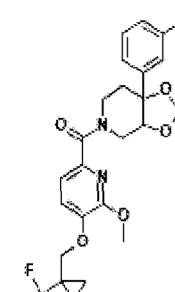
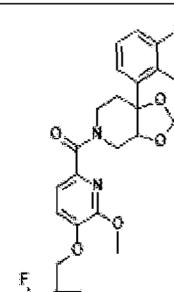
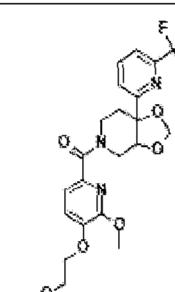
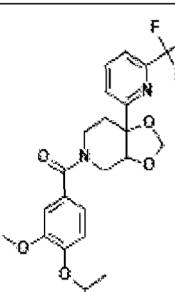
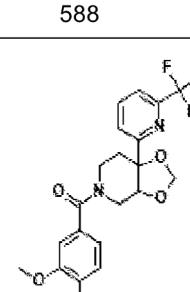
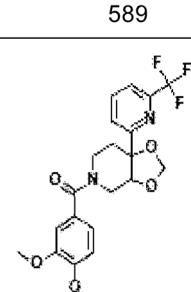
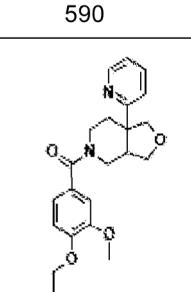
(Continuación)

		
558	559	560
		
561	562	563
		
564	565	566
		
567	568	569

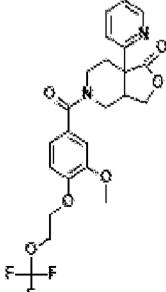
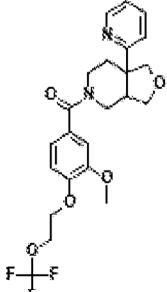
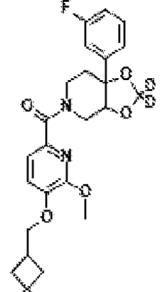
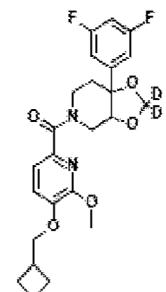
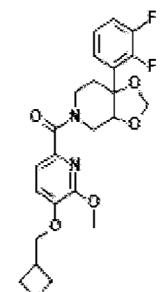
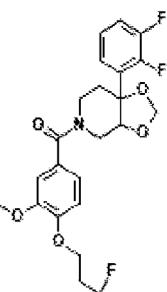
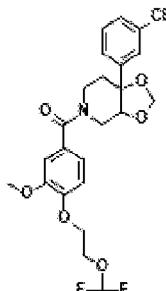
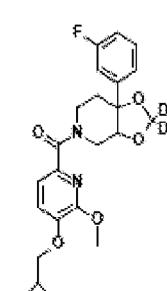
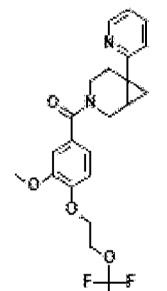
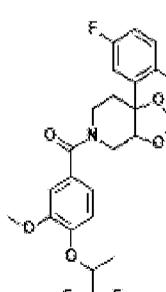
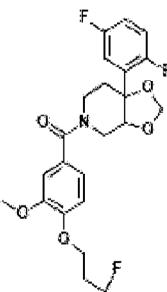
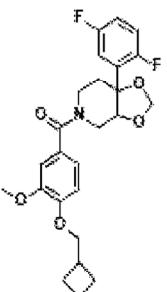
(Continuación)

 <p>570</p>	 <p>571</p>	 <p>572</p>
 <p>573</p>	 <p>574</p>	 <p>575</p>
 <p>576</p>	 <p>577</p>	 <p>578</p>
 <p>579</p>	 <p>580</p>	 <p>581</p>

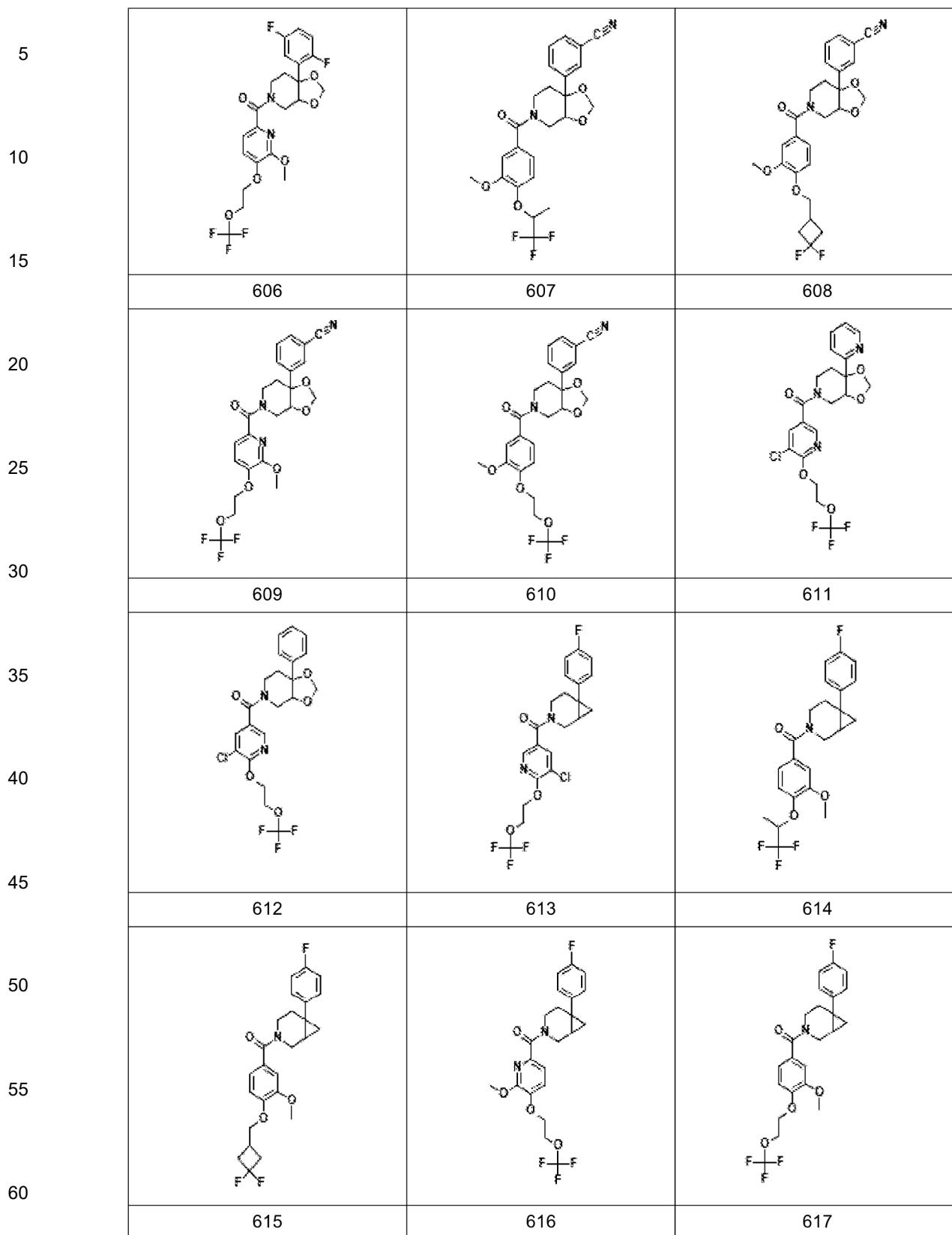
(Continuación)

		
582	583	584
		
585	586	587
		
588	589	590
		
591	592	593

(Continuación)

		
594	595	596
		
597	598	599
		
600	601	602
		
603	604	605

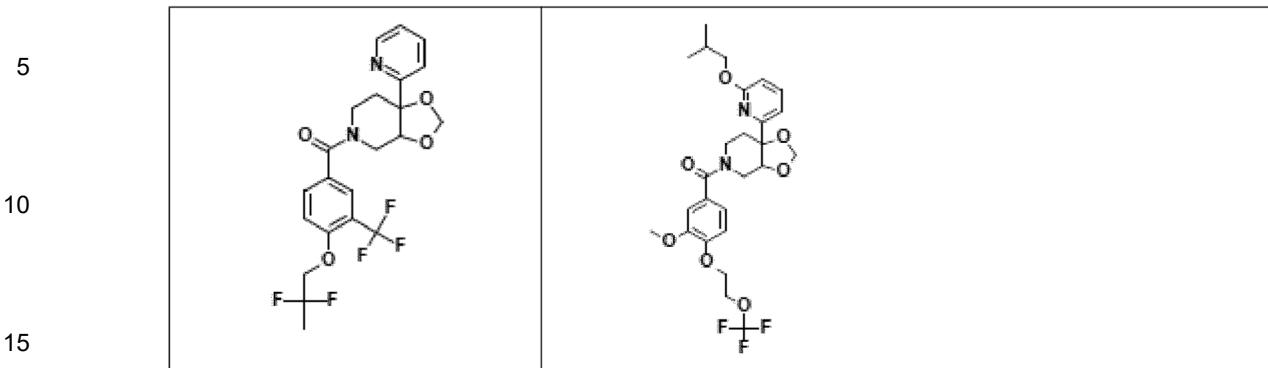
(Continuación)



(Continuación)

<p>618</p>	<p>619</p>	<p>620</p>
<p>621</p>	<p>622</p>	<p>623</p>
<p>624</p>	<p>625</p>	<p>626</p>
<p>627</p>	<p>628</p>	

(Continuación)



[0079] En otro aspecto, la invención presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0080] En otro aspecto, la divulgación presenta un método para inhibir un canal de iones de sodio dependientes de voltaje en:

un paciente; o

una muestra biológica;

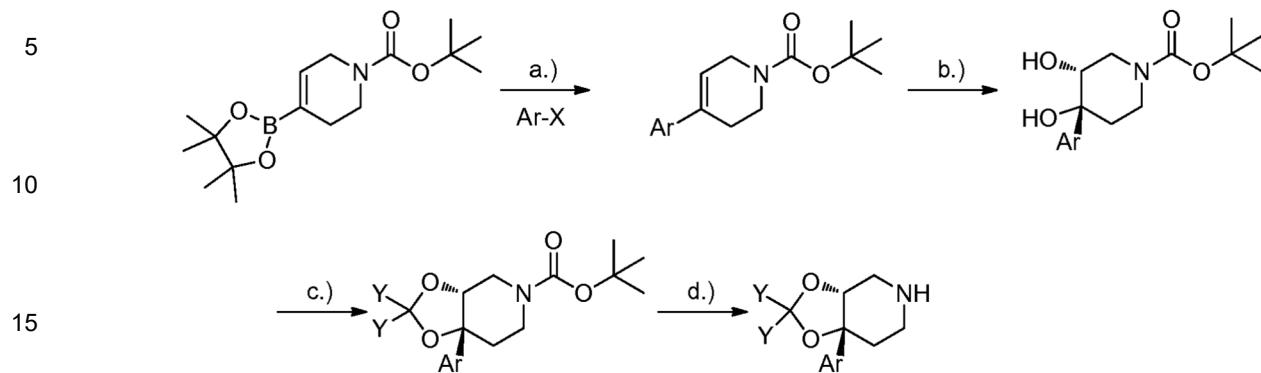
que comprende administrar al paciente, o poner en contacto la muestra biológica, con un compuesto o composición de la invención. En otra realización, el canal de iones de sodio dependiente de voltaje es NaV1.7.

[0081] En otro aspecto, la invención presenta los compuestos y composiciones de la invención para uso en un método de tratar o disminuir la gravedad del dolor en un sujeto aquejado de dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio dolor, artritis, migraña, dolores de cabeza en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o condiciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, dolor por cáncer, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, cerebro traumático lesión, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés o ejercicio, palpitaciones, hipertensión, migraña o motilidad gastrointestinal anormal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención.

[0082] En otra realización, el método se utiliza para tratar o disminuir la gravedad del dolor en un sujeto afectado con dolor por cáncer de fémur; dolor óseo crónico no maligno; artritis reumatoide; osteoartritis; estenosis espinal; dolor lumbar neuropático; dolor lumbar neuropático; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia dolor de la articulación temporomandibular; crónico dolor visceral, dolor abdominal; pancreático; dolor de SII; dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; dolor de cabeza por tensión, incluidos dolores de cabeza en racimo; dolor neuropático crónico y agudo, neuralgia posherpética; neuropatía diabética; Neuropatía asociada al VIH; neuralgia trigeminal; neuropatía de Charcot-Marie Tooth; neuropatías sensoriales hereditarias; lesión del nervio periférico; neuromas dolorosos, descargas ectópicas proximales y distales; radiculopatía; dolor neuropático inducido por quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor posmamoplastia; dolor central; dolor de lesión de la médula espinal; dolor posterior al accidente cerebrovascular; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor fantasma; dolor intratable; dolor agudo, dolor postoperatorio agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor en las articulaciones; dolor mecánico de espalda baja; dolor de cuello; tendinitis; dolor por lesiones/ejercicio; dolor visceral agudo, dolor abdominal; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias dolor de pecho, dolor cardíaco; dolor pélvico, dolor cólico renal, dolor obstétrico agudo, dolor de parto; dolor de cesárea; dolor inflamatorio agudo, quemaduras y traumatismos; dolor agudo intermitente, endometriosis; dolor agudo de herpes zoster; anemia falciforme; pancreatitis aguda; dolor irruptivo; dolor orofacial que incluye dolor de sinusitis, dolor dental; dolor de esclerosis múltiple (EM); dolor en la depresión; dolor de lepra; dolor de la enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor de Guillain-Barré; piernas dolorosas y dedos en movimiento; síndrome de Haglund; dolor de eritromelalgia; dolor de la enfermedad de Fabry; enfermedad de la vejiga y urogenital, incluyendo incontinencia urinaria; vejiga de hiperactividad; síndrome de vejiga dolorosa; cistitis intersticial (CI); prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (SDRC), tipo I y tipo II; dolor generalizado, dolor extremo paroxístico, prurito, tinnitus o dolor inducido por angina.

[0083] Los compuestos de la invención se pueden preparar fácilmente usando los siguientes métodos. A continuación se ilustran en los Esquemas 1 a 15 los métodos para preparar los compuestos de la invención.

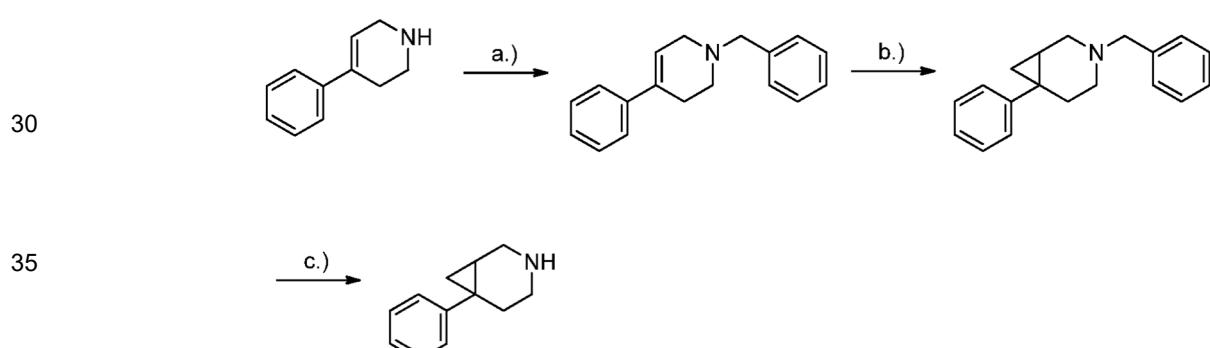
Esquema 1



X = Haluro, Y = H, D

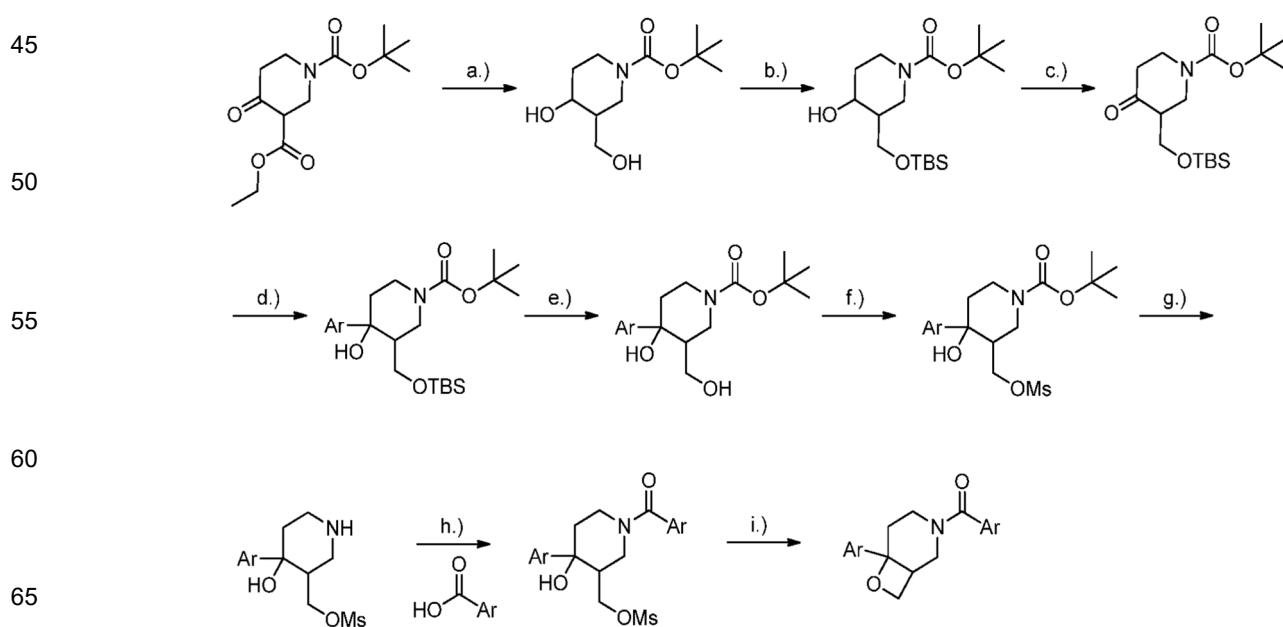
a) Na₂CO₃ (2 M), Pd(dppf)Cl₂, DMF; b) AD-mezcla-β, metanosulfonamida, t-BuOH, H₂O; c) Br₂CH₂ o Br₂(CD₂), NaH, DMF; d.) TFA, DCM.

Esquema 2



40 a.) BnBr , DIPEA, DCM; b.) dietilcinc, TFA, CH_2I_2 , DCM; c.) cloroformiato de 1-cloroetilo, DCM, 2.) MeOH (40°C).

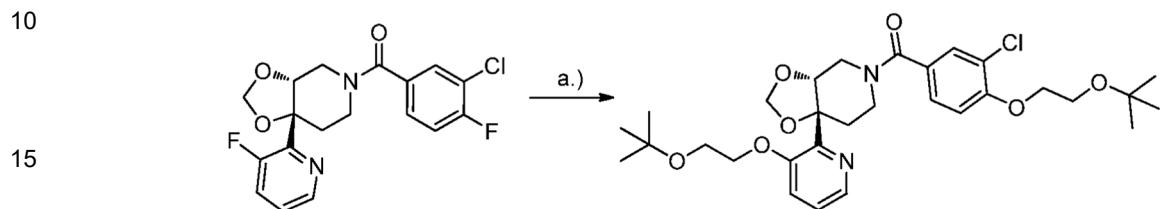
Esquema 3



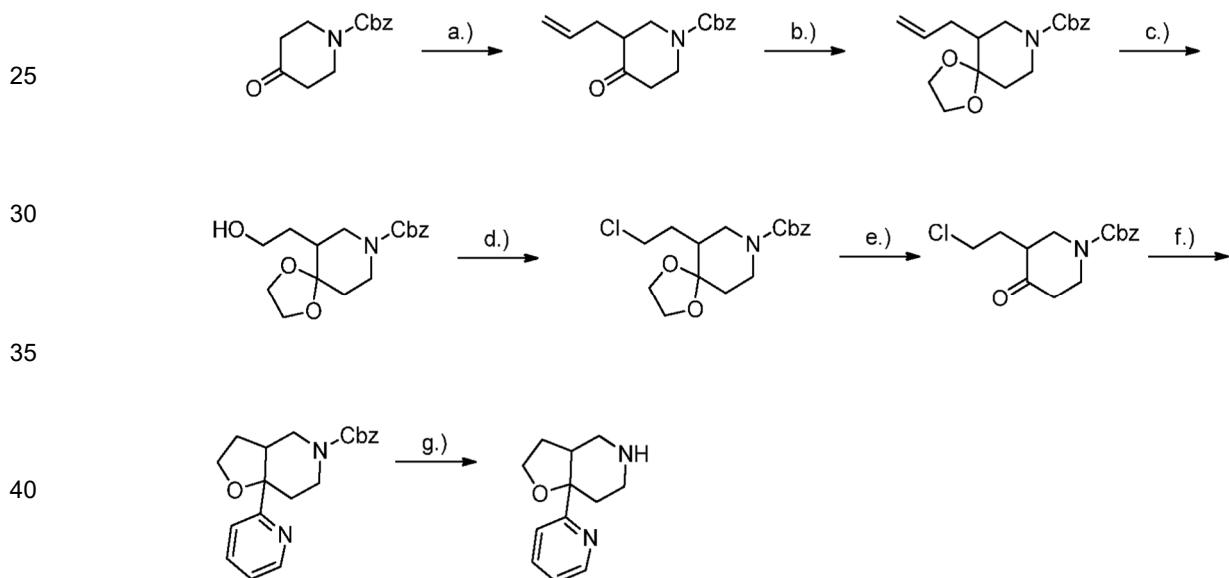
X = haluro

- 5 a.) NaBH₄, K₂CO₃, MeOH (0 °C); b.) TBSCl, DIPEA, DCM; c.) DMP, bicarbonato de sodio, DCM; d.) Ar-Mg-X, THF (-78°C - 25 °C); e.) fluoruro de tetra-n-butilamonio, THF; f.) MsCl, trietilamina; g) HCl, DCM h.) HATU, trietilamina, DMF; i.) NaH, THF.

Esquema 4

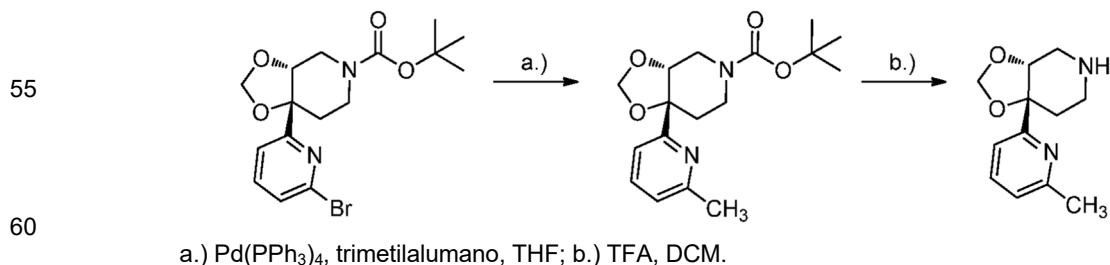


Esquema 5

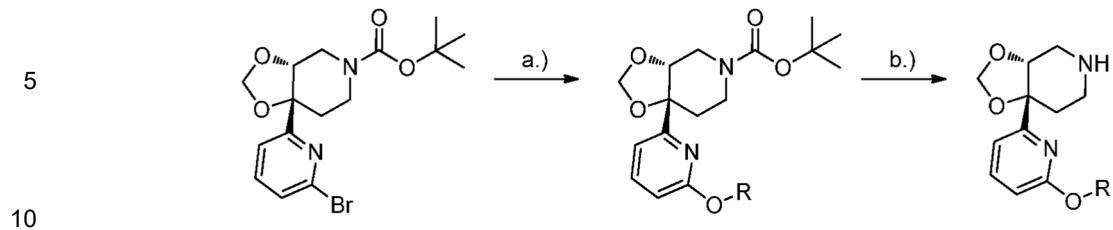


- a.) prop-2-en-1-ol, Xantphos, [C₃H₅PdCl]₂, ácido pirrolidina-2-carboxílico, DMSO; b) ácido 4-metilbencenosulfónico, etilenglicol, PhCH₃; c.) 1. O₃, DCM 2.) NaBH₄, MeOH; d) cloruro de tionilo, DMF, piridina, CHCl₃; e.) 1 M HCl (ac.), EtOH; f) butil-litio, 2-bromopiridina, THF (-78°C - 25 °C) g) H₂ (1 atm), Pd/C, MeOH.

Esquema 6

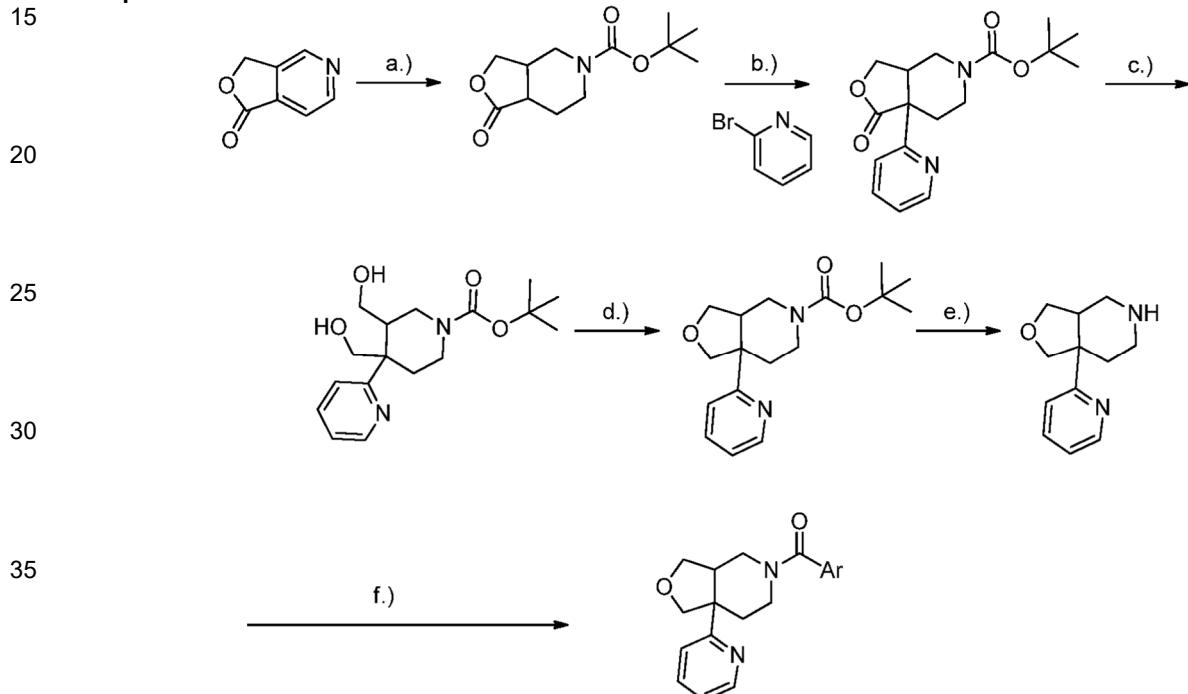


Esquema 7



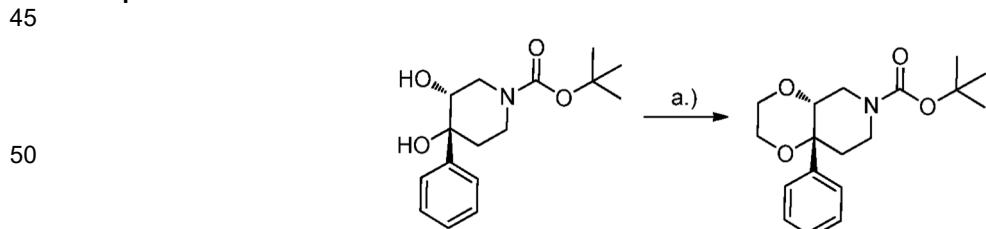
a.) R-OH (R = C1-C6 alquilo o fluoroalquilo), NaH, DMF b.) TFA, DCM.

Esquema 8

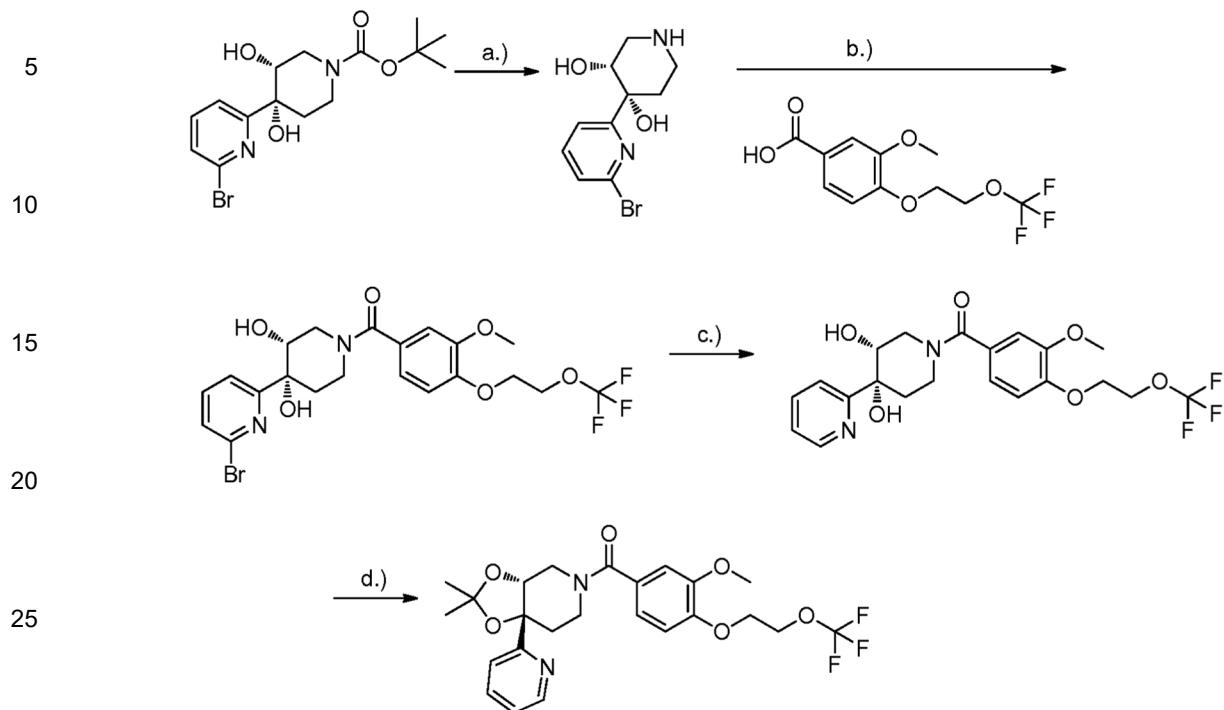


a.) 1) H₂ (55 psi), PtO₂, HCl, H₂O 2.) Boc₂O, triethylamine, DCM/MeOH b.) Pd[P(tBu)₃]₂, LHMDS, tolueno; c) NaBH₄, tolueno/THF; d.) PPh₃, DEAD, THF; e.) HCl, DCM; f.) ArCOOH, HATU, triethylamine, DMF.

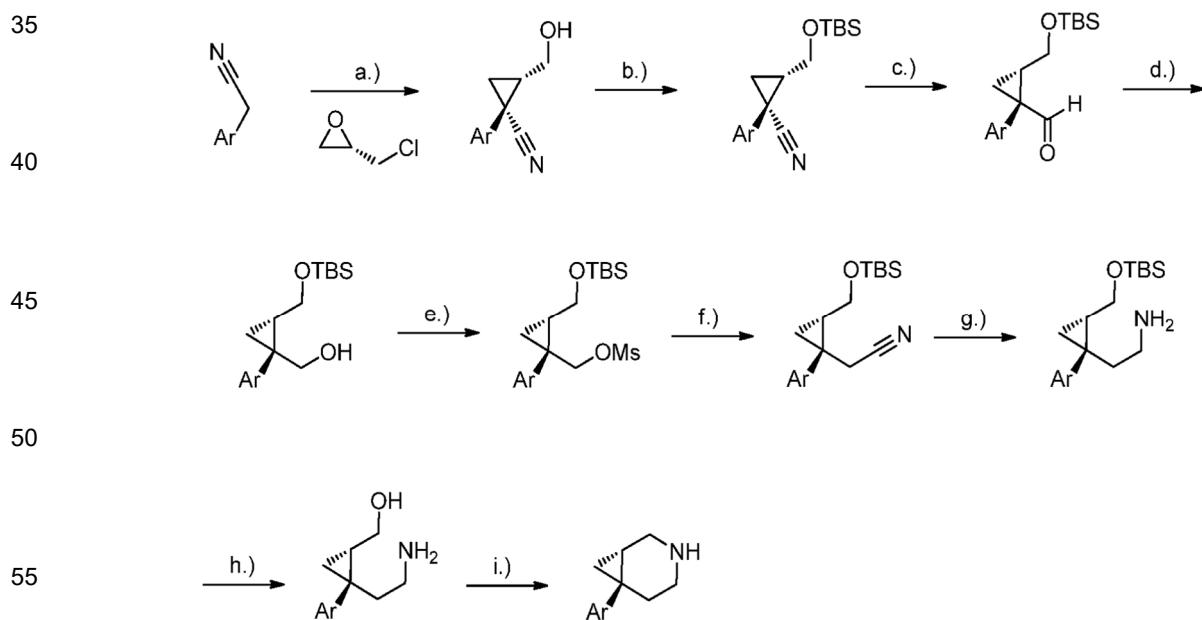
Esquema 9



55 a.) tetra-butylamonio-HSO₄, NaOH, Cl₂(CH₂)₂.

Esquema 10

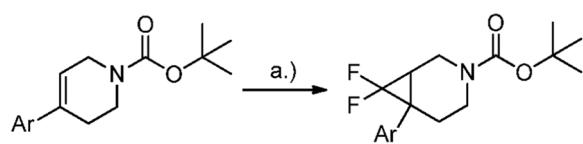
30 a.) TFA, DCM; b.) HATU, trietilamina; c.) H_2 (1 atm), Pd/C, iPrOH; d.) dimetoxipropano, ácido [(1R, 4S)-7,7-dimetilo-2-oxo-norbornano-1-ilo]metanosulfónico.

Esquema 11

60 a.). NaNH_2 , THF (-78°C - 25 °C); b.) TBS-Cl, imidazol, DCM; c.) DiBAI-H, DCM (-78-25 °C); d) NaBH_4 , MeOH (-10 - 25 °C); e.) MsCl , DIEA, DCM; f.) NaCN , DMSO; g.) BH_3 - THF, THF; h.) fluoruro de tetra-n-butilamonio, THF; i.) SOCl_2 , DCE.

Esquema 12

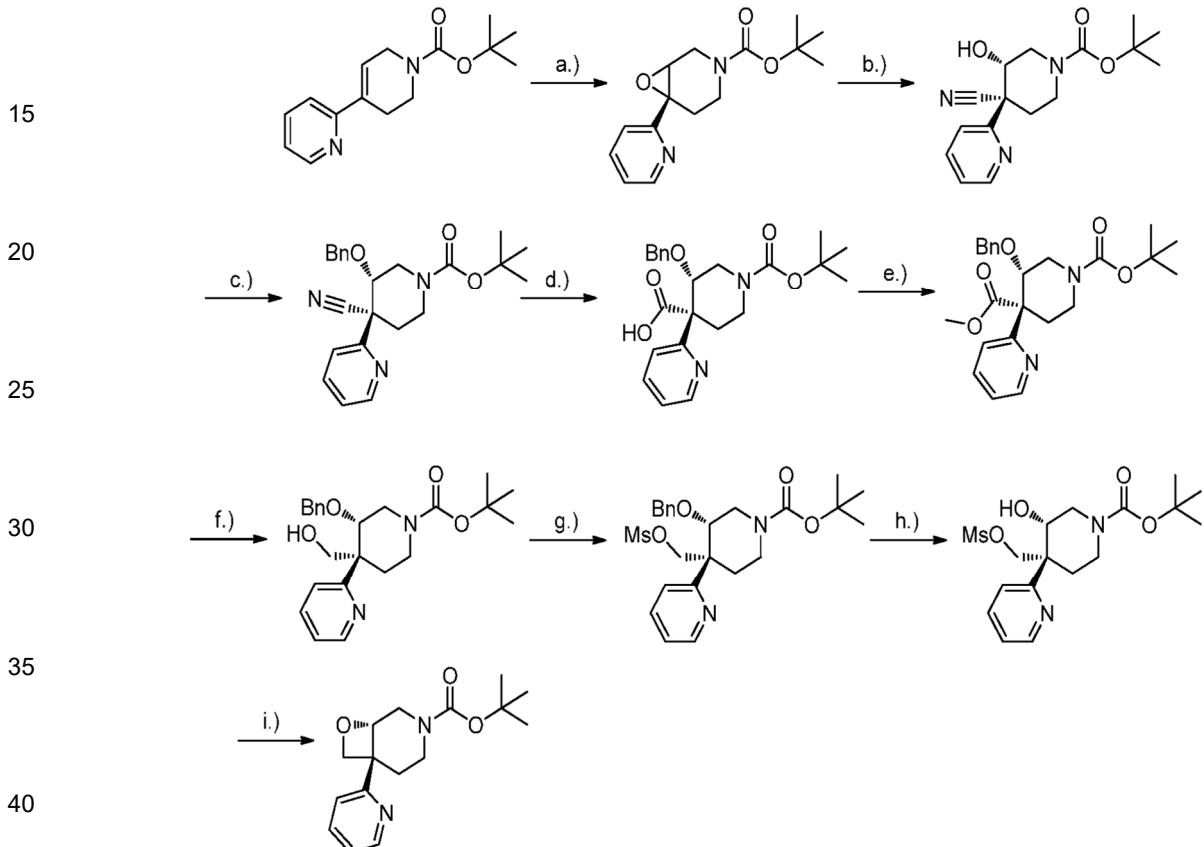
5



a.) Trimetilo-(trifluorometilo)silano, NaI, THF (65 °C).

Esquema 13

10

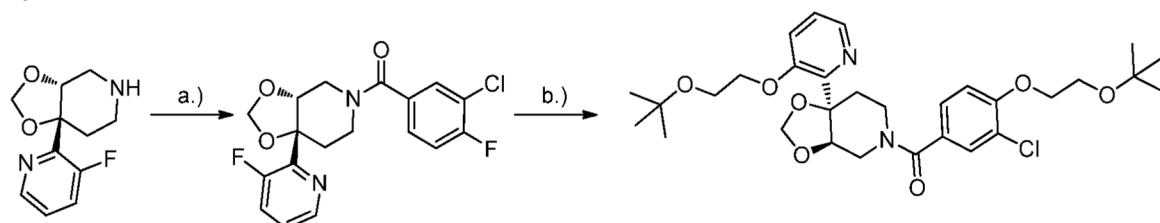


a.) 1.) NBS, dioxano, 2.) NaOH; b.) NaCN, DMSO (90 °C); c.) BnBr, NaH, DMF; d.) KOH, EtOH; e.) MeI, NaH, DMF; f.) LAH, THF (reflujo, 1 min); g.) MsCl, trietilamina, DCM; h.) amoniaco; ácido fórmico, Pd/C, MeOH (78 °C); i.) DBU, tolueno.

Esquema 14

50

55

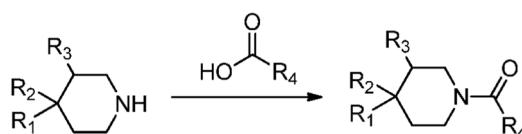


a.) ácido 3-cloro-4-fluoro-benzoico, HATU, trietilamina, DMF; b.) 2-terc-butoxietanol, NaH, DMF.

60

Esquema 15

65



a.) HATU, trietilamina, DMF.

Usos, formulación y administración

5 *Composiciones farmacéuticamente aceptables*

[0084] Como se discutió anteriormente, la invención proporciona compuestos que son inhibidores de los canales iónicos de sodio regulados por voltaje, y por lo tanto los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que incluyen, pero no están limitados a dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, movimiento trastornos, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable e incontinencia. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en donde estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos como se describe en el presente documento, y opcionalmente comprenden un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones opcionalmente comprenden además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

[0085] También se apreciará que ciertos de los compuestos de invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea apropiado, como un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con la invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero no está limitado a, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de tales ésteres, o cualquier otro aducto o derivado que, tras la administración a un sujeto necesitado, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se describe aquí de otra manera, o un metabolito o residuo del mismo.

[0086] Tal como se utiliza aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal o sal no tóxica de un éster de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo. Tal como se utiliza aquí, el término "metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo también es un inhibidor de un canal de iones de sodio dependientes de voltaje.

[0087] Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, SM Berge, et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica, como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforado, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hidroxiohidrato, hemisulfuro, hexodio, hexano, hidroxulfuro-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilo sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N⁺(C₁-alquilo)₄. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos descritos aquí. Se pueden obtener productos solubles o dispersables en agua o aceite por dicha cuaternización. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[0088] Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención comprenden adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable, adyuvante, o vehículo, que, como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes, u otros vehículos, dispersión o suspensión líquida, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, ligantes sólidos, lubricantes y similares, según convenga a la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimosexta edición, EW Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1980) describe varios vehículos utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio portador convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, tal como al producir cualquier efecto biológico indeseable o al interactuar de otra manera de manera perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente

aceptable, se contempla que su uso sea dentro del alcance de esta invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, como albúmina sérica humana, sustancias tampón como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tal propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; la solución de Ringer; las soluciones tampón de alcohol etílico y fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos como laurilsulfato de sodio y esteárate de magnesio, así como también agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes pueden estar presentes en la composición, según el criterio del formulador.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

[0089] En aún otro aspecto, un método para el tratamiento o disminución de la gravedad de dolor agudo, crónico, neuropático o dolor inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o condiciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión, trastorno dipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia posherpética. Se proporciona neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico o dolor por cáncer que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto para un sujeto que lo necesite.

[0090] En ciertas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención para uso en un método de tratamiento o disminución de la gravedad de accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés o ejercicio, se proporcionan palpitaciones, hipertensión, migraña o motilidad gastrointestinal anormal que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende el compuesto a un sujeto que lo necesite.

[0091] En ciertas realizaciones, se proporciona un método para el tratamiento o disminución de la gravedad de dolor agudo, crónico, neuropático, o dolor inflamatorio que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un sujeto en necesidad del mismo. En ciertas otras realizaciones, se proporciona un método para el tratamiento o la disminución de la gravedad del dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o dolor de cuello que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite. En otras formas de realización más, se proporciona un método para el tratamiento o la disminución de la gravedad del dolor intenso o intratable, dolor agudo, dolor posquirúrgico, dolor de espalda, tinnitus o dolor por cáncer que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite.

[0092] En ciertas realizaciones, un método para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor del cáncer de fémur; dolor óseo crónico no maligno; artritis reumatoide; osteoartritis; estenosis espinal; dolor lumbar neuropático; dolor lumbar neuropático; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; dolor de la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, incluso abdominal; pancreático; dolor de SII; dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; dolor de cabeza por tensión, incluidos dolores de cabeza en racimo; dolor neuropático crónico y agudo, que incluye neuralgia posherpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada al VIH; neuralgia trigeminal; neuropatía de Charcot-Marie Tooth; neuropatías sensoriales hereditarias; lesión del nervio periférico; neuromas dolorosos, descargas ectópicas proximales y distales; radiculopatía; dolor neuropático inducido por quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor posmamoplastia; dolor central; dolor de lesión de la médula espinal; dolor post accidente cerebrovascular; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor fantasma; dolor intratable; dolor agudo, dolor postoperatorio agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor en las articulaciones; dolor mecánico de espalda baja; dolor de cuello; tendinitis dolor de lesiones/ejercicio; dolor visceral agudo, que incluye dolor abdominal; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias etc; dolor de pecho, que incluye dolor cardíaco; dolor pélvico, dolor cólico renal, dolor obstétrico agudo, incluido dolor de parto; dolor de cesárea; dolor inflamatorio agudo, quemaduras y traumatismos; dolor intermitente agudo, que incluye endometriosis; dolor agudo de herpes zoster; anemia de células falciformes; pancreatitis aguda; dolor irruptivo; dolor orofacial que incluye dolor de sinusitis, dolor dental; dolor de esclerosis múltiple (EM); dolor en la depresión; dolor de lepra; dolor de la enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor de Guillain Barre; piernas dolorosas y dedos en movimiento; síndrome de Hagnlund; dolor de eritromelalgia; dolor de la enfermedad de Fabry; enfermedad de la vejiga y urogenital, incluyendo

incontinencia urinaria; vejiga de hiperactividad; síndrome de vejiga dolorosa; cictitis intersticial (CI); o prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (SDRC), tipo I y tipo II; se proporciona dolor inducido por angina, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un sujeto que lo necesite.

5 [0093] En ciertas realizaciones de la invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para tratar o disminuir la gravedad de uno o más de dolor agudo, crónico, neuropático, o dolor inflamatorio, artritis, migraña, dolores de cabeza en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, condiciones de epilepsia o epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, visceral dolor, dolor de osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, tinnitus o dolor por cáncer.

10 [0094] Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la invención, se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de uno o más de dolor agudo, crónico, neuropático o dolor inflamatorio, artritis, migraña, dolores de cabeza en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, afecciones de epilepsia o epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, tinnitus o dolor por cáncer. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma de unidad de dosificación" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad de agente físicamente discreta apropiada para el sujeto a tratar. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis efectiva específica para cualquier sujeto u organismo en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; el tiempo de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o coincidencia con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término "sujeto" o "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero, y lo más preferiblemente un ser humano.

40 [0095] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por polvos, ungüentos o gotas), por vía oral, como un aerosol oral o nasal, o similares, dependiendo de la gravedad de la infección a tratar. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

45 [0096] Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, semillas de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

55 [0097] Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, USP y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

65 [0098] Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser

disueltas o dispersadas en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

[0099] Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfó con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma del compuesto parenteralmente administrado se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices de microencapsulas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólico. Dependiendo de la relación de compuesto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen polí(orthoésteres) y polí(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

[0100] Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se derriten en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

[0101] Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes como el glicerol, d) agentes desintegrantes como el agar - agar, el carbonato de calcio, la papa o el almidón de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución como parafina, f) aceleradores de la absorción como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicos sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tamponantes.

[0102] Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicos de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y capas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en donde liberan el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicos de alto peso molecular y similares.

[0103] Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y capas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para tabletas y otras ayudas para la formación de tabletas tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes. Opcionalmente, pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en donde liberan el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[0104] Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario según sea necesario. La formulación oftálmica, gotas para los oídos y gotas para los ojos también se consideran dentro del alcance de esta invención. Además, la invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Dichas formas de dosificación se preparan disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

[0105] Como se ha descrito en general anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de sodio dependientes de voltaje canales iónicos. En una realización, los compuestos y composiciones de la invención son inhibidores de uno o más de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, o NaV1.9, y por lo tanto, sin querer estar sujeto a ninguna teoría en particular, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en donde la activación o hiperactividad de uno o más de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 está implicado en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la activación o hiperactividad de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 está implicada en una enfermedad, afección particular, o trastorno, la enfermedad, afección o trastorno también puede denominarse "NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9". Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en donde la activación o hiperactividad de uno o más de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 está implicado en el estado de la enfermedad.

[0106] La actividad de un compuesto utilizado en esta invención como un inhibidor de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 se puede analizar de acuerdo con los métodos descritos generalmente en los Ejemplos de este documento, o de acuerdo con los métodos disponibles para un experto en la materia.

[0107] En ciertas realizaciones ejemplares, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de NaV1.7 y/o NaV1.8.

[0108] También se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden emplear en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar simultáneamente, antes o después de una o más otras terapias o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (terapéutica o procedimientos) a emplear en un régimen combinado tendrá en cuenta la compatibilidad de las terapias y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado que se va a lograr. También se apreciará que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente con otro agente utilizado para tratar el mismo trastorno), o pueden lograr diferentes efectos (por ejemplo, control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir una enfermedad o afección particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se está tratando". Por ejemplo, los agentes terapéuticos adicionales ejemplares incluyen, pero no se limitan a: analgésicos no opioides (indoles como Etodolac, Indometacina, Sulindac, Tolmetin; naftilalcanonas como nabumetona; oxicams como Piroxicam; derivados de para-aminofenol, como acetaminofeno; ácidos propiónicos como Fenoprofeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Naproxeno, Naproxeno sódico, Oxaprozina; salicilatos como Asprina, Trisalicilato de colina y magnesio, Diflunisal; fenamatos como ácido meclofenámico, ácido mefenámico y pirazoles como fenilbutazona como; o agonistas opioides (narcóticos) (como Codeína, Fentanilo, Hidromorfona, Levorfanol, Meperidina, Metadona, Morfina, Oxicodona, Oximorfona, Propoxifeno, Buprenorfina, Butorfanol, Dezocina, Nalbufina y Pentazocina). Además, los enfoques analgésicos no farmacológicos pueden utilizarse junto con la administración de uno o más compuestos de la invención. Por ejemplo, anestesiológico (infusión intraespinal, bloqueo neural), neuroquirúrgico (neurólisis de las vías del SNC), neuroestimulador (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, estimulación de la columna dorsal), psiquiátrico (terapia física, dispositivos ortopédicos, diatermia) o psicológico (métodos cognitivos-hipnosis, biorretroalimentación o métodos de comportamiento) también se pueden utilizar. Los agentes o enfoques terapéuticos apropiados adicionales se describen generalmente en The Merck Manual, 17^a Edición, Ed. Mark H. Beers y Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999, y el sitio web de la Administración de Drogas y Alimentos,

www.fda.gov

[0109] En otra realización, se seleccionan agentes terapéuticos apropiados adicionales entre los siguientes:

(1) un analgésico opioide, p. ej., morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalororfano, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmafeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;

(2) un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomepirac;

(3) un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;

(4) una benzodiacepina que tiene una acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;

- (5) un antagonista de la histamina del receptor H₁ que tiene una acción sedante, por ejemplo difenhidramina, pirlamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclidina;
- 5 (6) un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metaqualona o dicloralfenazona;
- (7) un relajante del músculo esquelético, por ejemplo baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfrenadina;
- 10 (8) un antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfano) o su metabolito dextrorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometilo)-2-piperidinacarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex (R), una formulación combinada de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel, incluido un antagonista NR2B, por ejemplo, ifenprodilo, traxoprodilo o (--)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenilo)-4-hidroxi-1-piperidinilo]-1-hidroxietilo}-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona;
- 15 (9) un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-ilo)-5-(2-piridilo) quinazolina;
- 20 (10) un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- (11) un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- 25 (12) un antagonista de la taquiquinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, ([alfa]R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometilo)bencilo]-8,9, 10,11-tetrahidro-9-metilo-5-(4-metilfenilo)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometilo)fenilo]etoxi-3-(4-fluorofenilo)-4-morfolinilo]-metilo]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenilo]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S, 3S);
- 30 (13) un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- (14) un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoixib;
- 35 (15) un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- (16) un neuroléptico como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindore, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclintartant, Miraxion(R) o sarizotan;
- 40 (17) un agonista del receptor vaniloide (por ejemplo, resiniferatoxina) o un antagonista (por ejemplo, capsazepina);
- (18) un beta-adrenérgico tal como propranolol;
- 45 (19) un anestésico local como la mexiletina;
- (20) un corticosteroide tal como dexametasona;
- 50 (21) un agonista o antagonista del receptor 5-HT, particularmente un agonista 5-HT_i B/ID tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- (22) un antagonista del receptor 5-HT_{2A} tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenilo)-1-[2-(4-fluorofeniletilo)]-4-piperidinametanol (MDL-100907);
- 55 (23) un analgésico colinérgico (nicotínico), como ispronichina (TC-1734), (E)-N-metilo-4-(3-piridinilo)-3-buteno-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidinilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- 60 (24) Tramadol(R);
- 65 (25) un inhibidor de PDEV, como 5-[2-etoxi-5-(4-metilo-1-piperazinilo-sulfonilo)fenilo]-1-metilo-3-n-propilo-1,6

- dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-7-ona (sildenafil), (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metilo-6-(3,4-metilendioxifenilo)-pirazino [2',1': 6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etilo-piperazina-1-il)-1-sulfonilo]-fenilo]-5-metilo-7-propilo-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazina-4-ona (vardenafilo), 5-(5-acetilo-2-butoxi-3-piridinilo)-3-etilo-2-(1-etilo-3-azetidinilo)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-7-ona, 5-(5-acetilo-2-propoxi-3-piridinilo)-3-etilo-2-(1-isopropil-3-azetidinilo)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etylpirazina-1-ilsulfonilo)]piridina-3-ilo]-3-etilo-2-[2-metoxietilo]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencilo)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetilo)pirrolidina-1-ilo]-N-(pirimidina-2-ilmetilo)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metilo-7-oxo-3-propilo-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5-ilo)-N-[2-(1-metilpirrolidina-2-ilo)etilo]-4-propoxibencenosulfonamida; un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, (1[a],3[a],5[a]) ácido (3-amino-metilo-biciclo[3.2.0]hept-3-ilo)-acético, ácido (3S, 5R)-3-aminometilo-5-metilo-heptanoico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metilo-heptanoico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metilo-octanoico, (2S, 4S)-4-(3-clorofenoxy) prolina, (2S, 4S)-4-(3-fluorobencilo)-prolina, ácido [(1R, 5R, 6S)-6-(aminometilo)biciclo[3.2.0]hept-6-ilo]acético, 3-(1-aminometilo-1-ciclohexilmetilo)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(IH-tetrazol-5-ilmetilo)-cicloheptilo]-metilamina, ácido (3S, 4S)-(1-aminometilo-3,4-dimetilo-ciclopentilo)-acético, ácido (3S, 5R)-3-aminometilo-5-metilo-octanoico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metilo-nonanoico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metiloctanoico, ácido (3R,4R, 5R)-3-amino-4,5-dimetilo-heptanoico y ácido (3R,4R, 5R)-3-amino-4,5-dimetilo-octanoico;
- 20 (26) un cannabinoid;
- (27) antagonista metabotrópico del receptor 1 del subtipo de glutamato (mGluR1);
- 25 (28) un inhibidor de la recaptación de serotonina, como sertralina, metabolito de sertralina, demetilsertalina, fluoxetina, norfluoxetina (fluoxetina desmetilo metabolito), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, citalopram metabolito desmetilcitalopram, escitalopram, d,L-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- 30 (29) un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropion, bupropion metabolito hidroxibupuprion, nomifensina y viloxazina (especialmente Vivaxara) como el inhibidor de viloxazina como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
- 35 (30) un inhibidor dual de la recaptación de serotonina-noradrenalina, como venlafaxina, metabolito de venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina, desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;
- 40 (31) un inhibidor inducible de óxido nítrico sintasa (iNOS) como S-[2-[(1-iminoetilo)amino]etilo]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetilo)-amino]etilo]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetilo)amino]etilo]-2-metilo-L-cisteína, ácido (2S, 5Z)-2-amino-2-metilo-7-[(1-iminoetilo)amino]-5-heptenoico, 2-[(1R, 3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolilo)-butilo]tio-S-cloro-S-piridinacarbonitrilo; 2-[(1R, 3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolilo)butilo]tio-4-chlorobenzonitrilo, (2S, 4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometilo)fenilo]tio]-5-tiazolebutanol, 2-[(1R, 3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolilo)butilo]tio-6-(trifluorometilo)-3 piridinacarbonitrilo, 2-[(1R, 3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolilo)butilo]tio-5-chlorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etilo]fenilo]tiofeno-2-carboxamidina, o guanidinoetildisulfuro;
- 45 (32) un inhibidor de acetilcolinesterasa tal como donepezilo;
- 50 (33) un antagonista de prostaglandina E2 subtipo 4 (EP4) como 7V-[{(2-[4-(2-etilo-4,6-dimetilo-1H-imidazo[4,5-c]piridina-1-ilo)fenilo]etilo}amino)-carbonilo]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(15)-1-((5-cloro-2-(3-fluorofenoxy)piridina-3-ilo)carbonilo)amino]etilo]benzoico;
- 55 (34) un antagonista de leucotrieno B4; tal como ácido 1-(3-bifenilo-4-ilmetilo-4-hidroxi-croman-7-ilo)-ciclopantanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietilo)-3-[6-(4-metoxifenilo)-5E-hexenilo]oxifenoxi]-valerico (ONO- 4057) o DPC-11870,
- 60 (35) un inhibidor de 5-lipoxygenasa, tal como zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-ilo]fenoxi-metilo]-1-metilo-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetilo-6-(3-piridilmetilo), 1,4-benzoquinona (CV-6504);
- (36) un bloqueador de los canales de sodio, como la lidocaína;
- (36) un antagonista de 5-HT3, tal como ondansetrón; y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.
- 65 [0110] En otra realización, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de NaV 1,8. Los canales iónicos NaV1.7 y NaV 1,8 se expresan altamente en las neuronas sensoriales del ganglio de la raíz dorsal, donde se originan las señales

de dolor, pero el comportamiento funcional distinto de los dos canales los lleva a cumplir roles distintos y complementarios en la excitabilidad neuronal. NaV 1.7 controla la sensibilidad general de las neuronas nociceptivas e inicia la señal dolorosa en un nociceptor. NaV 1,8 amplifica y mantiene la señal de dolor una vez que se ha iniciado. Debido a estos roles distintos, inhibir ambos canales debería aumentar la efectividad del alivio del dolor. Los ratones knockout genéticos preclínicos apoyan esta idea, ya que los knockouts dobles de los canales NaV 1.7 y NaV 1,8 en las neuronas sensoriales DRG disminuyen sorprendentemente los comportamientos nociceptivos en mayor grado que el knockout de cualquier canal solo.

(4-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-(trifluorometilo)benzamida; N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-(4-(difluorometoxi)fenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-(2-(difluorometoxi)fenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-(4-fluorofenoxi)-N-(1-(2-hidroxietilo)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(perfluoroetilo)benzamida; 2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(perfluoroetilo)benzamida; N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)-2-(2,3,4-trifluoropenoxi)benzamida; N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)benzamida; 2-(2,3-difluoro-4-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)benzamida; N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)-2-(2,4,5-trimetilfenoxi)benzamida; 5-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-(2,3,5-trimetilfenoxi)benzamida; 5-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-fenoxibenzamida; 2-(4-ciclopropilfenoxi)-5-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)benzamida; 2-(4-(terc-butoxi)fenoxi)-5-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)benzamida; 2-(4-etoxyfenoxi)-5-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)benzamida; 5-fluoro-2-(4-isopropilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)benzamida; 5-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-(4-propoxifenoxi)benzamida; 5-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)benzamida; 5-fluoro-2-(4-(2-metoxietilo)fenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)benzamida; 2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-5-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)benzamida; 5-fluoro-2-(4-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-yl)benzamida; 5-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-(2,4,5-trimetilfenoxi)benzamida; 2-(4-fluoro-2-metilo(fenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)benzamida; 5-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)benzamida; 2-(4-(ciclopropilmetoxi)fenoxi)-5-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)benzamida; 4-cloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)benzamida; 2-(2-cloro-3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(perfluoroetilo)benzamida; 4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)benzamida; 4,5-dicloro-2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)benzamida; 2-(isopentiloxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-((2R)-biciclo[2.2.1]heptan-2-iloxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-((1-metilciclopropilo)metoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-(ciclopentilmetiloxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-((2,2-dimetilciclopropilo)metoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-((1R,5S)-biciclo[3.1.0]hexano-3-iloxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-((2,2-difluorociclopropilo)metoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-(biciclo[2.2.1]heptano-2-iloxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-(ciclohexiloxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-((2,2-dimethylcyclopropyl)metoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-isobutoxi-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-((2R)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-iloxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-((1-metilciclopropilo)metoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-((2,2-dimethylcyclopropyl)metoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-(ciclopentilmetoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)benzamida; 2-isobutoxi-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)benzamida; 2-(4-cloro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzamida; 2-(ciclopentilmetoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)benzamida; 2-isobutoxi-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)benzamida; N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-5-(trifluorometilo)benzamida; 2-((2,2-dimethylcyclopropyl)metoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-(ciclohexiloxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-5-(trifluorometoxi)benzamida; N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-(4,4,4-trifluorobutoxi)-5-(trifluorometoxi)benzamida; 2-((2,2-dimethylcyclopropyl)metoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-5-(trifluorometoxi)benzamida; 4-(terc-butilo)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)benzamida; 4-(terc-butilo)-N-(6-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)benzamida; 4-(terc-butilo)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)benzamida; 4-(terc-butilo)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)benzamida; 4-(terc-butilo)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)benzamida; 4-(terc-butilo)-N-(1-metilo-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)benzamida; 4-(terc-butilo)-N-(1-metilo-6-oxo-1,2-dihidropiridina-3-ilo)-2-((6-(trifluorometilo)piridina-3-ilo)oxi)benzamida; 2-((2-metilpiridina-3-ilo)oxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-5-(trifluorometilo)benzamida; 2-(2,4-difluorofenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4,6-bis(trifluorometilo)benzamida; 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4,6-bis(trifluorometilo)benzamida; 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4,6-bis(trifluorometilo)benzamida; N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-fenoxi-4,6-bis(trifluorometilo)benzamida; 2-(4-fluoro-2-hidroximetilo)fenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 2-((5-fluoro-2-hidroxibenzilo)oxi)-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-4-(trifluorometilo)benzamida; 5-fluoro-N-(2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-ilo)-2-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenoxi)benzamida, o combinaciones de los mismos.

[0113] En otra realización, el agente terapéutico apropiado adicional es un inhibidor de NaV 1,8 seleccionado entre los siguientes: ácido 4-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-4-(perfluoroetilo)benzamido)benzoico; ácido 4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-4-(perfluoroetilo)benzamido)benzoico; ácido 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(perfluoroetilo)benzamido)benzoico; ácido 4-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxy)-4-(trifluorometilo)benzamido)benzoico; ácido 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4-(trifluorometilo)benzamido)benzoico; ácido 4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-4-(trifluorometilo)benzamido)benzoico; ácido 4-(2-(4-(trifluorometoxi)fenoxy)-4-(trifluorometilo)benzamido)benzoico; ácido 4-(2-(2,4-difluorofenoxy)-4,6-bis(trifluorometilo)benzamido)benzoico; ácido 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4,6-bis(trifluorometilo)benzamido)benzoico; ácido 4-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxy)-4,6-

bis(trifluorometilo)benzamido)benzoico; ácido 4-(2-(4-fluorofenoxi)-4,6-bis(trifluorometilo)benzamido)benzoico; ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)benzoico; ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxi)benzamido)benzoico; ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)benzamido)benzoico; ácido 4-(4,5-dicloro-2-fenoxibenzamido)benzoico; ácido 4-(4,5-dicloro-2-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)benzamido)benzoico; ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)benzamido)benzoico; ácido 4-(4,5-dicloro-2-(2-(difluorometoxi)fenoxi)benzamido)benzoico; ácido 4-(4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)benzamido)benzoico; ácido 4-(4,5-dicloro-2-(2,4-dimetoxifenoxi)benzamido)benzoico; ácido 4-(4,5-dicloro-2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)benzamido)benzoico; ácido 4-(4,5-dicloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzamido)benzoico; ácido 4-(4,5-dicloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)benzamido)benzoico; ácido 4-(4,5-dicloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzamido)benzoico; ácido 4-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetilo)benzamido)benzoico; ácido 4-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-5-(trifluorometilo)benzamido)benzoico; ácido 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluorofenoxi)benzamido)picolínico; ácido 5-(4,5-dicloro-2-(4-isopentiloxi)fenoxi)benzamido)picolínico; ácido 5-(4,5-dicloro-2-fenoxibenzamido)picolínico; ácido 5-(4,5-dicloro-2-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)benzamido)picolínico; ácido 5-(4,5-dicloro-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi)benzamido)picolínico; ácido 5-(4,5-dicloro-2-(4-cloro-2-metilfenoxi)benzamido)picolínico; ácido 5-(4,5-dicloro-2-(2,4-dimetoxifenoxi)benzamido)picolínico; ácido 5-(4,5-dicloro-2-(3-fluoro-4-metoxifenoxi)benzamido)picolínico; ácido 5-(4,5-dicloro-2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)benzamido)picolínico; ácido 5-(4,5-dicloro-2-(2,4-difluorofenoxi)benzamido)picolínico; ácido 5-(4,5-dicloro-2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)benzamido)picolínico; ácido 5-(4,5-dicloro-2-(4-(terc-butilo)2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4,6-bis(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-4,6-bis(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-5-(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(2,4-dimetoxifenoxi)-4,6-bis(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(4-fluorofenoxi)-4,6-bis(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(2-(4-fluorofenoxi)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(4-fluorofenoxi)-4-(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-5-(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-5-(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(2-metoxifenoxi)-5-(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(2-isopropoxifenoxi)-5-(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(2,4-dimetoxifenoxi)-5-(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-5-(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(4-metoxi-2-metilfenoxi)-5-(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-5-(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-fenoxy-5-(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-4-(perfluoroetilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-6-(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(2-(4-fluorofenoxi)-5-(trifluorometilo)benzamido)picolínico; ácido 5-(4,5-dicloro-2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)picolínico, o combinaciones de los mismos.

[0114] La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no es más que ser la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas actualmente variará de aproximadamente 50% a 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

[0115] Los compuestos de esta invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents y catéteres. Por consiguiente, la invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la invención como se describe generalmente anteriormente, y en las clases y subclases del presente documento, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En otro aspecto más, la invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la invención como se describe generalmente anteriormente, y en las clases y subclases del presente documento, y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de los dispositivos implantables recubiertos se describen en las patentes de los Estados Unidos 6,099,562; 5,886,026; y 5,304,121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno acetato de vinilo y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar cubiertos opcionalmente por una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada en la composición.

[0116] Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de uno o más de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, Nav1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8, o NAV1.9, actividad en una muestra biológica o un sujeto, cuyo método comprende administrar al sujeto o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

[0117] Inhibición de una o más de las actividades NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9, en una actividad biológica. La muestra es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por un experto en la materia. Ejemplos de tales propósitos incluyen, entre otros, el estudio de canales de iones de sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores del canal de iones de sodio.

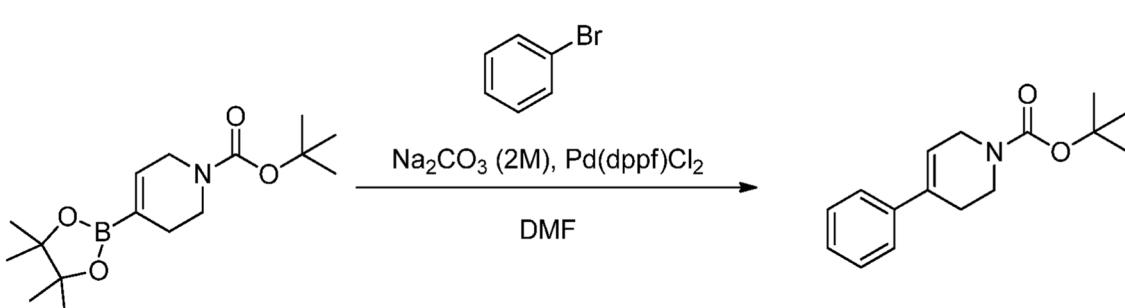
EJEMPLOS

[0118] **Métodos generales.** Los espectros de ^1H RMN (400 MHz o 300 MHz) y ^{13}C RMN (100 MHz) se obtuvieron como soluciones en deuteroacetonitrilo (CD_3CN), cloroformo-d (CDCl_3), deuteroetano ($\text{MeOD-d}4$) o dimetilsulfóxido-D₆ (DMSO). Los espectros de masas (MS) se obtuvieron usando un sistema LC/MS API EX de Applied Biosystems equipado con una columna C18 Fenomenex 50 x 4,60 mm luna-5 μ . El sistema de elución LC/MS eluyendo era 1-99% o 10-99% de acetonitrilo en H_2O con 0,035% v/v ácido trifluoroacético, 0,035% v/v ácido fórmico, HCl 5 mM o 5 mM formiato de amonio utilizando un gradiente lineal de 3 o 15 min y un caudal de 12 ml/min. La cromatografía en gel de sílice se realizó usando gel de sílice 60 con un tamaño de partícula de malla 230-400. Piridina, DCM (CH_2Cl_2), tetrahidrofuran (THF), dimetilformamida (DMF), acetonitrilo (ACN), metanol (MeOH) y 1,4-dioxano fueron de botellas de Aldrich Sure-Seal mantenidas bajo nitrógeno seco. Todas las reacciones se agitaron magnéticamente a menos que se indique lo contrario.

[(3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona

Paso 1: terc-butilo-4-fenilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato

[0119]



[0120] Una solución de terc-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de metilo (10,0 g, 32,3 mmol) y bromobenceno (5,1 g, 3,4 ml, 32,3 mmol) en DMF (30 ml) se trataron con carbonato de sodio (16,2 ml de 2 M, 32,3 mmol) en agua. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se trató con Pd(dppf)Cl₂ (1,2 g, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida a 70 °C. El residuo restante se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La mezcla se filtró para eliminar los sólidos emulsificantes. La capa orgánica se lavó adicionalmente con NaCl acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite marrón resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice: columna de gel de sílice de 120 gramos, gradiente de 0-40% de acetato de etilo/hexano durante 30 minutos para proporcionar terc-butilo-4-fenilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato (8,13 g, mmol, 97%) como un aceite incoloro transparente. ESI-MS m/z calc. 259,2, encontrado 260,3 ($\text{M}+1$)⁺; tiempo de retención: 2,05 min (3 min de ejecución).

[0121] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente:

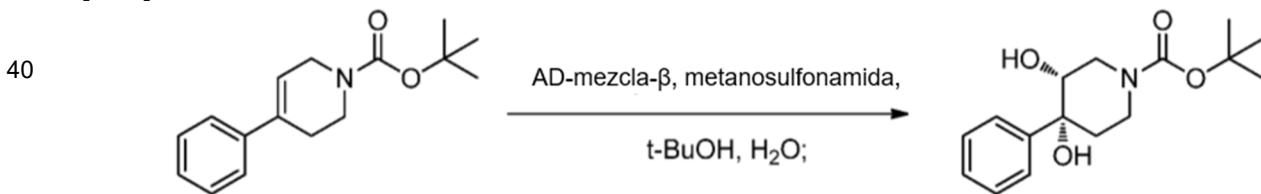
Haluro de arilo	Producto
1-bromo-3,5-difluorobenceno	4-(3,5-difluorofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
1-bromo-3-fluorobenceno	4-(3-fluorofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
1-bromo-4-fluorobenceno	4-(4-fluorofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
2,6-dibromopiridina	4-(6-bromo-2-piridilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo

(Continuación)

	Haluro de arilo	Producto
5	2-bromo-1,4-difluoro-benceno	4-(2,5-difluorofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
10	2-bromo-3-cloro-piridina	4-(3-cloro-2-piridilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
15	2-bromo-3-metoxi-1-oxido piridina-1-iom	4-(3-metoxi-1-oxido-piridina-1-iom-2-ilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
20	2-bromopirimidina	4-pirimidina-2-ilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
25	2-cloro-3-fluoro-piridina	4-(3-fluoro-2-piridilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
30	3-bromo-1-metilo-pirazol	4-(1-metilpirazol-3-ilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
35	3-bromobenzonitrilo	4-(3-cianofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
40	4-bromo-2-metilo-tiazol	4-(2-metiltiazol-4-ilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
45	4-bromotiazol	4-tiazol-4-ilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
50	bromobenceno	4-fenilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
55	1-bromo-3-cloro-benceno	4-(3-clorofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
60	1-bromo-2,3-difluoro-benceno	4-(2,3-difluorofenilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo
65	2-bromo-1,4-difluoro-benceno	4-(2,5-difluorofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
70	2-bromo-6-(trifluorometilo) piridina	6-(trifluorometilo)-5', 6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1' (2'H)-carboxilato de terc-butilo
75	2-bromo-4-(trifluorometilo) piridina	4-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
80	2,6-dicloro-4-metoxi-piridina	terc-butilo-4-(6-cloro-4-metoxi-2-piridilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato
85	2,6-dibromopiridina	terc-butilo 6-bromo-5', 6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1' (2'H)-carboxilato

35 **Paso 2: terc-butilo (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilo-piperidina-1-carboxilato**

[0122]



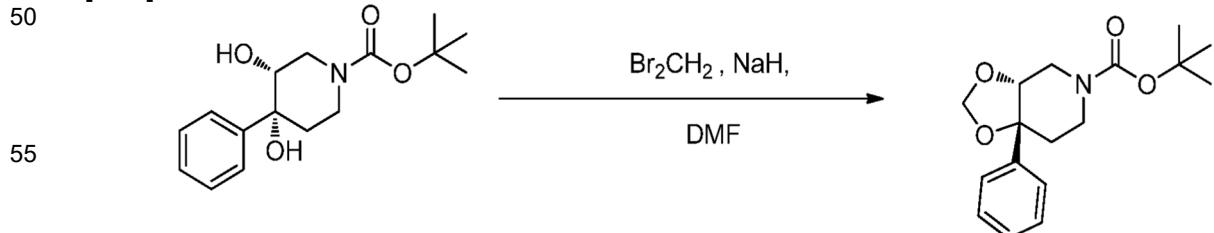
50 [0123] Se disolvió metanosulfonamida (917 mg, 9,6 mmol) en una solución de agua (54 ml) y terc-butanol (54 ml). AD-mezcla-β (7,6 g, 9,6 mmol) se añadió, y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de enfriar a 0°C. A la mezcla se le añadió 4-fenilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 9,6 mmol) en una porción, y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0°C durante 8 h. Se añadió sulfito de sodio (6 g), y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 N NaOH acuoso (1 x 75 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta un aceite amarillo-naranja. Se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice: columna de gel de sílice de 40 gramos, gradiente de acetato de etilo/hexano al 0-30% durante 30 minutos; el producto eluyó al 25% para proporcionar terc-butilo (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilo-piperidina-1-carboxilato (1,6 g, 58%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (dt, J = 3,1, 1,8 Hz, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 1H), 3,95 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,22 - 3,08 (m, 1H), 3,07 - 2,93 (m, 1H), 2,71 (s, 1H), 1,96 - 1,79 (m, 2H), 1,64 (t, J = 18,5 Hz, 1H), 1,55 - 1,44 (m, 9H). ESI-MS m/z calc. 293,2, encontrado 294,5 (M+1)⁺; tiempo de retención: 1,32 min (3 min de ejecución).

60 [0124] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente:

	Producto	Precursor
5	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(3,5-difluorofenilo)-piridina-1-carboxilato de terc-butilo	4-(3,5-difluorofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(3-fluorofenilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	4-(3-fluorofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(4-fluorofenilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	4-(4-fluorofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
10	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-(6-bromo-2-piridilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	4-(6-bromo-2-piridilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(2,5-difluorofenilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	4-(2,5-difluorofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(3-cloro-2-piridilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	4-(3-cloro-2-piridilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
15	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(3-metoxi-1-oxido piridina-1-iom-2-ilo)-piperidina-1-carboxilato	4-(3-metoxi-1-oxido-piridina-1-iom-2-ilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-pirimidina-2-ilo -piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	4-pirimidina-2-ilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(3-fluoro-2-piridilo)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	4-(3-fluoro-2-piridilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
20	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(1-metilpirazol-3-ilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	4-(1-metilpirazol-3-ilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(3-cianofenilo)-piperidina-1-carboxilato	4-(3-cianofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(2-metiltiazol-4-ilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	4-(2-metiltiazol-4-ilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
25	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-tiazol-4-ilo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	4-tiazol-4-ilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	4-fenilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(3-clorofenilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	4-(3-clorofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
30	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(2,3-difluorofenilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	4-(2,3-difluorofenilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo
	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(2,5-difluorofenilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	4-(2,5-difluorofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-6-(trifluorometilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	6-(trifluorometilo)-5', 6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2H)-carboxilato de terc-butilo
35	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	4-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3R, 4R)-3,4-dihidroxi-4-(6-cloro-4-metoxi-2-piridilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	4-(6-cloro-4-metoxi-2-piridilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3R, 4R)-4-(6-bromopiridina-2-ilo)-3,4-dihidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo	terc-butilo 6-bromo-5', 6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2H)-carboxilato
40		
45		

Paso 3: (3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[0125]



60 [0126] En un matraz de 100 ml equipado con una entrada de nitrógeno, terc-butilo (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilo-piperidina-1-carboxilato (1,3 g, 4,5 mmol) se disolvió en DMF (7 ml). La solución se enfrió a 0°C antes de la adición de hidruro de sodio (395 mg, 9,86 mmol) (60% en peso de dispersión en aceite mineral). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0°C durante 20 minutos antes de la adición de dibromometano (344 µl, 4,94 mmol). Después de la adición, se retiró el baño de hielo a 0°C y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadieron agua y NaCl acuoso saturado (volumen total de 50 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida.

65

El aceite obtenido (1,76 gramos) se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (columna de 80 g): gradiente de acetato de etilo/hexano al 0-10% durante 25 minutos, luego 10-40% durante 15 minutos. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para proporcionar (3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 73%) como un aceite viscoso incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,34 (m, 4H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,95 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,59-3,50 (m, 2H), 3,43 (td, J = 12,3, 3,9 Hz, 1H), 2,15 - 1,91 (m, 2H), 1,50 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 305,2, encontrado 306,0 ($M+1^+$); Tiempo de retención: 1,74 min (3 min de ejecución).

[0127] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente:

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

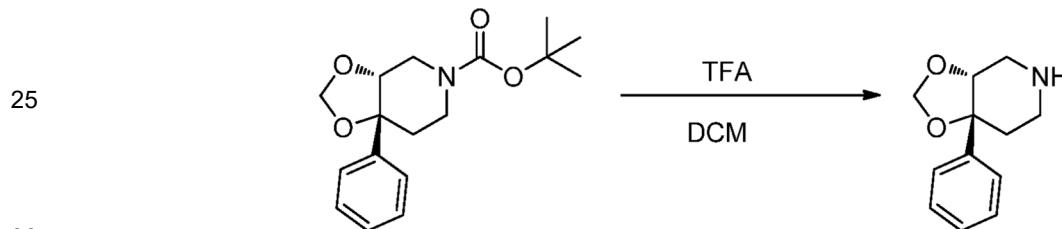
	Producto	
5	(3aR,7aR)-7a-(3,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(3,5-difluorofenilo)-piridina-1-carboxilato de terc-butilo
10	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(3-fluorofenilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
15	(3aR,7aR)-7a-(4-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(4-fluorofenilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
20	(3aR,7aR)-7a-(6-bromo-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-(6-bromo-2-piridilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
25	(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(2,5-difluorofenilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
30	(3aR,7aR)-7a-(3-cloro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(3-cloro-2-piridilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
35	(3aR,7aR)-7a-(3-metoxi-1-oxido-piridina-1-iulo-2-ilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(3-metoxi-1-oxido-piridina-1-iulo-2-ilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
40	(3aR,7aR)-7a-4-pirimidina-2-ilo-piperidina-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-pirimidina-2-ilo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
45	(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-piperidina-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(3-fluoro-2-piridilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
50	(3aR,7aR)-7a-(1-metilpirazol-3-ilo)-piperidina-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(1-metilpirazol-3-ilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
55	(3aR,7aR)-7a-(3-cianofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(3-cianofenilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
60	(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-ilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(2-metiltiazol-4-ilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
65	(3aR,7aR)-7a-tiazol-4-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-tiazol-4-ilo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-fenilo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(3-clorofenilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(2,3-difluorofenilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(2,5-difluorofenilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

(Continuación)

	Producto	
5	(3aR,7aR)-7a-(trifluorometilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-6-(trifluorometilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
10	(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
15	(3aR,7aR)-7a-(6-cloro-4-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo	(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(6-cloro-4-metoxi-2-piridilo)-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
	(3aR,7aR)-tert-butilo 7a-(6-bromopiridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5 (6H)-carboxilato	(3R,4R)-4-(6-bromopiridina-2-ilo)-3,4-dihidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 4: (3aR,7aR)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

20 [0128]



[0129] Una solución de terc-butilo (3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato (980 mg, 3,2 mmol) en DCM (8 ml) se trató con ácido 2,2,2-trifluoroacético (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se inactivó mediante la adición de 1 N NaOH acuoso (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (3aR,7aR)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina (608 mg, 93,2%) como un aceite marrón pálido que se solidificó al reposar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (dt, $J = 3,0, 1,8$ Hz, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 5,28 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 5,7, 4,8$ Hz, 1H), 3,16 (dd, $J = 13,4, 4,6$ Hz, 1H), 3,07 - 2,94 (m, 2H), 2,83 (dt, $J = 12,6, 5,3$ Hz, 1H), 2,15 - 1,90 (m, 2H), 1,78 (s, 1H). ESI-MS m/z calc. 205,1, encontrado 206,4 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,45 min (3 min de ejecución).

[0130] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

	Producto	Precursor
45	(3aR,7aR)-7a-(3,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-(3,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
50	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
55	(3aR,7aR)-7a-(4-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-(4-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
60	(3aR,7aR)-7a-(6-bromo-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-(6-bromo-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
65	(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
	(3aR,7aR)-7a-(3-cloro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-(3-cloro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
	(3aR,7aR)-7a-(3-metoxi-1-oxido-piridin-1-ilo-2-ilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-(3-metoxi-1-oxido-piridin-1-ilo-2-ilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
	(3aR,7aR)-7a-4-pirimidina-2-ilo-piperidina-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-4-pirimidina-2-ilo-piperidina-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
	(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-piperidina-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-piperidina-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

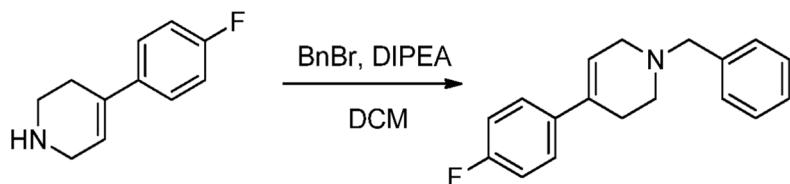
(Continuación)

	Producto	Precursor
5	(3aR,7aR)-7a-(3-cianofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-(3-cianofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
	(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-il)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-il)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
10	(3aR,7aR)-7a-tiazol-4-il-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-tiazol-4-il-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
	(3aR,7aR)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
15	(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
	(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
20	(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
	(3aR,7aR)-7a-(trifluorometilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-(trifluorometilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
25	(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
	(3aR,7aR)-7a-(6-cloro-4-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-(6-cloro-4-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo
30	(3aR,7aR)-7a-(piridina-2-il)hexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	(3aR,7aR)-7a-(piridina-2-il)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

30 **6-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano****Paso 1: 6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano****[0131]**

35

40



45 **[0132]** 4-(4-fluorofenilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (2,1 g, 11,6 mmol) se disolvió en DMF (15 ml) y se añadió DIPEA (1,5 g, 2,0 ml, 11,6 mmol). Una solución de bromuro de bencilo (2,0 g, 1,4 ml, 11,6 mmol) en DMF (5 ml) gota a gota. Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite restante se disolvió en etilo acetato (75 ml) y se lavó con NaCl acuoso saturado (1 x 75 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice: columna de gel de sílice de 40 gramos, se obtuvo un gradiente de 0-15% de metanol/DCM durante 30 minutos con hidróxido de amonio acuoso al 1% para proporcionar 1-bencilo-4-(4-fluorofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina (3,1 g, 100%). como un color marrón-rojo aceite ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,31 (m, 6H), 7,27 (ddd, J = 7,5, 4,0, 1,7 Hz, 1H), 7,03 - 6,94 (m, 2H), 6,00 (dt, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,16 (dd, J = 6,0, 2,9 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,58 - 2,48 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 267,1, encontrado 268,4 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,09 min (3 min de ejecución).

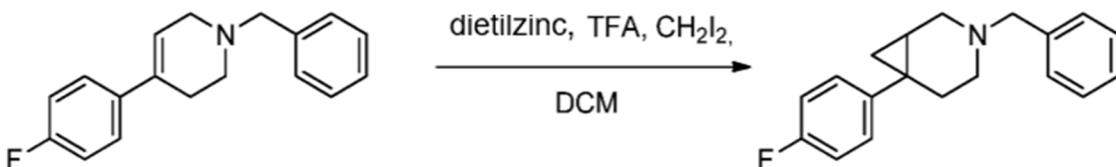
50 **[0133]** Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente:

60

	Producto	Precursor
	1-bencilo-4-fenilo-3,6-dihidro-2H-piridina	4-fenilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina
	1-bencilo-4-(4-fluorofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina	4-(4-fluorofenilo)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

65

Paso 2: 3-bencilo-6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano**[0134]**



10 [0135] Una solución de dietilcinc (39,7 mL de 15% p/v, 48,1 mmol) en tolueno se añadió a DCM anhidro (25 ml) a 0 °C. Se añadió TFA (3,7 ml, 48,1 mmol) en DCM (12 ml), y la mezcla ligeramente gelatinosa resultante se dejó agitar durante 20 minutos a 0°C. Se añadió lentamente gota a gota diyodometano (4,1 ml, 50,5 mmol) en DCM (12 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos formando una suspensión blanca. Se añadió una solución de 1-bencilo-4-(4-fluorofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina (3,2 g, 12,0 mmol) en DCM (12 ml) a 0 °C, y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (125 ml). La capa orgánica se lavó luego con 1 N HCl (1 x 100 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite restante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice: columna de gel de sílice de 40 gramos, gradiente de acetato de etilo al 0-30%/DCM durante 25 min; el producto eluyó al 10% mientras que el producto secundario cuaternario eluyó al 25%. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar 3-bencilo-6-(4-fluorofenilo)-3-azabicielo[4.1.0]heptano (1,5 g, 44%) como un aceite naranja. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,29 (m, 4H), 7,27 hasta 7,19 (m, 3H), 6,98 - 6,90 (m, 2H), 3,54 - 3,41 (m, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 2H), 2,34 - 2,18 (m, 2H), 2,09 (tdd, $J = 13,5, 9,0, 6,6$ Hz, 2H), 1,34 (dtd, $J = 8,9, 5,6, 2,0$ Hz, 1H), 0,92 (dt, $J = 9,1, 4,1$ Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 281,2, encontrado 282,5 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,13 min (3 min de ejecución).

15

20

25

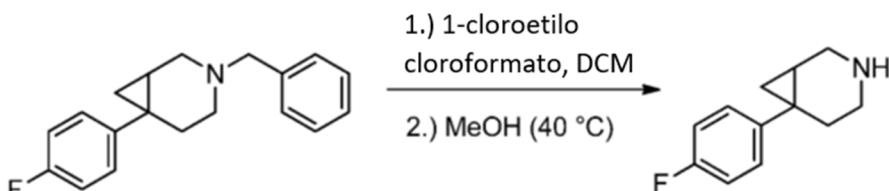
[0136] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente:

30

	Producto	Precursor
	3-bencilo-6-fenilo-3-azabicielo[4.1.0]heptano	1-bencilo-4-fenilo-3,6-dihidro-2H-piridina
	3-bencilo-(4-fluorofenilo)-3-azabicielo[4.1.0]heptano	1-bencilo-4-(4-fluorofenilo)-3,6-dihidro-2H-piridina

Paso 3: 6-(4-fluorofenilo)-3-azabicielo[4.1.0]heptano

35 [0137]



50 [0138] Una solución de cloroformato de 1-chloroetilo (3,8 g, 2,8 ml, 26,3 mmol) en DCM (3 ml) a 0°C se trató gota a gota con una solución de 3-bencilo-6-(4-fluorofenilo)-3-azabicielo[4.1.0]heptano (1,5 g, 5,3 mmol) en DCM (6 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió metanol (25 ml) a la solución y se agitó a 40°C durante 30 minutos. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el sólido restante se suspendió en HCl acuoso 1 N (75 ml). La suspensión se extrajo con acetato de etilo (1 x 75 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 12 con la adición de 1 N NaOH acuoso (100 ml). La suspensión blanca turbia resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas finales se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-(4-fluorofenilo)-3-azabicielo[4.1.0]heptano (0,8 g, 79%) como un aceite amarillo claro que cristalizó al ponerse de pie. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26 hasta 7,19 (m, 2H), 6,99 - 6,91 (m, 2H), 3,36 (dd, $J = 12,8, 5,7$ Hz, 1H), 3,08 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 2,75 - 2,58 (m, 2H), 2,02 (ddd, $J = 12,8, 6,3, 4,2$ Hz, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,42 - 1,20 (m, 2H), 0,95 (dd, $J = 9,3, 4,4$ Hz, 1H), 0,81 (dd, $J = 5,5, 4,8$ Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 191,1, encontrado 192,4 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,58 min (3 min de ejecución).

55

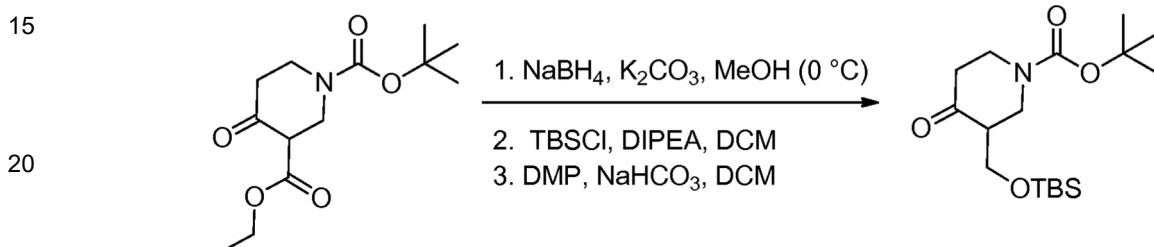
60 [0139] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

	Producto	Precursor
5	6-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano	3-bencilo-6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano	3-bencilo-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
	2-[(2S, 4S)-2-metilo-4-(trideuteriometoxi)-4-piperidilo] tiazol	(2S, 4S)-tert-butilo 4-metoxi-2-tri-deutero-metilo-4-(tiazol-2-ilo) piperidina-1-carboxilato

(4-isopropoxi-3-metilfenilo) (6-fenilo-7-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo)-metanona

10 Paso 1: terc-butilo 3-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-4-oxo-iеридина-1-carboxilato

[0140]



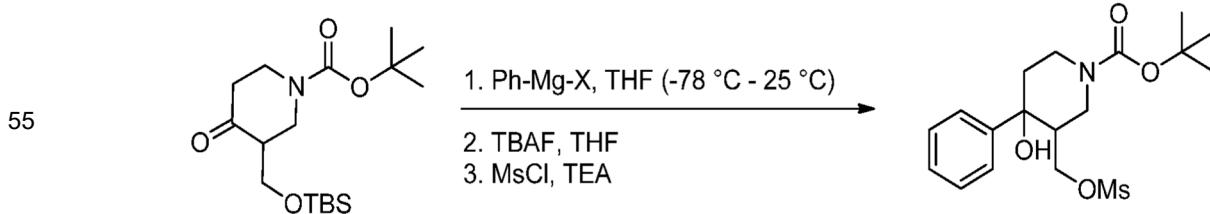
25 [0141] A una solución de O1-terc-butilo O3-etilo 4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato (5 g, 18,4 mmol) en metanol (50 ml) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (1,74 g, 46,1 mmol) en porciones durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua y se ajustó a pH 3 con HCl IN. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-hidroxi-3-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,1 g) como un blanco sólido.

30 [0142] En un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía 4-hidroxi-3-(hidroximetilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 díclorometano g, 8,6 mmol) se añadió (50,0 ml) seguido de trietilamina (2,8 ml, 20 mmol). Se añadió en porciones cloruro de butildimetsilsilo (1,5 g, 10,2 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción estaba casi completa por lcms. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y NaCl acuoso saturado y se extrajo con díclorometano. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró a presión reducida. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación.

40 [0143] A un matraz de fondo redondo de 250 ml que contiene 3-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo crudo (2,4 g) se añadió DCM (24 ml) y sodio bicarbonato (2,0 g, 20,4 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C durante 5 min y se añadió periodano Dess-Martin (3,6 g, 8,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida hasta sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0-50%) DCM: acetato de etilo para proporcionar 3-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 71%) como un aceite amarillo claro. ESI-MS m/z calc. 343,5, encontrado 344,4 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 2,47 min (3 min ejecución).

Paso 2: terc-butilo 4-hidroxi-3-(metsulfoniloximetilo)-4-fenilo-piperidina-1-carboxilato

50 [0144]



60 [0145] A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió terc-butilo 3-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-4-oxo-piperidina-1-carboxilato (1,0 g, 2,9 mmol) y THF (9 ml). La mezcla se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota cloruro de fenilmagnesio (1,46 ml, 2 M, 2,9 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-[[tercbutilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-4-hidroxi-4-fenilo-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite incoloro transparente que se diluyó con THF (9 ml). La mezcla se trató con fluoruro de tetra-n-butilamonio (4,4

ml de 1 M, 4,4 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se separaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-hidroxi-3-(hidroximetilo)-4-fenilopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo que se disolvió en diclorometano (9 ml) y se trató con trietilamina (0,81 ml, 5,8 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,23 ml, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano (3x). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice 0%-25% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar 4-hidroxi-3-(methylsulfonyloximeto)-4-fenilopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,7 g, 63%) como un aceite amarillo pálido ESI-MS m/z calc. 385,5, encontrado 386,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,80 min (3 min de ejecución).

Paso 3: Metanosulfonato de (4-hidroxi-4-fenilo-3-piperidilo)metilo

[0146]

15

20
25



30

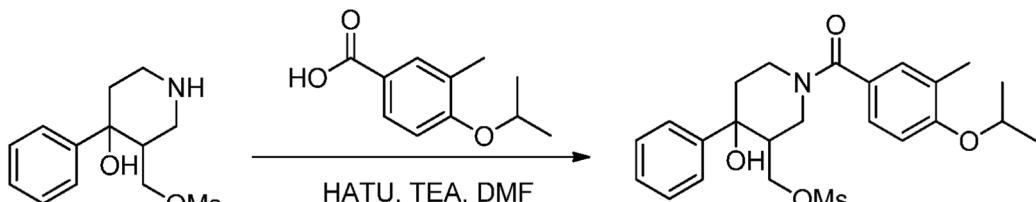
[0147] Se añaden a un matraz de fondo redondo de 100 ml, diclorometano (10 ml) y HCl (0,45 ml de 4 M, 1,83 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de (4-hidroxi-4-fenilo-3-piperidilo)metilo metanosulfonato (596 mg) que se usó en la siguiente reacción sin purificación. ESI-MS m/z calc. 285,1, encontrado 286,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,92 min (3 min de ejecución).

Paso 4: Metanosulfonato de (4-hidroxi-1-(4-isopropoxi-3-metilbenzoilo)-4-fenilpiperidin-3-il)metilo

[0148]

35

40
45



50

[0149] A un vial se le añadió el ácido 4-isopropoxi-3-metilo-benzoico (39 mg, 0,2 mmol), HATU (76 mg, 0,2 mmol), DMF (2 ml) y trietilamina (0,7 ml, 5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una solución de metanosulfonato de (4-hidroxi-1-(4-isopropoxi-3-metilbenzoilo)-4-fenilpiperidin-3-il)metilo (57 mg, 0,2 mmol) disuelto en DMF (1 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 15 min. La reacción se interrumpió con NaCl acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se enjuagó adicionalmente con NaCl acuoso saturado (3x) para eliminar cualquier DMF. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida y se usaron en la siguiente reacción sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 461,6, encontrado 462,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,93 min (3 min de ejecución).

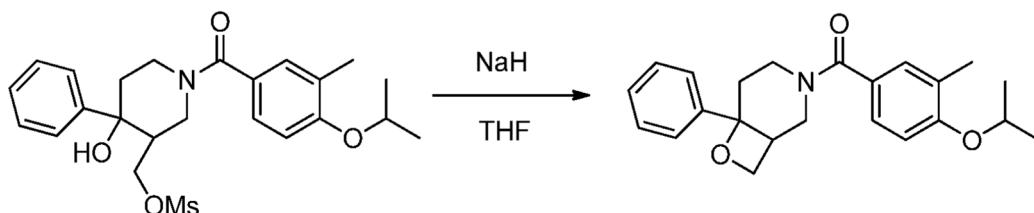
55

[0150] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente:

60

65

	Producto	Ácido	Amina
5	(4-hidroxi-1-(4-isopropoxi-3-metilbenzoilo)-4-fenilpiperidina-3-ilo)metilo metanosulfonato	Ácido 4-isopropoxi-3-metilo-benzoico	(4-hidroxi-4-fenilo-3-piperidilo)metilo metanosulfonato
10	(4-hidroxi-1-(5-isopropoxi-6-metilo-piridina-2-carboxilo)-4-fenilpiperidina-3-ilo)metilo metanosulfonato	Ácido 5-isopropoxi-6-metilo-piridina-2-carboxílico	(4-hidroxi-4-fenilo-3-piperidilo)metilo metanosulfonato
15	(4-hidroxi-1-(3-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoilo)-4-fenilpiperidina-3-ilo)metilo metanosulfonato	Ácido 3-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoico	(4-hidroxi-4-fenilo-3-piperidilo)metilo metanosulfonato
20	(4-hidroxi-1-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-benzoilo)-4-fenilpiperidina-3-ilo)metilo metanosulfonato	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-benzoico	(4-hidroxi-4-fenilo-3-piperidilo)metilo metanosulfonato
	(4-hidroxi-1-(quinolina-8-carboxilo)-4-fenilpiperidina-3-ilo)metilo metanosulfonato	ácido quinolin-8-carboxílico	(4-hidroxi-4-fenilo-3-piperidilo)metilo metanosulfonato
	(4-hidroxi-1-(3-metoxi-4-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilo]oxi-benzoilo)-4-fenilpiperidina-3-ilo)metilo metanosulfonato	Ácido 3-metoxi-4-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilo]oxibenzoico	(4-hidroxi-4-fenilo-3-piperidilo)metilo metanosulfonato

Paso 5: (4-isopropoxi-3-metilfenilo) (6-fenilo-7-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo)-metanona**[0151]**

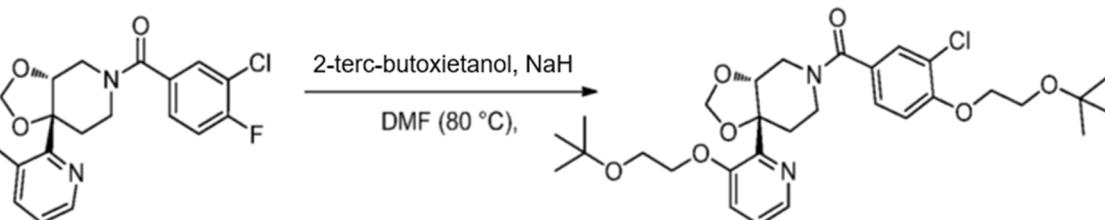
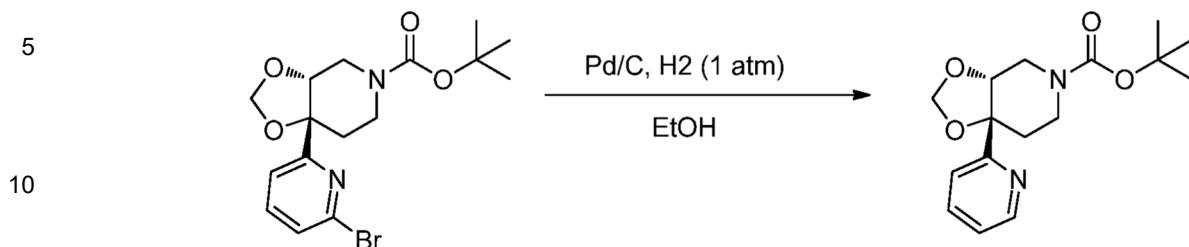
35 **[0152]** Un vial que contiene el (4-hidroxi-1-(4-isopropoxi-3-metilbenzoilo)-4-fenilpiperidina-3-ilo) metanosulfonato de metilo (92 mg, 0,2 mmol) en THF (1,5 ml) se trató con NaH en aceite mineral (60%, 8 mg, 0,2 mmol). La reacción mezcla se agitó a ta durante 1 h, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (1-99%) ACN: H₂O sin modificador) para proporcionar (4-isopropoxi-3-metilfenilo) (6-fenilo-7-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo)-metanona (13 mg, 18%). ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,47-7,22 (m, 7H), 6,99 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,72 - 4,54 (m, 2H), 4,46 - 4,03 (m, 2H), 3,99 - 3,74 (m, 2H), 3,66 (dd, J = 25,7, 12,9 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 15,9 Hz, 1H), 2,57 - 2,25 (m, 1H), 2,21 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 5,8 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 365,5, encontrado 366,5 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,95 min (3 min de ejecución).

[0153] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito más arriba:

	Producto	
45	(4-isopropoxi-3-metilfenilo) (6-fenilo-7-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo)-metanona	(4-hidroxi-1-(4-isopropoxi-3-metilbenzoilo)-4-fenilpiperidina-3-ilo)metilo metanosulfonato
50	(5-isopropoxi-6-metilo-piridina-2-carboxilo)-(6-fenilo-7-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo)-metanona	(4-hidroxi-1-(5-isopropoxi-6-metilo-piridina-2-carboxilo)-4-fenilpiperidina-3-ilo)metilo metanosulfonato
55	(3-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoilo)-(6-fenilo-7-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo)-metanona	(4-hidroxi-1-(3-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoilo)-4-fenilpiperidina-3-ilo)metilo metanosulfonato
60	(4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-benzoilo)-(6-fenilo-7-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo)-metanona	(4-hidroxi-1-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-benzoilo)-4-fenilpiperidina-3-ilo)metilo metanosulfonato
	quinolina-8-carboxilo)-(6-fenilo-7-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo)-metanona	(4-hidroxi-1-(quinolina-8-carboxilo)-4-fenilpiperidina-3-ilo)metilo metanosulfonato
	3-metoxi-4-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilo]oxibenzoilo)-(6-fenilo-7-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo)-metanona	(4-hidroxi-1-(3-metoxi-4-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilo]oxibenzoilo)-4-fenilpiperidina-3-ilo)metano sulfonato de metilo

65 **(3aR,7aR)-terc-butilo 7a-(piridina-2-ilo) tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5 (6H)-carboxilato**

[0154]



40

45

50

55

60

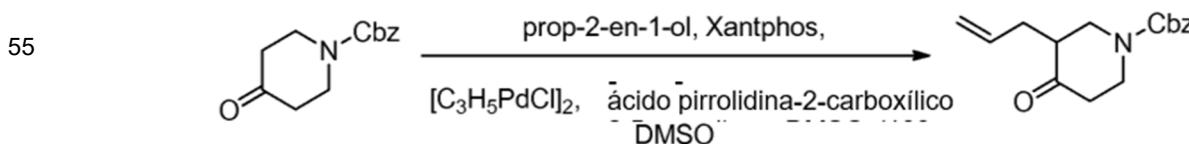
65

[0157] En un vial, se disolvió 2-terc-butoxietanol (155 mg, 1,31 mmol) en DMF (500 ml). Se añadió NaH (52 mg, 1,31 mmol) (dispersión de aceite al 60%) en pequeñas porciones y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. [(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-(3-cloro-4-fluorofenilo)metanona (50 mg, 0,13 mmol) como una solución en DMF (100 µl) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con DCM (3x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El material se disolvió en DMF (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa usando HCl como modificador. La evaporación de los volátiles proporcionó [(3aR,7aR)-7a-[3-(2-terc-butoxietoxi)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-terc-butoxietoxi)-3-cloro-fenilo]metanona (38 mg, 46,5%) como un vidrio incoloro. ESI-MS m/z calc. 576,3, encontrado 577,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,48 min (3 min de ejecución).

7a-(piridina-2-ilo)octahidrofuro[3,2-c]piridina

50 Paso 1: bencilo 3-alilo-4-oxo-piperidina-1-carboxilato

[0158]

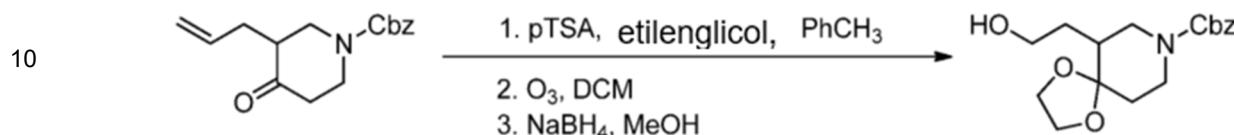


10% de acetato de etilohexanos) para proporcionar 3-alilo-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de bencilo (11,5 g, 84,1%). ESI-MS m/z calc. 273,3, encontrado 274,5 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,72 min (3 min de ejecución).

Paso 2: bencilo 6-(2-hidroxietilo)-1,4-dioxa-8-azaspiro [4,5] decano-8-carboxilato

5

[0160]

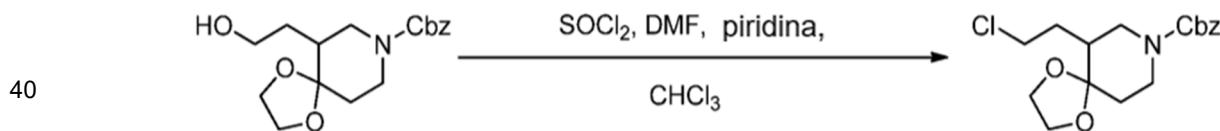


15 [0161] A una solución de bencilo 3-alilo-4-oxo-piperidina-1-carboxilato (6,0 g, 22,0 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió etilenglicol (1,4 g, 1,2 ml, 22,0 mmol) seguido de la adición de ácido 4-metilbencenosulfónico-(agua) (0,6 ml, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se equipó con una trampa Dean-Stark y se calentó a refluo durante la noche. La reacción mezcla se enfrió a t_a, se lavó con bicarbonato sódico saturado (2x), NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró a sequedad. El material bruto bencilo 6-alilo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano-8-carboxilato se utilizó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

20 [0162] Una solución de 6-alilo-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo (3,2 g, 10,0 mmol) en DCM (30 ml) se enfrió a -78 °C. Se burbujeó ozono a través de la solución durante 10 minutos hasta que persistió un color azul claro. Luego se burbujeó la solución azul con gas nitrógeno durante 10 minutos para eliminar el exceso de ozono. 25 Se añadió MeOH (30 ml) seguido de la adición de borohidruro de sodio (380 mg, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron hasta sequedad. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (30-40% acetato de etilo-hexanos) para proporcionar 6-(2-hidroxietilo)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano-8-30 carboxilato de bencilo (1,7 g, 53%). ESI-MS m/z calc. 321,4, encontrado 322,5 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,44 min (3 min de ejecución).

Paso 3: Paso 4: 10-(2-cloroetilo)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo

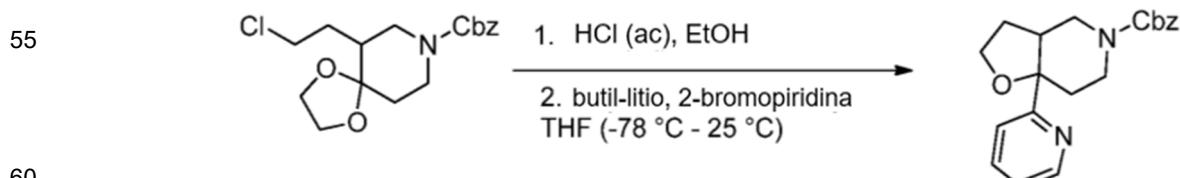
35 [0163]



45 [0164] A una solución de 10-(2-hidroxietilo)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de bencilo (320 mg, 1,0 mmol) en cloruro de tionilo (290 μl , 4,0 mmol) seguido de la adición de una gota de piridina y una gota de DMF. La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 1 h, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía en columna (10-20% de acetato de etilo-hexanos) para proporcionar 10-(2-cloroetilo)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano-8-40 carboxilato de bencilo (140 mg, 41%) como un aceite incoloro. ESI-MS m/z calc. 339,8, encontrado 340,5 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,89 min (3 min de ejecución).

50 **Paso 4: bencilo 7a-(2-piridilo)-2,3,3a, 4,6,7-hexahidrofuro[3,2-c]piridina-5-carboxilato**

[0165]



60 [0166] A una solución de bencilo 10-(2-cloroetilo)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano-8-carboxilato (68 mg, 0,2 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió HCl acuoso (1 ml de 1 M, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un vial sellado a 70°C durante 3 h. El volumen se redujo a 1/3. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró hasta sequedad para proporcionar 3-(2-cloroetilo)-4-oxo-piperidina

1-carboxilato de bencilo crudo que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

[0167] Una solución de 2-bromopiridina (49 mg, 0,31 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a -78°C y se trató con butilo-litio (10 mg, 0,16 mmol) (1 M en hexanos) gota a gota bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y se añadió gota a gota 3-(2-cloroetilo)-4-oxo-piperidina-1-carboxilato de bencilo crudo (46 mg, 0,16 mmol) en THF (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 72 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (20-30% acetato de etilo-hexanos) para proporcionar 7a-(2-piridilo)-2,3,3a,4,6,7-hexahidrofuro[3,2-c]piridina-5-carboxilato de bencilo. ESI-MS m/z calc. 338,4, encontrado 339,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,28 min (3 min de ejecución).

Paso 5: 7a-(2-piridilo)-3,3a,4,5,6,7-hexahidro-2H-furo[3,2-c]ridina

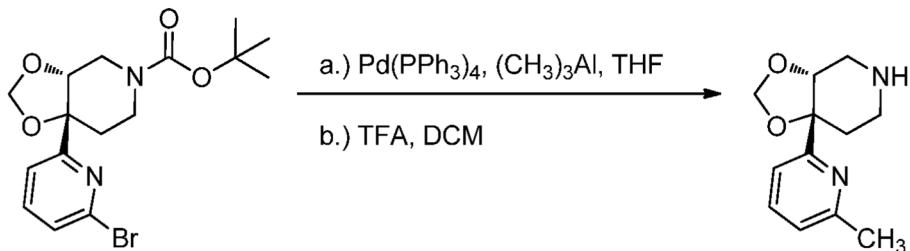
[0168]



[0169] Una solución de 7a-(2-piridilo)-2,3,3a,4,6,7-hexahidrofuro[3,2-c]piridina-5-carboxilato de bencilo (22 mg, 0,06 mmol) en MeOH (5 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla se trató con paladio al 10% sobre carbono (14 mg, 0,013 mmol). La mezcla se evacuó y se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente. El catalizador de Pd se eliminó por filtración y se lavó con MeOH. El disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando 7a-(2-piridilo)-3,3a,4,5,6,7-hexahidro-2H-furo[3,2-c]piridina en bruto que se usó directamente en el siguiente paso sin Purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 204,3, encontrado 205,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,184 min (3 min de ejecución).

(3aR,7aR)-7a-(6-metilo-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

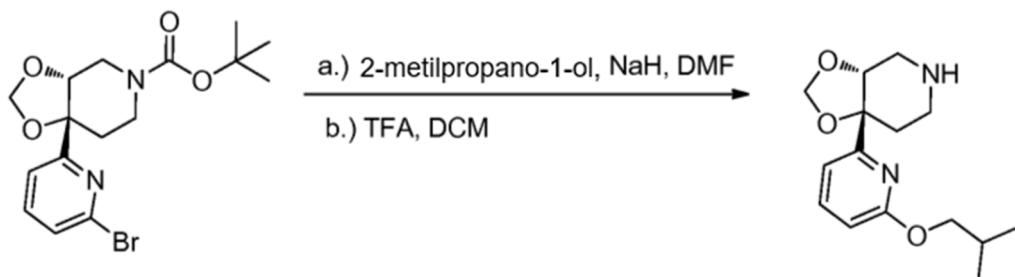
[0170]



[0171] Un matraz que contiene terc-butilo (3aR,7aR)-7a-(6-bromo-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato (84 mg, 0,22 mmol) en THF (1 ml) se trató con Pd (PPh₃)₄ (126 mg, 0,11 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y se añadió trimetilalumano (31 mg, 42 µl, 0,44 mmol). La solución se calentó a 70°C durante 16 h. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 1 ml de NaCl acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron, proporcionando el terc-butilo (3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato como un aceite amarillo que se trató con una mezcla 1:1 de TFA/DCM (1 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora y se concentró a presión reducida para proporcionar (3aR,7aR)-7a-(6-metilo-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 220,1, encontrado 221,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,228 min (3 min de ejecución).

7a-(6-isobutoxi-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

[0172]

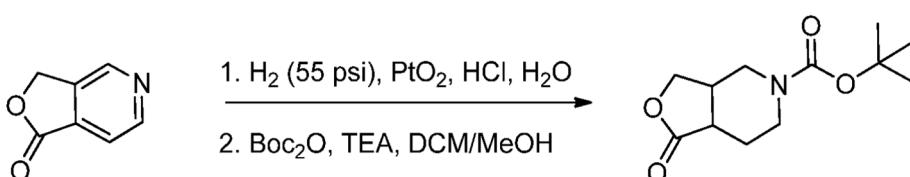


[0173] Una solución de 2-metilpropano-1-ol (240 μ l, 2,60 mmol) en DMF (1 ml) se trató con hidruro de sodio (104 mg, 2,6 mmol) (dispersión al 60% en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 minutos y terc-butilo (3aR,7aR)-7a-(6-bromo-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato (100 mg, 0,26 mmol) en DMF (0,5 mL) se añadió. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar terc-butilo (3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato como un aceite amarillo. El producto bruto se trató con 1 ml de mezcla 1:1 TFA/DCM y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 7a-(6-isobutoxi-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina como amarillo aceite (50 mg, 51%). ESI-MS m/z calc. 278,3, encontrado 279,2 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,23 min (3 min de ejecución).

(3-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)fenilo) ((*syn*)-7a-(piridina-2-il)hexahidrofuro[3,4-c]piridina-5(3H)-ilo)metanona

Paso 1: (*syn*)-terc-butilo 1-oxohexahidrofuro[3,4-c]piridina-5(3H)-carboxilato

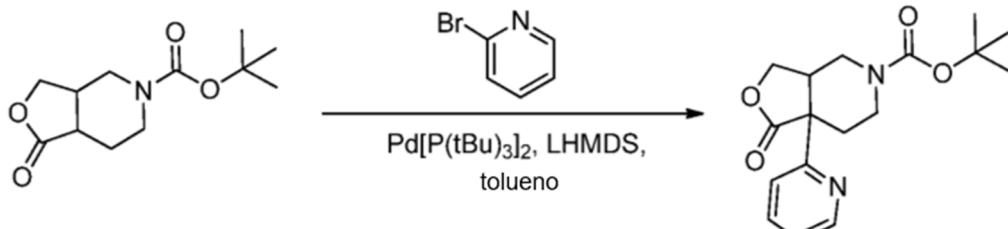
[0174]



[0175] Una solución de 3H-furo[3,4-c]piridina-1-ona (3,2 g, 23,7 mmol) en HCl (17 ml de 1 M, 17 mmol) y agua (17 ml) en un agitador Parr se trató con PtO₂ (700 mg, 3,1 mmol). La mezcla se hidrogenó a 55 psi durante la noche. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un aceite amarillo. El aceite resultante se diluyó con DCM (237 ml) y MeOH (35 ml) y se trató con TEA (8,3 ml, 59,2 mmol) seguido de anhídrido de Boc (5,7 g, 26,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación por chromatografía en columna flash (SiO_2 -24 g, 30-100% de EtOAc-hexanos) proporcionó (*syn*)-terc-butilo 1-oxohexahidrofuro[3,4-c]piridina-5(3H)-carboxilato de (3,1 g, 93%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,27 (dd, $J = 9,4, 5,6$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J = 9,5, 2,0$ Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 2,96 - 2,76 (m, 3H), 2,72-2,68 (m, 1H), 2,01 (dq, $J = 13,9, 3,6$ Hz, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 241,1, encontrado 242,5 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,34 min. (3 minutos de ejecución).

Paso 2: 1-oxo-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-3H-furo[3,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[0176]

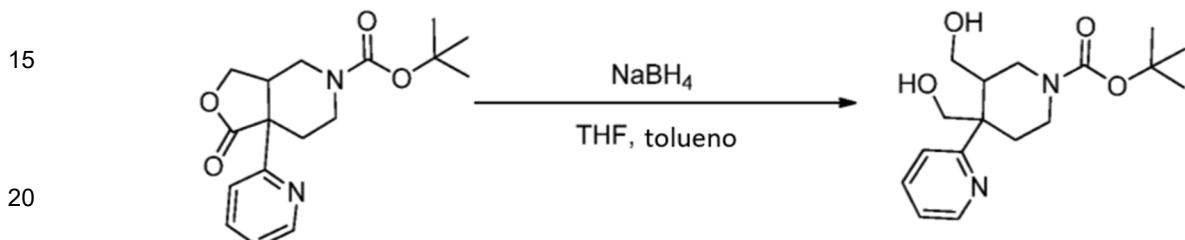


[0177] En un matraz secado al horno se añadió 1-oxo-3,3a,4,6,7,7a-hexahidrofuro[3,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,25 mmol) que se sometió a una atmósfera inerte (nitrógeno) y diluida con tolueno (300 μ l). La mezcla se trató con $\text{Pd}[\text{P}(\text{tBu})_3]^2$ (6,3 mg, 0,012 mmol) y LiHMDS (300 μ l de 1 M, 0,30 mmol), seguido de 2-bromopiridina (36 μ l, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a

temperatura ambiente, se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC de fase inversa (1-100% de ACN/H₂O) proporcionó terc-butilo 1-oxo-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-3H-furo[3,4-c]piridina-5-carboxilato de metilo (30 mg, 38%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (ddd, $J = 4,8, 1,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,73 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,25 (ddt, $J = 4,9, 2,9, 2,5$ Hz, 1H), 4,33 (dd, $J = 9,2, 6,4$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 9,2, 4,2$ Hz, 1H), 3,93 (dd, $J = 13,9, 5,4$ Hz, 1H), 3,63 - 3,49 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,26 (ddd, $J = 14,0, 5,2, 4,0$ Hz, 1H), 2,20 - 2,06 (m, 1H), 1,47 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 318,2, encontrado 319,1 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,59 min (3 min de ejecución).

10 **Paso 3: terc-butilo 3,4-bis(hidroximetilo)-4-(2-piridilo)piperidina-1-carboxilato**

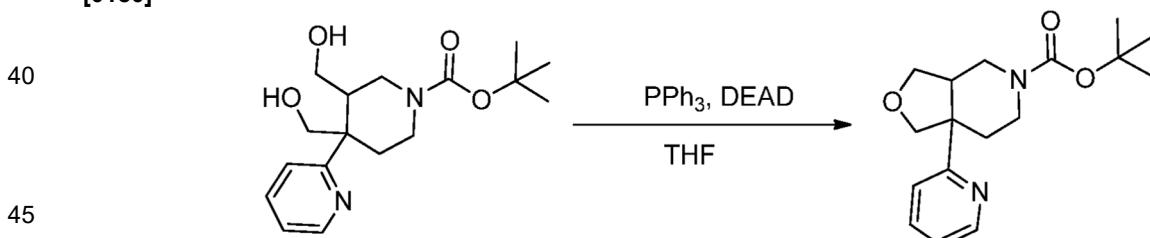
[0178]



[0179] Una solución de 1-oxo-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-3H-furo[3,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (0,56 g, 1,76 mmol) en THF (6,5 ml) y tolueno (2 ml) se trató con borohidruro de litio (153 mg, 7,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a refljo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se diluyó con DCM y acetato de etilo. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y 1 M HCl y el pH se ajustó a 8 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con DCM (3x) y los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna flash (SiO_2 -24 g, 40-100% acetato de etilo-DCM) proporcionó 3,4-bis(hidroximetilo)-4-(2-piridilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 70,5%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,52 (dd, $J = 4,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,83 - 7,67 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,22 (ddd, $J = 7,5, 4,9, 0,9$ Hz, 1H), 4,29 - 2,73 (m, 10H), 2,28 (s, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,73 (ddd, $J = 14,0, 4,7, 3,5$ Hz, 1H), 1,49 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 322,2, encontrado 323,5 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,02 min (3 min de ejecución).

35 **Paso 4: 7a-(2-piridilo)-1,3,3a,4,6,7-hexahidrofuro[3,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo**

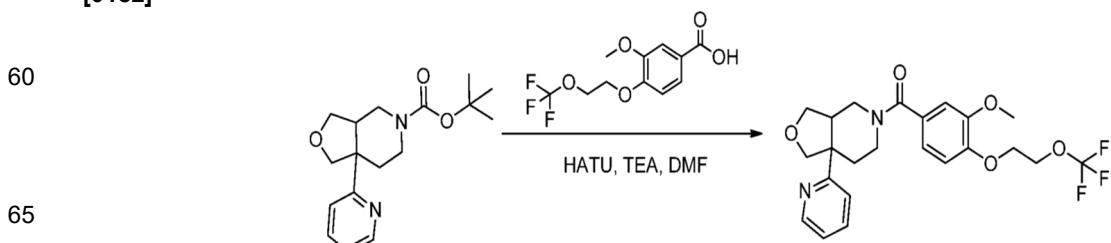
[0180]



[0181] Una solución de 3,4-bis(hidroximetilo)-4-(2-piridilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,24 mmol) y trifenilfosfina (391 mg, 1,49 mmol) en THF (12,4 ml) se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea en columna (SiO_2 -4 g, EtOAc-hexanos al 30-100%) proporcionó 7a-(2-piridilo)-1,3,3a,4,6,7-hexahidrofuro[3,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (354 mg, 93,7%). ESI-MS m/z calc. 304,2, encontrado 305,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,2 min (3 min de ejecución).

55 **Paso 5: (3-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)fenilo) (7a-(piridina-2-il)hexahidrofuro[3,4-c]piridina-5(3H)-ilo)metanona**

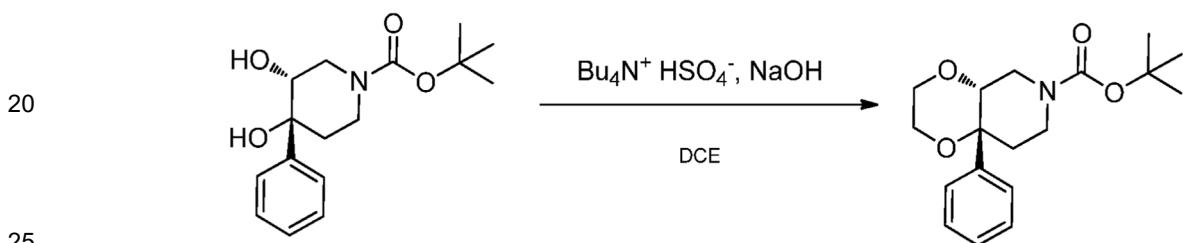
[0182]



[0183] Una solución de 7a-(2-piridilo)-1,3,3a,4,6,7-hexahidrofuro[3,4-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (52 mg, 0,17 mmol) en DCM (0,5 ml) se trató con cloruro de hidrógeno (500 μ l de 4 M, 2,00 mmol) en dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se diluyó con DMF (0,7 ml) y se trató con HATU (78 mg, 0,21 mmol) y ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico (48 mg, 0,17 mmol). La mezcla se trató con trietilamina (95 μ l, 0,68 mmol) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (agua, HCl-modificador, 1-100% de ACN/H₂O, 30 min) para proporcionar (3-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)fenilo) (7a-(piridina-2-il)hexahidrofuro[3,4-c]piridina-5(3H)-ilo)metanona (sal de HCl) (25 mg, 29%) ¹H RMN (400 MHz, C₆D₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,21 - 7,04 (m, 3H), 6,78 - 6,65 (m, J = 7,7 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,15 - 3,91 (m, 4H), 3,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 4H), 3,68 - 3,58 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,18 - 2,95 (m, 2H), 2,27 - 1,98 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 466,17157, encontrado 467,2 (M+1) MS m/z calc. 466,2, encontrado 467,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,964 min (3 min de ejecución).

(4aS, 8aS)-8a-fenilo-2,3,4a,5,7,8-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridina-6-carboxilato de terc-butilo

[0184]

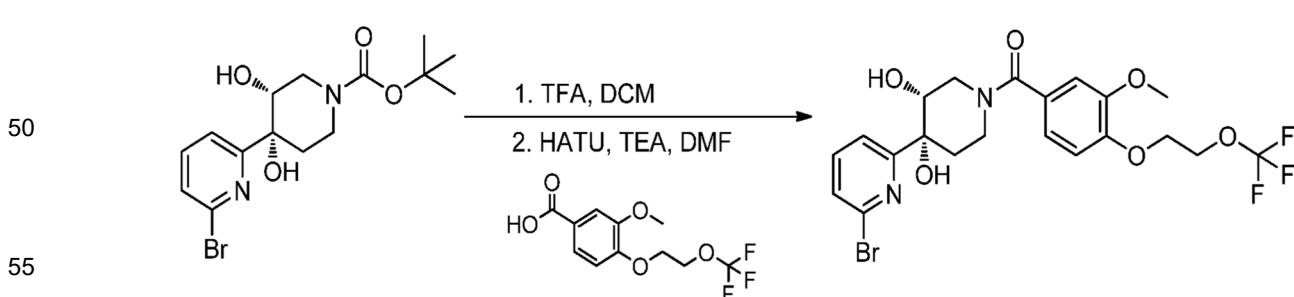


[0185] Una solución de (3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-phenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,68 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (66 mg, 0,19 mmol) en dicloroetano (5 ml) se trató con NaOH (5 ml de 50 % p/p en agua). La mezcla de reacción se agitó a 35°C durante la noche y se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los combinados orgánicos se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna flash (SiO₂-12 g, 0-100% acetato de etilo-hexanos) proporcionó (4aS, 8aS)-8a-fenilo-2,3,4a,5,7,8-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridina-6-carboxilato de terc-butilo (86 mg, 40%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55-7,27 (m, 5H), 4,34 (s, 1H), 4,01 (ddd, J = 11,9, 9,4, 4,2 Hz, 1H), 3,95 - 3,80 (m, 2H), 3,74 - 3,61 (m, 2H), 3,46 (dt, J = 11,8, 3,3 Hz, 1H), 3,37 - 3,23 (m, 2H), 2,12 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 1,77 - 1,62 (m, 1H), 1,48 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 319,2, encontrado 320,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,83 min (3 min de ejecución).

[(3aR,7aR)-2,2-dimetilo-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona

Paso 1: **[(3R,4R)-4-(6-bromo-2-piridilo)-3,4-dihidroxi-1-piperidilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona**

[0186]



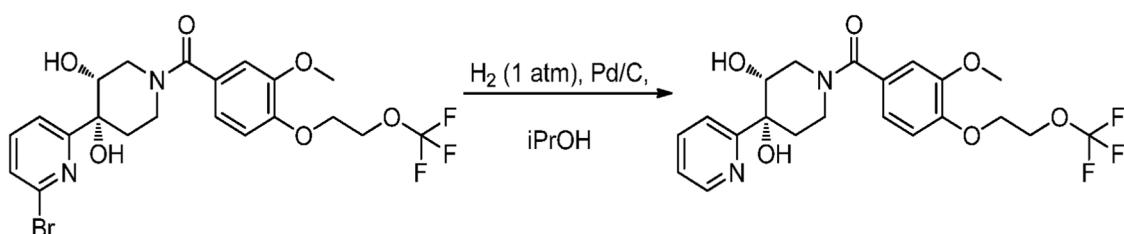
[0187] Paso 1: A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió terc-butilo (3R,4R)-4-(6-bromo-2-piridilo)-3,4-dihidroxipiperidina-1-carboxilato (1,0 g, 2,7 mmol) y DCM (9 ml) seguido de TFA (3 ml, 39 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se usó en el siguiente paso sin purificación.

[0188] Paso 2: A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico (976 mg, 3,48 mmol), HATU (1,0 g, 2,7 mmol), DMF (10 ml) y trietilamina (1,9 ml, 13,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos. La amina del Paso 1: se disolvió en DMF (3 ml) y se añadió a la mezcla de reacción gota a gota. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con NaCl acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (3x), y las capas orgánicas

combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice 0%-75% acetato de etilo en DCM para proporcionar [(3R,4R)-4-(6-bromo-2-piridilo)-3,4-dihidroxi-1-piperidilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona (1,4 g, 97%) como un aceite amarillo espeso. ESI-MS m/z calc. 534,1, encontrado 535,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,78 min (3 min de ejecución).

Paso 2: [(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(2-piridilo)-1-piperidilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona

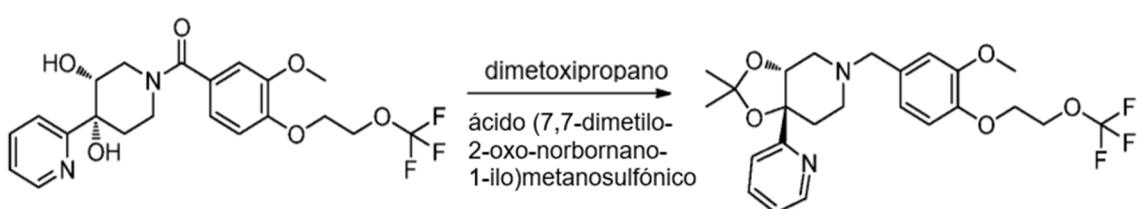
[0189]



[0190] A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió Pd/C húmedo (1,4 g, 1,3 mmol) e isopropanol (10 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y se trató con una solución de [(3R,4R)-4-(6-bromo-2-piridilo)-3,4-dihidroxi-1-piperidilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona (1,4 g, 2,6 mmol) en isopropanol (10 ml). La mezcla se evacuó y se colocó bajo hidrógeno (1 atm, globo). La mezcla de reacción se dejó agitar a 45°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM e isopropanol. El disolvente se eliminó y el producto se aisló como una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,53 (ddd, J = 4,9, 1,7, 1,0 Hz, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,78 (dt, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 7,3, 4,9, 1,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 2H), 4,55 (d, J = 46,0Hz, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 4,29 (q, J = 4,1 Hz, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (d, J = 25,1 Hz, 1H), 3,47 (dd, J = 22,6, 21,0 Hz, 1H), 3,27 - 3,03 (m, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,64 (t, J = 50,8 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 456,4, encontrado 457,5 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,32 min (3 min de ejecución).

Paso 3: [(3aR,7aR)-2,2-dimetilo-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona

[0191]

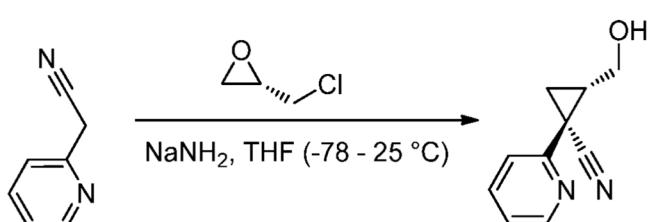


[0192] A un vial se le añadió [(3R,4R)-3,4-dihidroxi-4-(2-piridilo)-1-piperidilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona (45 mg, 0,10 mmol) y diclorometano (1 ml). Se añadió ácido [(1R, 4S)-7,7-dimetilo-2-oxo-norbornano-1-il]metanosulfónico (2,3 mg, 0,01 mmol) seguido de 2,2-dimetoxipropeno (36 µL, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 45°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC (1% -99%) ACN: H₂O sin modificador para proporcionar [(3aR,7aR)-2,2-dimetilo-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona (4,2 mg, 8,6%) como un sólido blanco ESI-MS m/z calc. 496,2, encontrado 497,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,19 min (3 min de ejecución).

(1S, 6R)-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano

Paso 1: (1R, 2S)-2-(hidroximetilo)-1-(2-piridilo)ciclopropanocarbonitrilo

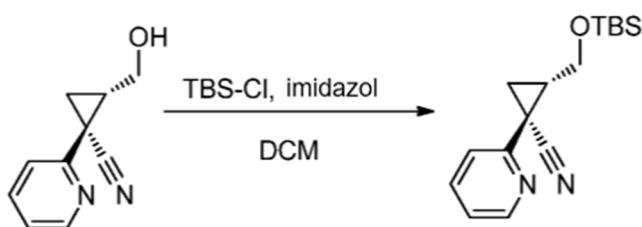
[0193]



[0194] A una suspensión de amida de sodio (8,6 g, 199,3 mmol) en THF anhídrico (225 ml) bajo nitrógeno a -25°C (temperatura externa) se añadió gota a gota una solución de 2-(2-piridilo) acetonitrilo (10,7 g, 90,6 mmol) en THF anhídrico (50 ml) durante 15 min. Se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió una solución de (2S)-2-(clorometilo) oxirano (21 ml, 272 mmol) en THF anhídrico (20 ml) a -25°C en una porción. La mezcla de reacción resultante se calentó a 35°C durante 16 h y luego a 50°C durante 20 h. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso acuoso saturado (100 ml), se diluyó con NaCl acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (250 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (330 g de sílice, acetato de etilo al 10-30% en DCM, 60 min) proporcionó (1R, 2S)-2-(hidroximetilo)-1-(2-piridilo)ciclopropanocarbonitrilo (5,4 g, 34%) como un sólido amarillo anaranjado. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,51 (ddd, J = 4,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 5,03 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,84 (dt, J = 11,9, 5,0 Hz, 1H), 3,49 (ddd, J = 11,9, 8,4, 5,5 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 7,5, 5,1 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 8,9, 4,6 Hz, 1H), 1,66 (dd, J = 7,5, 4,7 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 174,1, encontrado 175,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,39 min (3 min de ejecución).

15 Paso 2: (1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropanocarbonitrilo

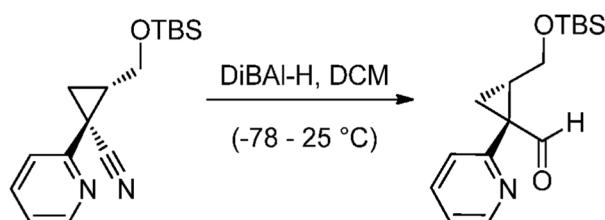
[0195]



[0196] A una solución de (1R, 2S)-2-(hidroximetilo)-1-(2-piridilo)ciclopropanocarbonitrilo (5,4 g, 31,3 mmol) e imidazol (4,3 g, 62,5 mmol) en DCM anhídrico (65 ml) a 0°C se añadió terc-butilo-cloro-dimetilo-silano (4,9 g, 32 mmol) en porciones durante 5 min. El baño de enfriamiento se retiró y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (330 g de sílice, acetato de etilo al 0-10% en hexano, 35 min) proporcionó (1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropanocarbonitrilo (8,2 g, 91%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 6,8, 4,9 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 11,6, 4,6 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 11,6, 8,5 Hz, 1H), 2,12 (qd, J = 8,5, 4,6 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 8,9, 4,7 Hz, 1H), 1,68 (dd, J = 7,4, 4,7 Hz, 1H), 0,80 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,02 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 288,2, encontrado 289,5 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 2,0 min (3 min de ejecución).

Paso 3: (1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropanocarbaldehído

[0197]



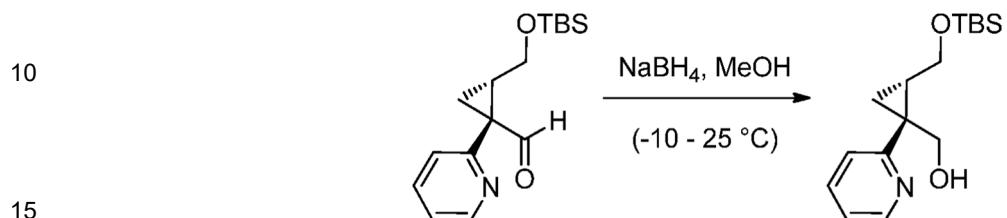
[0198] Una solución de (1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropanocarbonitrilo (6,2 g, 21 mmol) en DCM anhídrico (62 ml) a -78°C bajo nitrógeno se añadió gota a gota a una solución de DIBAL-H (1M en tolueno) (32 ml de 1 M, 32 mmol) durante 10 minutos. La agitación continuó a -78°C durante 1 h, seguido de 1,5 h a temperatura ambiente. Despues de enfriar a -78°C, la mezcla de reacción se inactivó con isopropanol (62 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (300 ml) y solución de sal saturada acuosa de Rochelle al 50% (100 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución de sal de Rochelles saturada acuosa al 50% (2 x 100 ml). Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con DCM (150 ml). Todas las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (330 g de sílice, 0-20% de MeOH en DCM, 40 min) proporcionó (1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropanocarbaldehído (2,7 g, 44%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,75 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 4,8, 0,8 Hz, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,04 (dd, J = 11,5, 5,7 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 11,5, 9,0 Hz, 1H), 2,28 (qt, J = 40,3, 20,1

Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 7,4, 4,4 Hz, 1H), 1,78 (dd, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 0,87 - 0,71 (s, 9H), -0,00 (d, J = 1,8 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 291,2, encontrado 292,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,34 min (3 min de ejecución).

Paso 4: [(1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropilo]metanol

5

[0199]

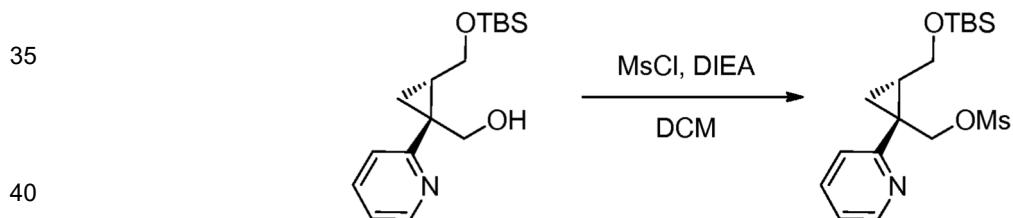


20 [0200] A una solución de (1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropanocarbaldehído (3,6 g, 12,4 mmol) en MeOH anhídrico (100 ml) a -10°C bajo nitrógeno se añadió NaBH₄ (470 mg, 12,4 mmol) en porciones durante 5 min. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 45 minutos, y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición de agua (5 ml). Se añadieron acetato de etilo (250 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar [(1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropilo]metanol (3,6 g, 99%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,42-8,32 (m, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 a 7,3 (m, 1H), 4,42 - 4,37 (m, 1H), 3,97 - 3,92 (m, 1H), 3,88 - 3,68 (m, 3H), 1,75 - 1,56 (m, 1H), 1,30 (dd, J = 8,7, 3,8 Hz, 1H), 0,85 (dd, J = 6,2, 3,9 Hz, 1H), 0,80 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,02 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 293,2, encontrado 294,5 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,16 min (3 min de ejecución).

25 **Paso 5: [(1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropilo] metilo metanosulfonato**

30

[0201]

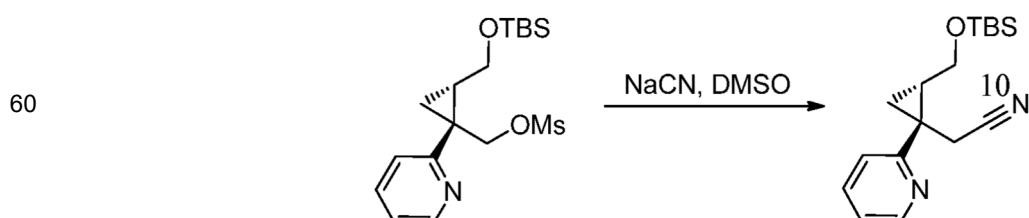


45 [0202] [(1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropilo]metanol (1,5 g, 5,2 mmol) se disolvió en DCM (24 ml), se enfrió a -10 °C, luego se trató con DIEA (1,1 ml, 6,3 mmol) y gota a gota con MsCl (450 µl, 5,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1,5 h, luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (80 g de sílice, 0-50% acetato de etilo/hexano) para proporcionar [(1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropilo] metilo metanosulfonato (1,6 g, 84%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,48 (ddd, J = 4,8, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,74 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 7,5, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 11,6, 6,1 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 11,5, 7,3 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,84 (dt, J = 13,7, 6,7 Hz, 1H), 1,52 (dd, J = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 1,18 (dd, J = 6,6, 4,4 Hz, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

50 **Paso 6: 2-[(1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropilo] acetonitrilo**

[0203]

55

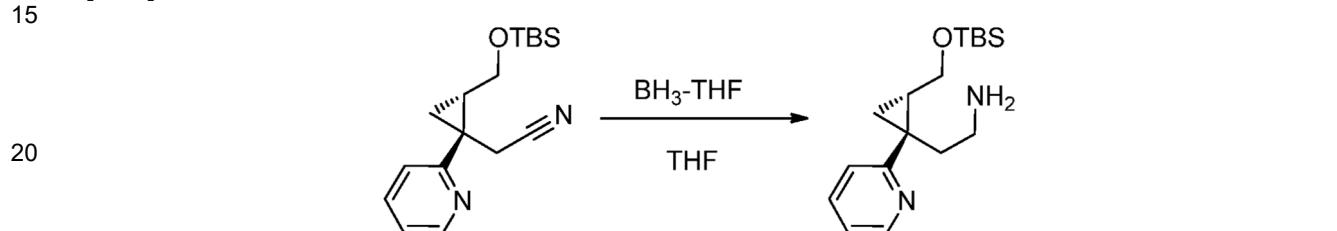


[0204] Una mezcla de [(1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropilo] metilo metanosulfonato

(870 mg, 2,34 mmol) y NaCN (126 mg, 2,58 mmol) en DMSO anhídrico (8,7 ml) en atmósfera de nitrógeno se agitó a temperatura ambiente durante la noche durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio al 50% (100 ml), agua (100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml). La orgánica capa se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (120 g de sílice, 10-50% acetato de etilo/hexano) proporcionó 2-[(1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropilo] acetonitrilo (518 mg, 73,1%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,44 (dd, J = 4,8, 0,9 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 11,6, 7,8 Hz, 1H), 3,14 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 1,66 (dt, J = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 1,36 (dd, J = 9,2, 4,6 Hz, 1H), 0,99 (dd, J = 6,6, 4,6 Hz, 1H), 0,55 (s, 9H), -0,00 (s, 3H), -0,02 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 302,2, encontrado 303,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,52 min (3 min de ejecución).

Paso 7: 2-[(1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropilo] etanamina

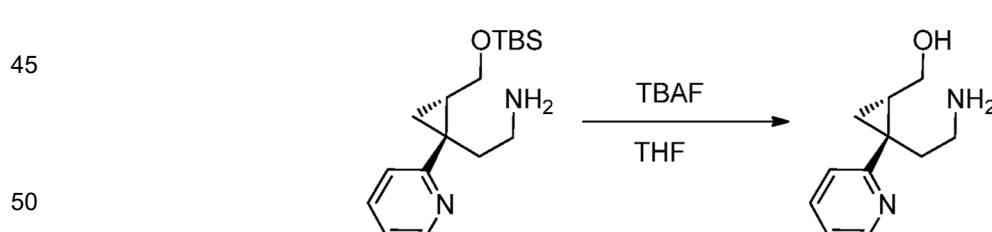
[0205]



[0206] A una solución de 2-[(1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropilo] acetonitrilo (250 mg, 0,83 mmol) en THF anhídrico (7,5 ml) a 0°C bajo N₂ se añadió nitrógeno a una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (2,5 ml de 1 M, 2,5 mmol) en THF gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se calentó a refluro durante 2 h. Despues de enfriar a 0°C, se añadió MeOH (0,75 ml) con cuidado, y la mezcla se calentó nuevamente a refluro durante 1 h. Despues de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se redissolvió en DCM (50 ml), se lavó con agua (30 ml), NaCl acuoso saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación usando cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice, 0-20% de MeOH en DCM con 2% de trietilamina, 30 min) proporcionó 2-[(1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropilo] etanamina (124 mg, 49%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,47 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 1H), 4,07 - 3,85 (m, 1H), 3,63 - 3,55 (m, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,87 - 2,75 (m, 3H), 2,40 - 2,16 (m, 1H), 2,16 - 1,95 (m, 1H), 1,64 - 1,55 (m, 1H), 1,32 - 1,26 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,81 - 0,73 (m, 1H), 0,06 (s, 3H), 0,03 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 306,2, encontrado 307,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,04 min (3 min de ejecución).

Paso 8: [(1S, 2R)-2-(2-aminoetilo)-2-(2-piridilo)ciclopropilo]metanol

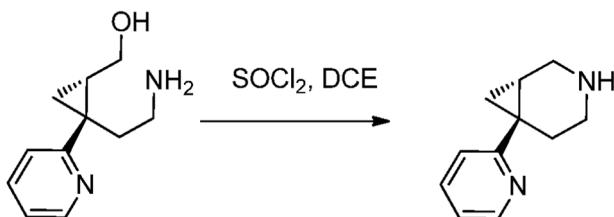
[0207]



[0208] A una solución de 2-[(1R, 2S)-2-[[terc-butilo(dimetilo)sililo]oximetilo]-1-(2-piridilo)ciclopropilo] etanamina (124 mg, 0,40 mmol) en THF anhídrico (2,5 ml) bajo N₂ se añadió una solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio (0,4 ml de 1 M, 0,40 mmol) en THF gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio adicional (50 µl de 1 M, 0,05 mmol) en THF, y la mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice (24 g de sílice, 0-20% de MeOH en DCM con 2,5% de trietilamina, 20 min). Despues de la concentración de las fracciones del producto, el residuo se coconcentró a presión reducida con acetonitrilo (3 x 10 ml) para eliminar trazas de trietilamina para proporcionar [(1S, 2R)-2-(2-aminoetilo)-2-(2-piridilo)ciclopropilo]metanol (54 mg, 69%). ESI-MS m/z calc. 192,1, encontrado 193,5 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,26 min (3 min de ejecución).

00264 Paso 9: (1S, 6R)-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano

[0209]

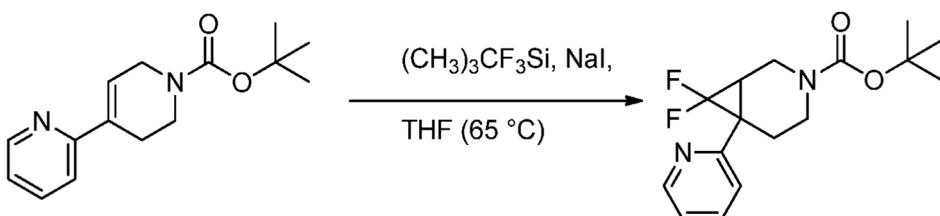


10 [0210] A una suspensión de [(1S, 2R)-2-(2-aminoetilo)-2-(2-piridilo)ciclopropilo]metanol (54 mg, 0,28 mmol) en DCE anhídrico (2,5 ml) bajo nitrógeno a 0°C se añadió SOCl_2 (25 μL , 0,34 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de enfriar a 0°C, SOCl_2 adicional (102 μL , 1,40 mmol). La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en agua (20 ml) y se ajustó a pH básico con NaOH acuoso 3,75 M. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron para proporcionar (1S, 6R)-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano crudo (42 mg, 86%). ESI-MS m/z calc. 174,2, encontrado 175,1 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,368 min (3 min de ejecución).

15

7,7-difluoro-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo

20 [0211]



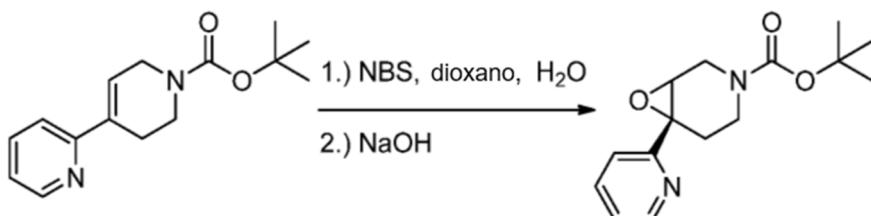
30 [0212] A un vial de 4 ml cargado con una barra de agitación magnética se le añadió 4-(2-piridilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (235 mg, 0,90 mmol), yoduro de sodio (45 mg, 0,30 mmol) y THF anhídrico (1,5 mL) en atmósfera de nitrógeno. A esto se le añadió trimetilo-(trifluorometilo)silano (470 μl , 3,2 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 65°C durante 17 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (columna de 24 g) usando un gradiente de AcOEt (0 a 60% durante 25 minutos) en hexanos para proporcionar 7,7-difluoro-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (64 mg, 22,4%) como un aceite viscoso marrón. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,68 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 7,5, 4,9, 1,0 Hz, 1H), 3,91 (br s, 1H), 3,80 (br s, 1H), 3,70- 3,40 (br m, 1H), 3,25-3,00 (br m, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,34 (br s, 1H), 2,21 - 2,05 (m, 1H), 1,47 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 310,1, encontrado 311,0 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,02 min (3 min de ejecución).

35

(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-carboxilato de terc-butilo (racémico)

Paso 1: 6-(2-piridilo)-7-oxa-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo

45 [0213]



55 [0214] Una solución de 4-(2-piridilo)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (15,1 g, 58,1 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (150 ml) se trató con N-bromosuccinimida (15,5 g, 87,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (116 ml de 1 M, 116 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos adicionales. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite naranja resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice: columna de gel de sílice de 220 gramos, gradiente de 0-40% de acetato de etilo/hexano; el producto se eluyó al 20% para proporcionar 6-(2-piridilo)-7-oxa-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (11,5 g, 72%) como un aceite amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,70 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 3,90 (dt, J = 24,8, 14,3 Hz, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,30 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,47 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 276,1, encontrado 277,3 ($\text{M}+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,96 min (3 min de ejecución).

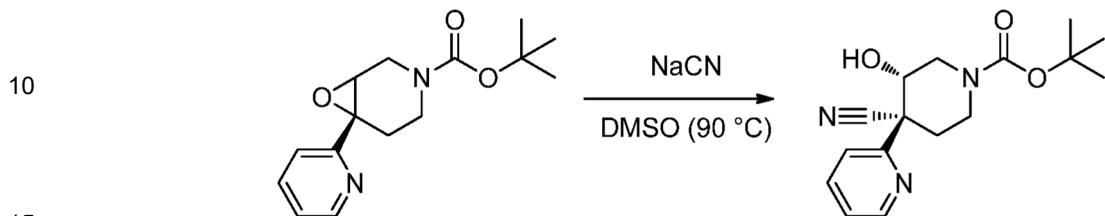
60

65

ejecución).

Paso 2: proporcionar 4-ciano-3-hidroxi-4-(2-piridilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

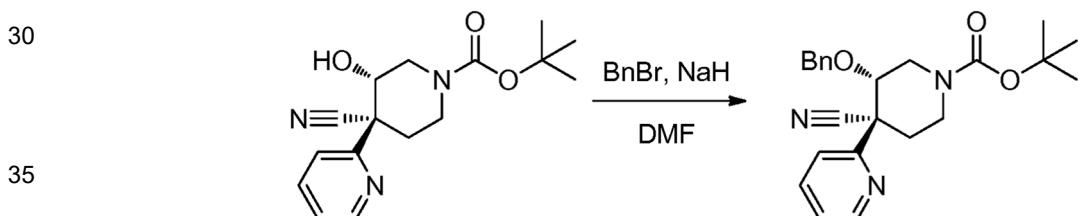
5 [0215]



[0216] A una solución de 6-(2-piridilo)-7-oxa-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-carboxilato de terc-butilo (14,4 g, 52,2 mmol) en DMSO (216 mL) se añadió cianuro de potasio (10,2 g, 157 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 24 h, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x), NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación por cromatografía instantánea en columna (SiO₂-80 g, 0-100% acetato de etilo-hexanos) proporcionó 4-ciano-3-hidroxi-4-(2-piridilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 22 %) ESI-MS m/z calc. 303,2, encontrado 304,1 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,48 min (3 min de ejecución).

25 **Paso 3: (3R,4R)-3-benciloxi-4-ciano-4-(2-piridilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

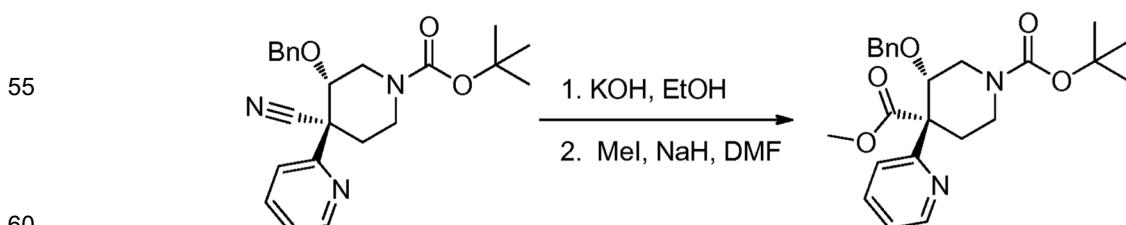
[0217]



[0218] A una solución de 4-ciano-3-hidroxi-4-(2-piridilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, 7,1 mmol) en DMF (20 ml) se añadió hidruro de sodio (340 mg, 8,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se trató con bromuro de bencilo (1,0 ml, 8,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x), NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (0-20% acetato de etilo-hexanos) para proporcionar (3R,4R)-3-benciloxi-4-ciano-4-(2-piridilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,6 g, 93%). ESI-MS m/z calc. 393,5, encontrado 394,5 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 2,14 min (3 min de ejecución).

Paso 4: O1-terc-butilo O4-metilo(3R, 4S)-3-benciloxi-4-(2-piridilo)piperidina-1,4-dicarboxilato

50 [0219]

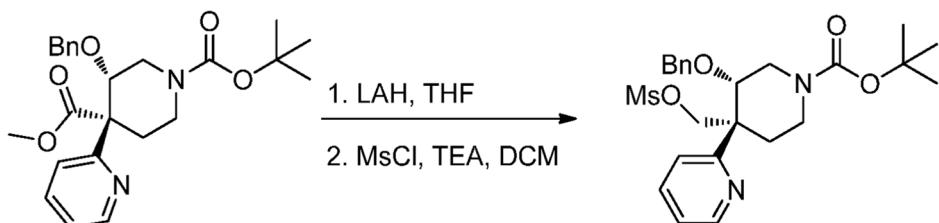


[0220] A una solución de 3-benciloxi-4-ciano-4-(2-piridilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,4 g, 6,1 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió KOH (20 ml de 50% p/p en agua). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 25 h y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El producto bruto ácido 3-benciloxi-1-terc-butoxicarbonilo-4-(2-piridilo)piperidina-4-carboxílico (2,4 g, 5,8 mmol) se disolvió en DMF

(30 ml) y se trató con hidruro de sodio (349 mg, 8,7 mmol) (60% de dispersión en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se trató con yodometano (543 µl, 8,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x), NaCl acuoso saturado, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc-Hex al 0-20%) para proporcionar O1-terc-butilo O4-metilo (3R, 4S)-3-benciloxi-4-(2-piridilo)piperidina-1,4-dicarboxilato (1,1 g, 44%). ESI-MS m/z calc. 426,5, encontrado 427,5 ($M+1^+$); Tiempo de retención: 2,13 min (3 min de ejecución).

10 **Paso 5: (3R,4R)-3-benciloxi-4-(metilsulfoniloximetilo)-4-(2-piridilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

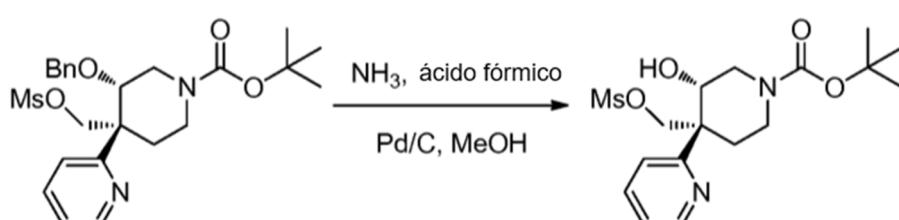
[0221]



[0222] Paso 1: A una solución de reflujo de O1-terc-butilo O4-metilo (3R, 4S)-3-benciloxi-4-(2-piridilo)piperidina-1,4-dicarboxilato (1,1 g, 2,6 mmol) en THF (30 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (1,5 ml de 2 M en THF, 3,1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 minuto y se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se inactivó secuencialmente con agua (5 gotas), NaOH acuoso al 15% (5 gotas) y agua (15 gotas). El precipitado blanco resultante se eliminó por filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. El material bruto se usó directamente en el siguiente paso con nuestra purificación adicional. A una solución de terc-butilo-4-3-benciloxi-(hidroximetilo)-4-(2-piridilo)piperidina-1-carboxilato de metilo (200 mg, 0,50 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (210 µL, 1,51 mmol) seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (58 µL, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a tasa durante 5 min, se diluyó con DCM, se lavó con agua (3x), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar terc-butilo (3R,4R)-3-benciloxi-4-(metilsulfoniloximetilo)-4-(2-piridilo)piperidina-1-carboxilato (210 mg, 88%). ESI-MS m/z calc. 386,5, encontrado 387,5 ($M+1^+$); Tiempo de retención: 1,34 min (3 min de ejecución).

35 **Paso 6: (3R,4R)-3-hidroxi-4-(metilsulfoniloximetilo)-4-(2-piridilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo**

[0223]

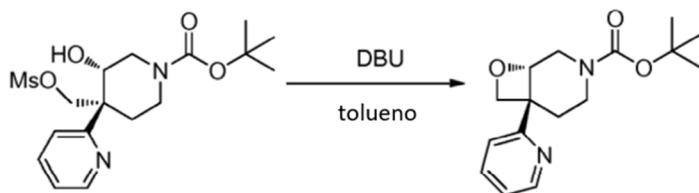


50 [0224] A una solución de 3-benciloxi-4-(metilsulfoniloximetilo)-4-(2-piridilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,42 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió formiato de amonio (530 mg, 8,4 mmol) y Pd/C al 10% (92 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 minutos. El catalizador se eliminó por filtración a través de celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (3R,4R)-3-hidroxi-4-(metilsulfoniloximetilo)-4-(2-piridilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (105 mg, 65%) ESI-MS m/z calc. 386,5, encontrado 387,5 ($M+1^+$); Tiempo de retención: 1,34 min (3 min de ejecución).

55 **Paso 7: (1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4.2.0]octano-3-carboxilato de terc-butilo**

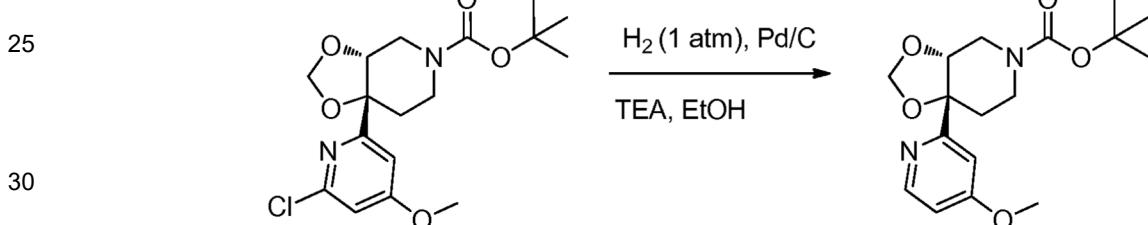
60 [0225]

5



- 10 [0226] A una solución de (3R,4R)-3-hidroxi-4-(metilsulfoniloximetilo)-4-(2-piridilo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,26 mmol) en tolueno (6 ml) se añadió DBU (46 μ L, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4.2.0]octano-3-carboxilato de terc-butilo (42 mg, 56%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (ddd, J = 4,9, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 7,5, 4,9, 0,8 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,39 - 5,23 (m, 1H), 4,99 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,18 - 3,78 (m, 3H), 3,47 (ddd, J = 22,2, 15,4, 1,9 Hz, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 2H), 1,48 (t, J = 10,4 Hz, 10H). ESI-MS m/z calc. 290,2, encontrado 291,5 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,17 min. (3 minutos de ejecución).
- 15
- 20 (3aR,7aR)-7a-(4-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo

[0227]

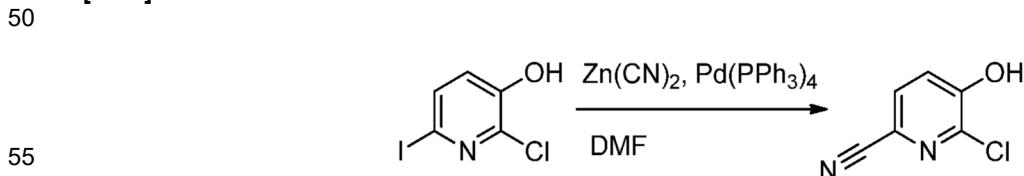


- 35 [0228] En un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un septo, (3aR,7aR)-7a-(6-cloro-4-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato de terc-butilo (1,09 g, 2,94 mmol) y trietilamina (410 μ L, 2,94 mmol) se disolvieron en etanol (20 ml). Se añadió paladio (156 mg, 0,15 mmol) (10% sobre carbono), y la mezcla se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno gaseoso. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo atmósfera de hidrógeno (globo) durante 5 h. La suspensión se desgasificó burbujeando nitrógeno. El catalizador se eliminó por filtración a través de una almohadilla de celite. El sólido se lavó a fondo con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto bruto. Purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando un gradiente de AcOEt (0-100% durante 20 min). proporcionado terc-butilo (3aR,7aR)-7a-(4-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carboxilato (907 mg, 91,7%) como un aceite incoloro que comenzó a cristalizar al reposar. ESI-MS m/z calc. 336,2, encontrado 337,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,64 min (3 min de ejecución).
- 40

45 Ácido 6-etoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi] piridina-2-carboxílico

Paso 1: 6-cloro-5-hidroxi-piridina-2-carbonitrilo

[0229]

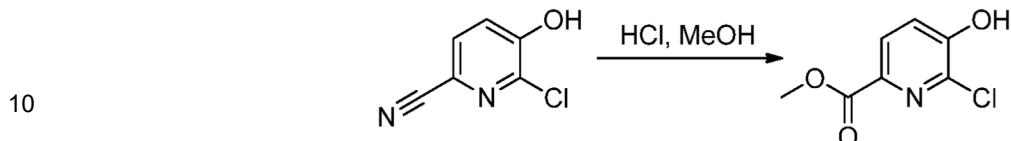


- 60 [0230] 2-cloro-6-yodo-piridina-3-ol (2,0 g, 7,8 mmol) se disolvió en DMF (15 ml) y se añadió dicianozinc (0,7 g, 5,9 mmol). Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción antes y después de la adición de trifenilfosfina paladio (0) (0,6 g, 0,55 mmol). El recipiente de reacción se selló bajo nitrógeno y se calentó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 30 min. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El aceite restante se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml) seguido de NaCl acuoso saturado (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido cristalino. Purificación por cromatografía en columna de gel de sílice: columna de gel de sílice de 40 gramos, gradiente de acetato de etilo/hexano al 0-50% durante 20 min; proporcionó 6-cloro-5-hidroxi-piridina-2-carbonitrilo (0,8 g, 63%) como un sólido cristalino amarillo-blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,59 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H). ESI-MS m/z
- 65

calc. 154,0, encontrado 155,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,72 min (3 min de ejecución).

Paso 2: 6-cloro-5-hidroxi-piridina-2-carboxilato de metilo

5 [0231]

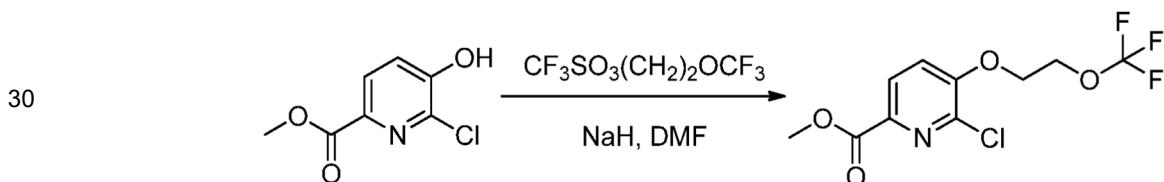


15 [0232] 6-cloro-5-hidroxi-piridina-2-carbonitrilo (7,1 g, 45,8 mmol) se disolvió en metanol (25 ml), y se añadió una solución de HCl (100 ml de 4 M, 400,0 mmol) en dioxano. La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite precalentado a 80°C durante 36 h. Se añadieron secuencialmente metanol adicional y HCl/dioxano para ayudar a progresar la reacción. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener un sólido amarillo que se filtró a través de un tapón de gel de sílice. El filtrado se concentró y se disolvió en 1,4-dioxano (50 ml) a 65 °C. Se añadió hexano caliente (75 ml) a la solución, y la suspensión resultante se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. Los sólidos cristalinos se recogieron por filtración al vacío, enjuagando con hexano. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,98 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 187,0, encontrado 188,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,36 min (3 min de ejecución).

20

Paso 3: 6-cloro-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxilato de metilo

25 [0233]



35 [0234] Una solución de 6-cloro-5-hidroxi-piridina-2-carboxilato de metilo (2,5 g, 13,3 mmol) en DMF (15 ml) se trató lentamente con hidruro de sodio (0,5 g, 12,6 mmol) (60% en peso de dispersión en aceite mineral) en porciones. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos y se enfrió a -10°C antes de la adición lenta y gota a gota de trifluorometanosulfonato de 2-(trifluorometoxi)etilo puro (4,5 g, 17,3 mmol) durante 5 minutos. Se observó una exotermia durante la adición. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo restante se resuspendió en agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido restante se agitó brevemente en DCM (50 ml), y los sólidos blancos restantes se eliminaron por filtración al vacío. El filtrado se concentró nuevamente a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice: columna de gel de sílice de 80 gramos, gradiente de 0-40% de acetato de etilo/hexano durante 30 minutos; producto eluido al 30%. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para proporcionar 6-cloro-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxilato de metilo (2,9 g, 74%) como un sólido cristalino marrón claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,45 - 4,38 (m, 2H), 4,36 (dd, $J = 5,8, 3,4$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 299,0, encontrado 300,4 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,47 min (3 min de ejecución).

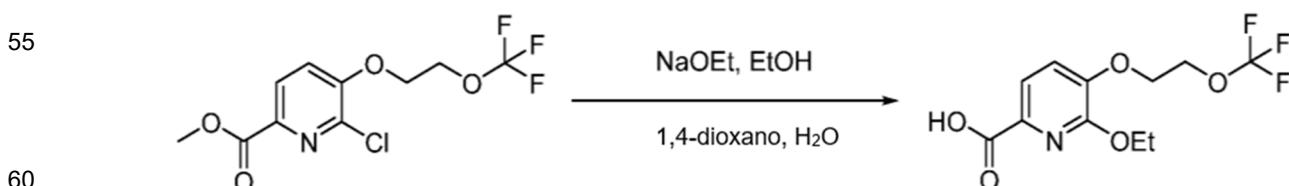
40

45

50

Paso 4: Ácido 6-etoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico

[0235]



60 [0236] Una solución de 6-cloro-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxilato de metilo (250 mg, 0,83 mmol) en 1,4-dioxano se trató con etanolato de sodio (2,0 ml de 21% p/v, 6,2 mmol) y agua (50 μ l, 2,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa activada por UV: gradiente de acetonitrilo/agua al 10-99%

65

durante 15 minutos para proporcionar ácido 6-etoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico (18 mg, 7,3%) como un sólido espumoso de color marrón claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,47 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,36 (dt, $J = 15,8, 4,1$ Hz, 4H), 1,49 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 295,1, encontrado 296,4 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,38 min (3 min de ejecución).

5

[0237] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente.

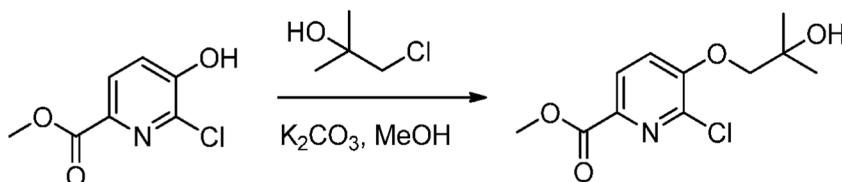
Producto	Precursor
ácido 6-etoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	6-cloro-5-hidroxi-piridina-2-carboxilato de metilo
ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	6-cloro-5-hidroxi-piridina-2-carboxilato de metilo

15 Ácido 5-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-6-metoxi-piridina-2-carboxílico

Paso 1: metilo 6-cloro-5-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi) piridina-2-carboxilato

[0238]

20



25

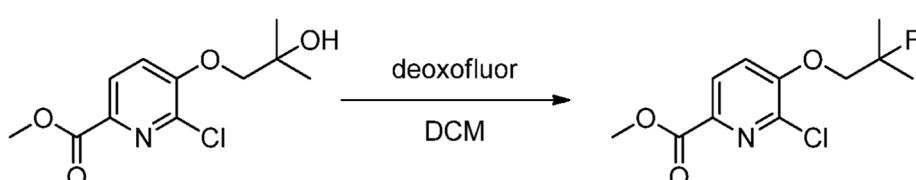
[0239] Una solución de 6-cloro-5-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo (1,6 g, 8,3 mmol) en metanol (1,5 ml) se trató con carbonato de potasio finamente molido (4,6 g, 33,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C y se añadió 1-cloro-2-metilo-propano-2-ol (1,7 ml, 16,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo restante se suspendió en agua (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice: columna de gel de sílice de 40 gramos, gradiente de acetato de etilo/hexano al 0-30% durante 25 minutos para proporcionar 6-cloro-5-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)piridina-2-carboxilato de metilo (1,2 g, 54%) se obtuvo como un sólido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 1,41 (s, 6 H). ESI-MS m/z calc. 259,1, encontrado 260,2 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,99 min (3 min de ejecución).

30

Paso 2: 6-cloro-5-(2-fluoro-2-metilo-propoxi) piridina-2-carboxilato de metilo

[0240]

45



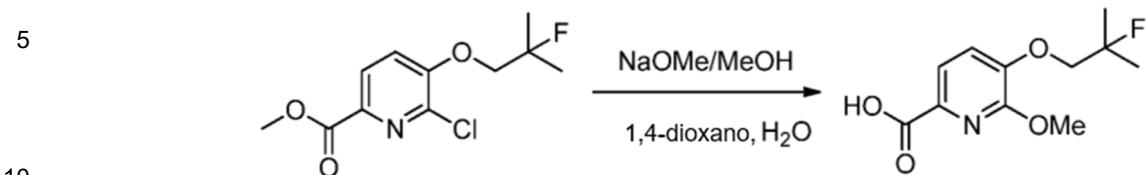
50

[0241] Una solución de 6-cloro-5-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)piridina-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1,93 mmol) en DCM, y 2-metoxi-N-(2-metoxietilo)-N-(trifluoro-4-sulfanilo)etanamina (391 μL , 2,12 mmol) se añadió lentamente a temperatura ambiente. Se usó un baño de agua para mantener la mezcla de reacción cerca de ta. Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (75 ml) y se lavó con agua (1 x 75 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 75 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice: columna de gel de sílice de 12 gramos, gradiente de 0-40% de acetato de etilo/hexano durante 20 minutos para proporcionar 6-cloro-5-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)piridina-2-carboxilato de metilo (170 mg, 34%) se obtuvo como un aceite incoloro transparente que cristalizó al dejarlo reposar. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 16,5$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,60 -1,52 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 261,1, encontrado 262,2 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,41 min (3 min de ejecución).

60

65 Paso 3: Ácido 5-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-6-metoxi-piridina-2-carboxílico

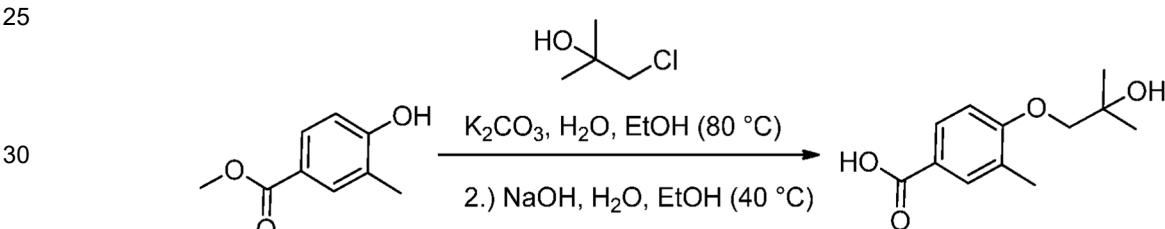
[0242]



[0243] Una solución de metilo 6-cloro-5-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)piridina-2-carboxilato de metilo (170 mg, 0,65 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con metóxido de sodio (3,00 ml de 0,5 M, 1,500 mmol) en metanol seguido de agua (50 µl, 2,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó por irradiación de microondas a 100°C durante 1 h, luego a 120°C durante 30 min. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el sólido restante se disolvió en agua (20 ml) y se ajustó a pH 2 con la adición de solución acuosa 1 N de HCl. La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta un aceite transparente incoloro. La purificación por HPLC de fase inversa (gradiente de acetona en agua al 1-99% durante 15 minutos) proporcionó ácido 5-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-6-metoxi-piridina-2-carboxílico. ESI-MS m/z calc. 243,1, encontrado 244,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,14 min (3 min de ejecución).

20 **Ácido 5-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-6-metoxi-piridina-2-carboxílico**

[0244]



[0245] Una mezcla de 1-cloro-2-metilo-propano-2-ol (10 ml.), ácido 4-hidroxi-3-metilo-benzoico (2,0 g, 13,2 mmol), K₂CO₃ (7,3 g, 52,7 mmol), H₂O (6,0 ml) y etanol (60 ml) se calentó a 80°C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre IN NaOH y EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con IN NaOH (2x) y las capas acuosas combinadas se lavaron con EtOAc. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y se diluyeron con EtOH (15 ml). La mezcla se trató con H₂O (2 ml) y NaOH (1,0 g, 26,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en IN NaOH y se extrajo con éter (2x). El pH se llevó a 2-3 con 6 N HCl y el material acuoso se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se evaporaron hasta sequedad. El material se trituró con éter para proporcionar ácido 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico (2,2 g, 75%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,75 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,73 - 7,70 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H, OH), 3,76 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,22 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 224,1, encontrado 225,5 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,06 min (3 min de ejecución).

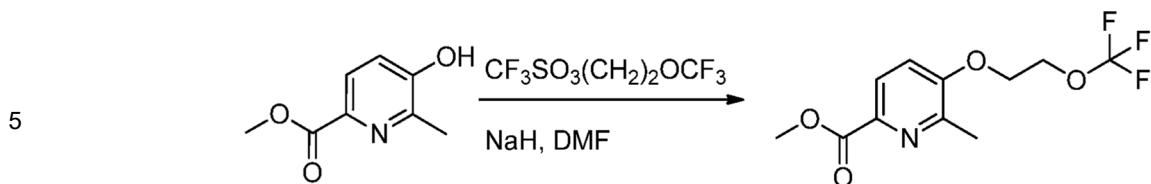
[0246] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente.

50	Producto	Precursor
	Ácido 4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metilbenzoico	4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metilbenzoato de metilo
55	Ácido 4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metoxibenzoico	metil4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-metoxibenzoato
	Ácido 4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-clorobenzoico	metil4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-3-clorobenzoato

60 **Ácido 6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico**

65 **Paso 1: 6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxilato de metilo**

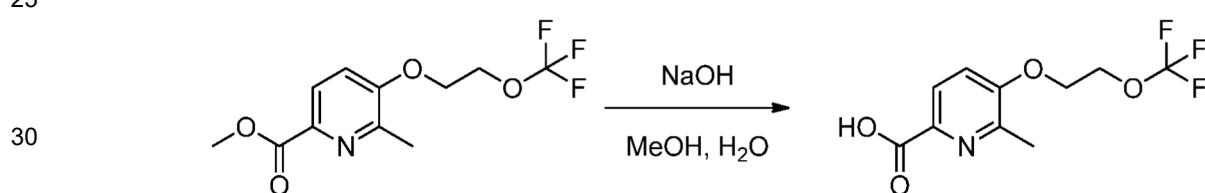
[0247]



[0248] Una solución de 5-hidroxi-6-metilo-piridina-2-carboxilato de metilo (2,0 g, 12,1 mmol) en DMF (12 ml) se enfrió a 0°C antes de la adición lenta de hidruro de sodio (0,5 g, 11,5 mmol) (60% en peso de dispersión en aceite mineral). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de que se enfriara a -10°C. Se añadió lentamente trifluorometanosulfonato de 2-(trifluorometoxi)etilo (4,1 g, 15,8 mmol) puro a la mezcla de reacción durante 5 minutos. Se observó una exotermia durante la adición. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y se concentró a presión reducida. El sólido restante se repartió entre acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice: gradiente de acetato de etilo/hexano al 5-20% que proporciona metilo 6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxilato (1,6 g, 48%) como sólido cristalino marrón claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,38 (dd, $J = 5,6, 3,5$ Hz, 2H), 4,30 - 4,26 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 279,1, encontrado 280,3 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,29 min (3 min de ejecución).

Paso 2: Ácido 6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico

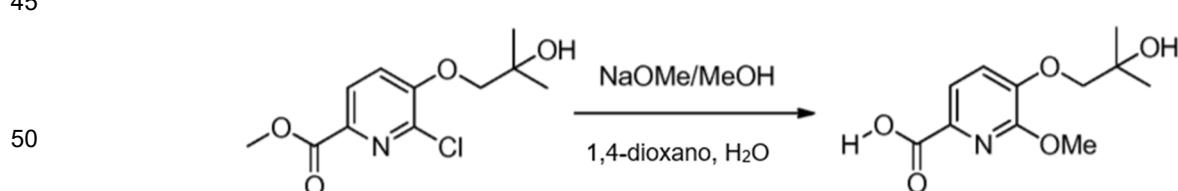
[0249]



[0250] A una solución de 6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxilato de metilo (1,6 g, 5,9 mmol) en metanol (10 ml) se añadió a una solución de hidróxido de sodio (2,3 g, 58,7 mmol) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 45°C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se acidificó a pH 5 con la adición de una solución acuosa 1 N HCl. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico (1,5 g, 94%) como un polvo blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 3,9$ Hz, 2H), 4,29 (t, $J = 13,6$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 265,1, encontrado 266,3 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,78 min (3 min de ejecución).

Ácido 5-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-6-metoxi-piridina-2-carboxílico.

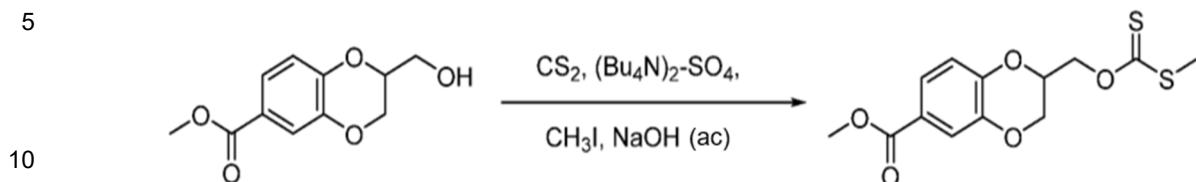
[0251]



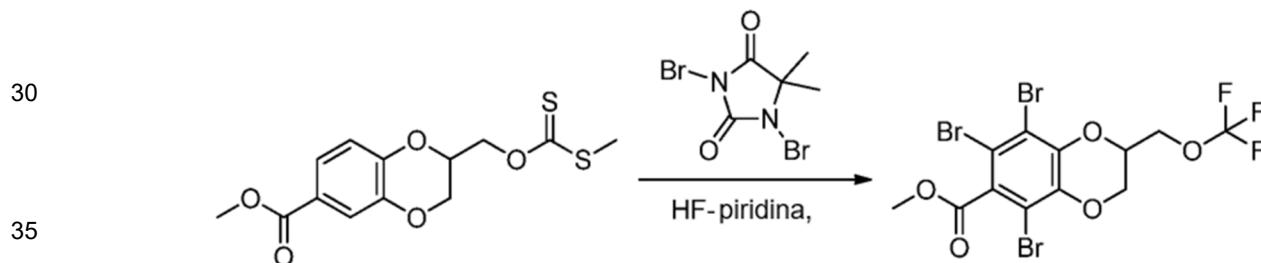
[0252] A una solución de 6-cloro-5-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)piridina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,77 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) Se añadió una solución de metóxido de sodio (3 ml de 0,5 M, 1,5 mmol) en metanol, seguido de agua (50 μ l, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo irradiación de microondas a 100°C durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el sólido restante se disolvió en agua (20 ml) y se ajustó a pH 2 con la adición de solución acuosa 1 N HCl. La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro. La purificación por HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo en agua al 1-99% durante 15 minutos) proporcionó ácido 5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-6-metoxi-piridina-2-carboxílico (49 mg, 24%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 1,39 (s, 6 H). ESI-MS m/z calc. 241,1, encontrado 242,3 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 0,77 min (3 min de ejecución).

65

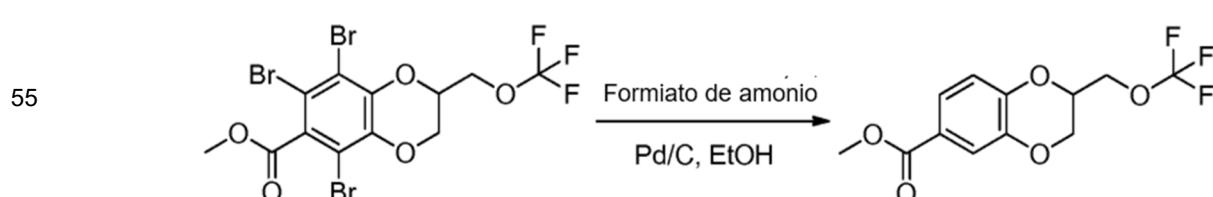
Ácido 2-(trifluorometoximetilo)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico

Paso 1: 2-(metilsulfanilcarbotioiloximetilo)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxilato de metilo**[0253]**

[0254] A 2-(hidroximetilo)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxilato de metilo (0,9 g, 4,0 mmol) y sulfato de tetrabutilamonio (186 ml de 50% p/v, 0,16 mmol) bajo N₂ se añadió NaOH (8 ml de 50% p/v en H₂O, 100,0 mmol) en porciones. La mezcla viscosa se agitó durante 10 minutos y se añadió CS₂ (7,2 ml, 120,0 mmol) gota a gota seguido de yodometano (18,8 g, 132,5 mmol). La mezcla bifásica viscosa se agitó durante la noche, se diluyó con agua (20 ml) y la capa orgánica se separó. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (2 x 10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en columna para proporcionar 2-(metilsulfanilcarbotioiloximetilo)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxilato ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64-7,54 (m, 2H), 6,99 - 6,89 (m, 1H), 4,83 (qd, J = 11,8, 5,2 Hz, 2H), 4,69 - 4,60 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 11,6, 2,4 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 11,6, 6,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Paso 2: 2-((trifluorometoxi)metilo)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxilato de metilo**[0255]**

[0256] A una suspensión de 5,5-dimeto-1,3-dibromohidantoína (860 mg, 3,0 mmol) en DCM (5 ml) se añadió piridina (ácido fluorhídrico) (870 µl de 70% p/p, 6,0 mmol) a -78°C gota a gota bajo Ar. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 5 minutos y se trató con 2-(metilsulfanilcarbotioiloximetilo)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxilato de metilo (157 mg, 0,50 mmol) en DCM (2 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (0-10%) para proporcionar 5,6,8-tribromo-3-(trifluorometoximetilo)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carboxilato de metilo (180 mg, 68%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,58 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 11,8, 2,5 Hz, 1H), 4,24 (tdd, J = 10,1, 8,4, 4,1 Hz, 3H), 3,97 (s, 3H).

Paso 3: 2-((trifluorometoxi)metilo)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina-6-carboxilato de metilo**[0257]**

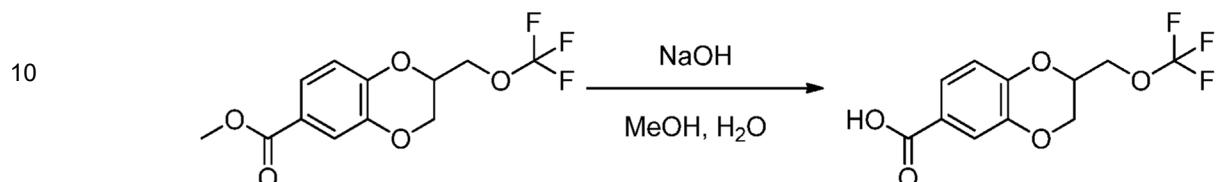
[0258] A una solución de 5,6,8-tribromo-3-(trifluorometoximetilo)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carboxilato de metilo (3,1 g, 5,8 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió formiato de amonio (3,1 g, 49,2 mmol) y paladio/carbono al 10% (620 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a refluo durante 30 minutos. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar 2-(trifluorometoximetilo)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxilato de metilo (1,5 g, 88 %). El material bruto se usó

directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64-7,53 (m, 2H), 7,02 - 6,88 (m, 1H), 4,50 (dd, $J = 6,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,34 (dd, $J = 11,7, 2,4$ Hz, 1H), 4,26 - 4,08 (m, 3H), 3,88 (s, 3H).

Paso 4: Ácido 2-(trifluorometoximetilo)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico

5

[0259]



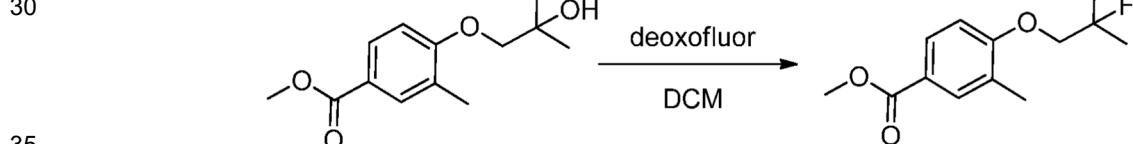
[0260] A una solución de 2-(trifluorometoximetilo)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxilato de metilo (165 mg, 0,56 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió NaOH (113 mg, 2,82 mmol) en agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a t a durante 72 h, se diluyó con H_2O , y se acidificó usando 1 N HCl a pH ~ 2. El precipitado resultante se recogió por filtración a vacío y se lavó con agua fría para proporcionar ácido 2-(trifluorometoximetilo)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico (140 mg, 89,1%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (td, $J = 4,5, 2,0$ Hz, 2H), 7,04 - 6,88 (m, 1H), 4,52 (td, $J = 7,8, 2,4$ Hz, 1H), 4,36 (dd, $J = 11,7, 2,4$ Hz, 1H), 4,28 - 4,07 (m, 3H).

Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico

25

Paso 1: 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoato de metilo

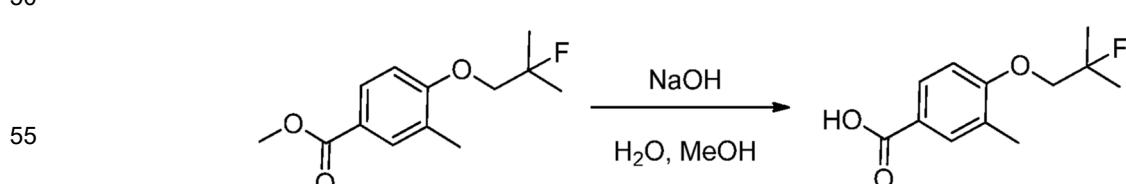
[0261]



[0262] Una solución de 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoato de metilo (4,0 g, 16,8 mmol) se disolvió en DCM (40 mL) y se trató con desoxi-fluor (3,4 mL, 18,5 mmol) lentamente mientras se usaba un baño de agua para mantener la mezcla de reacción cerca de ta. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con DCM (35 ml) y se lavó con agua (75 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice: columna de gel de sílice de 80 gramos, gradiente de acetato de etilo/hexano al 0-10% durante 30 minutos; proporcionando 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoato de metilo (2,5 g, 62%) como un aceite incoloro transparente aceite. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90-7,83 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 16,5$ Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,52 (d, $J = 21,4$ Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 240,1, encontrado 241,4 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,86 min (3 min de ejecución).

Paso 2: Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico

[0263]



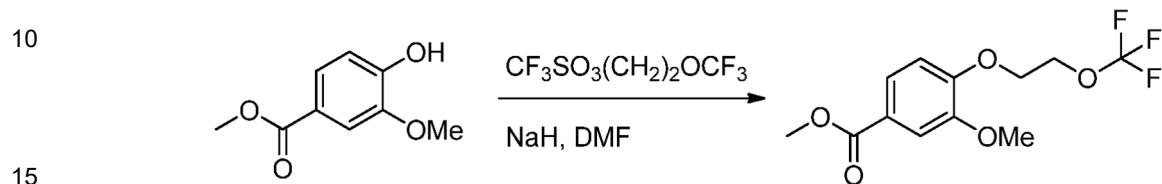
[0264] A una solución de metilo 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-benzoato de metilo (2,5 g, 10,4 mmol) disuelto en metanol (2 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (1,2 g, 31,1 mmol) en agua (6 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a 55°C durante 30 minutos. La solución transparente resultante se concentró a presión reducida. El sólido blanco obtenido se redissolvió en agua (50 ml) y se lavó con acetato de etilo (1 x 50 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 2 con la adición de solución acuosa de 1 N HCl, dando como resultado una suspensión blanca turbia. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml) y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico (1,9 g, 81%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 16,5$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,54 (d, $J = 21,4$ Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 226,1,

encontrado 453,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,53 min (3 min de ejecución).

Ácido 3-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoico

5 Paso 1: 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoato de metilo

[0265]



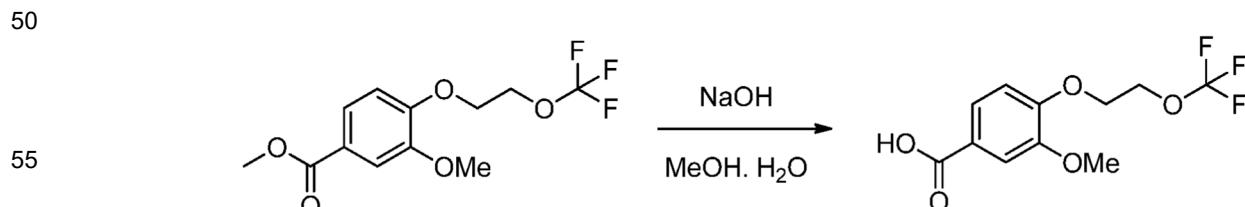
[0266] Se colocó un matraz RB de 100 ml con una barra agitadora de teflón, un agitador magnético, un baño de enfriamiento y una entrada/salida de nitrógeno. El recipiente se cargó bajo una atmósfera de nitrógeno con hidruro de sodio al 60% (1,1 g, 26,7 mmol) en aceite mineral y se enfrió a 0°C con un baño de hielo. Luego se cargó el recipiente con N,N-dimetilformamida (35 ml) mediante una jeringa y se inició la agitación. Luego se cargó el recipiente con 4-hidroxi-3-metoxi-benzoato de metilo (4,9 g, 26,7 mmol) como un sólido en 4 porciones iguales durante 20 minutos dando como resultado una ligera formación de espuma. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y luego se trató con 2-(trifluorometoxi)etilo trifluorometanosulfonato (14,0 g, 26,7 mmol) puro a través de una cánula durante 10 minutos. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla de reacción se continuó agitando y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado (150 g). La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y luego se transfirió a un embudo separador y se repartió con acetato de etilo (250 ml). El orgánico se eliminó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa de 0,1 M NaOH (2 x 150 ml), cloruro de sodio acuoso saturado (4 x 150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio (250 g) y se filtraron a través de un embudo Buchner de frita de vidrio. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna flash (SiO₂-220 g, 0-20% acetato de etilo-hexanos) proporcionó 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoato de metilo (7,5 g, 95%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,41 - 4,29 (m, J = 8,3, 5,3, 2,7 Hz, 4H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

35 [0267] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente.

Producto	Precursor
3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoato de metilo	4-hidroxi-3-metoxi-benzoato de metilo
3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoato de metilo	4-hidroxi-3-metilo-benzoato de metilo
3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoato de metilo	4-hidroxi-3-cloro-benzoato de metilo
3-fluoro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoato de metilo	4-hidroxi-3-fluoro-benzoato de metilo
3-cloro-5-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoato de metilo	3-cloro-4-hidroxi-5-metoxibenzoato de metilo

45 Paso 2: Ácido 3-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoico

[0268]



[0269] Una solución de metilo 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoato (5,1 g, 17,5 mmol) en alcohol metílico (24 ml) se trató con hidróxido de sodio acuoso (96,1 ml de 1 M, 96,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 h (la mezcla de reacción se volvió homogénea durante este tiempo). Después de enfriar a temperatura ambiente, el alcohol metílico se eliminó a presión reducida. La mezcla acuosa restante se trató con HCl al 37% en peso frío hasta pH~1, lo que dio como resultado la formación de un precipitado. El sólido se recogió por filtración al vacío en un embudo Buchner de frita de vidrio y se lavó con agua (2 x 150 ml). El material se secó adicionalmente al vacío para proporcionar ácido 3-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoico (4,3 g, 88%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz,

1H), 4,43 (dd, $J = 5,3, 3,0$ Hz, 2H), 4,38 - 4,24 (m, 2H), 3,82 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 280,1, encontrado 281,1 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 0,52 min (3 min de ejecución).

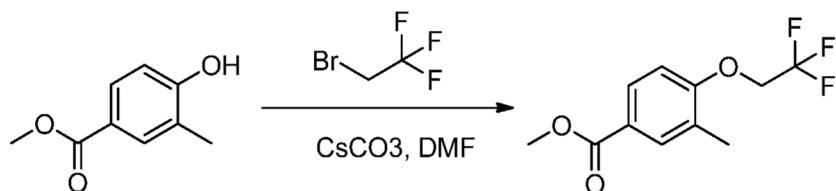
[0270] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente.

	Producto	Precursor
5	Ácido 3-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoico	3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoato de metilo
10	Ácido 3-metilo-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoico	3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoato de metilo
15	Ácido 13-cloro-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoico	3-cloro-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoato de metilo
20	Ácido 3-fluoro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	3-fluoro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoato de metilo
25	Ácido 3-cloro-5-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoico	3-cloro-5-metoxi-4-(2-(trifluorometoxi)etoxi)benzoato de metilo

Ácido 3-metilo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico

Paso 1: 3-metilo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de metilo

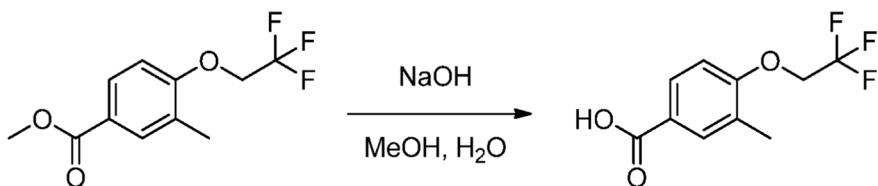
[0271]



[0272] A una solución de 4-hidroxi-3-metilo-benzoato de metilo (1,6 g, 10 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió carbonato de cesio (2,7 g, 20,0 mmol) y 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano (1,8 mL, 20,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante la noche y se recargó con 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano (1 ml, 11 mmol) y se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se volvió a cargar con 2-bromo-1,1,1-trifluoroetano (2 ml, 22 mmol) y se calentó a 80°C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x), en NaOH acuoso, NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. El material bruto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 248,2, encontrado 249,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 2,02 min (3 min de ejecución).

Paso 2: Ácido 3-metilo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico

[0273]



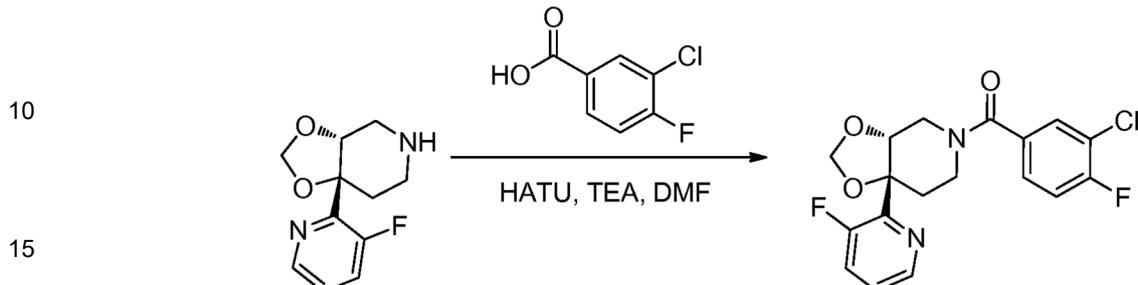
[0274] A una suspensión de 3-metilo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoato de metilo (1,7 g, 6,8 mmol) en MeOH (20 ml) y agua (10 ml) se añadió NaOH (1,4 g, 34,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se volvió transparente y se concentró (eliminando MeOH) a presión reducida. La solución residual se diluyó con agua y se acidificó con 1 N HCl. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 3-metilo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico (1,6 g, 100%) como un sólido blanquecino. ESI-MS m/z calc. 234,2, encontrado 235,2 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,73 min (3 min de ejecución).

[3aR,7aR]-7a-[3-(2-terc-butoxietoxi)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-tertbutoxietoxi)-3-cloro-fenilo]metanona

Paso 1: [(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-fluorofenilo]metanona

[0275]

5

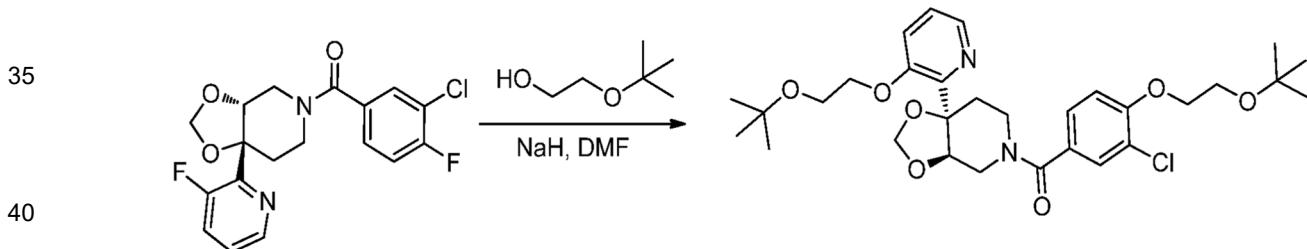


[0276] Se cargó un vial de 20 ml con (3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina (258 mg, 1,15 mmol), 3-ácido cloro-4-fluoro-benzoico (201 mg, 1,15 mmol), HATU (481 mg, 1,27 mmol) y DMF (5 ml). A la solución resultante se le añadió trietilamina (640 μ l, 4,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (columna de 12 g) usando un gradiente de AcOEt (0 a 100%) en hexanos durante 12 minutos proporcionando [(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-fluorofenilo]metanona (365 mg, 78%) como un aceite viscoso e incoloro. ESI-MS m/z calc. 380,1, encontrado 381,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,09 min (3 min de ejecución).

Paso 2: [(3aR,7aR)-7a-[3-(2-terc-butoxietoxi)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-terc-butoxietoxi)-3-cloro-fenilo]metanona

30

[0277]



[0278] En un vial, se disolvió 2-tert-butoxietanol (155 mg, 1,31 mmol) en DMF (500 μ l). Se añadió NaH (53 mg, 1,3 mmol) (dispersión de aceite al 60%) en pequeñas porciones y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. [(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-fluorofenilo]metanona (50 mg, 0,13 mmol) como una solución en DMF (100 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3x). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa (HC1 como modificador) proporcionando [(3aR,7aR)-7a-[3-(2-terc-butoxietoxi)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-terc-butoxietoxi)-3-cloro-fenilo]metanona (38 mg, 47%) como un sólido incoloro. ESI-MS m/z calc. 576,3, encontrado 577,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,48 min (3 min de ejecución).

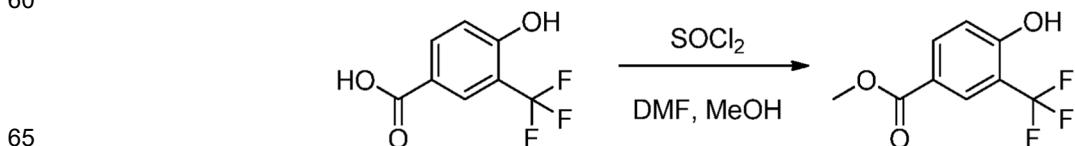
Ácido 3-(trifluorometilo)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico

55

Paso 1: 4-hidroxi-3-(trifluorometilo)benzoato de metilo

[0279]

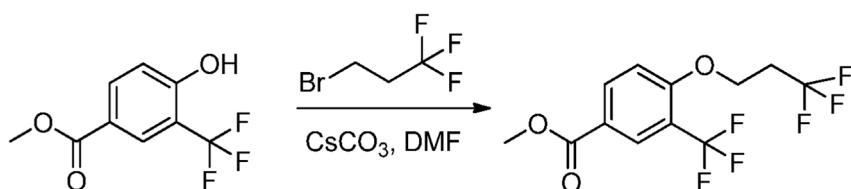
60



[0280] Ácido 4-hidroxi-3-(trifluorometilo)benzoico (4,9 g, 23,7 mmol) se disolvió en metanol (15 ml) y DMF (18 μ L, 0,24 mmol), se añadió cloruro de tionilo (5,2 ml, 71,0 mmol) gota a gota (durante un período de 10 minutos) a la mezcla de reacción, y se dejó agitar durante 18 h a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron luego a presión reducida. El sólido restante se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 50 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-hidroxi-3-(trifluorometilo)benzoato de metilo (4,9 g, 93%) como un sólido blanquecino. 1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 8,00-8,10 (m, 2H), 7,20 - 7,07 (m, 1H), 3,83 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 220,0, encontrado 221,0 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,41 min (3 min de ejecución).

Paso 2: 3-(trifluorometilo)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoato de metilo

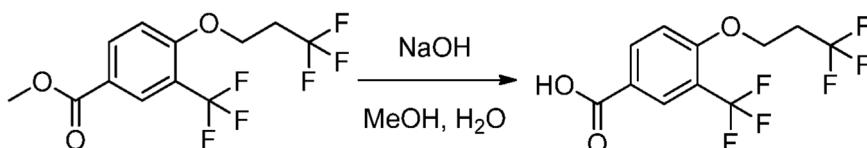
[0281]



[0282] En un vial, 4-hidroxi-3-(trifluorometilo)benzoato de metilo (1,04 g, 4,73 mmol) se disolvió en DMF (2 ml). Se añadió carbonato de cesio (4,6 g, 14,2 mmol) seguido de 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propano (760 μ L, 7,1 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla heterogénea se agitó a 80°C durante 1 h. La suspensión espesa resultante se diluyó con DMF (5 ml) y se trató con 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propano adicional (760 μ L, 7,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 15 h y se trató con 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano adicional (1,5 ml, 14,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 días y se trató con 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano adicional (1,5 ml, 14,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 24 h y se enfrió y se filtró. Los sólidos se lavaron con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) y se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (50 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y los volátiles se eliminaron a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (columna de 24 g) usando un gradiente de AcOEt (0 a 50% durante 20 min) en hexanos proporcionó benzoato de metilo 3-(trifluorometilo)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi) (387 mg, 26%) como un sólido blanco. 1 H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,72 (qt, J = 10,4, 6,5 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 316,1, encontrado 317,0 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,88 min (3 min de ejecución).

Paso 3: Ácido 3-(trifluorometilo)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico

[0283]

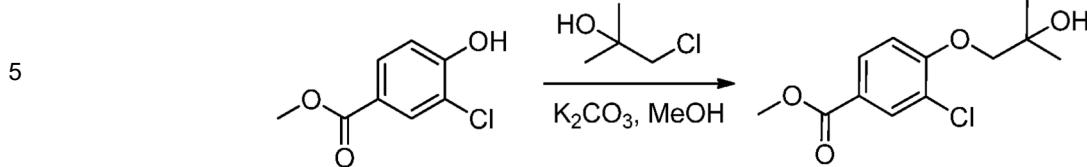


[0284] Una solución de 3-(trifluorometilo)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoato de metilo (380 mg, 1,20 mmol) en metanol (2 ml) se trató con hidróxido de sodio acuoso (600 μ L de 6 M, 3,6 mmol). La suspensión espesa se agitó a 60°C y se convirtió en una solución transparente después de 5 min. Después de agitar a 60°C durante 1,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se acidificó con 6 N HCl a pH = 1. El precipitado blanco resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar ácido 3-(trifluorometilo)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico (342 mg, 94%) como un blanco sólido. 1 H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,18 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,84 (ddq, J = 16,8, 11,2, 5,7 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 302,0, encontrado 303,0 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,62 min (3 min de ejecución).

Ácido 3-cloro-4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)benzoico

Paso 1: 3-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzoato de metilo

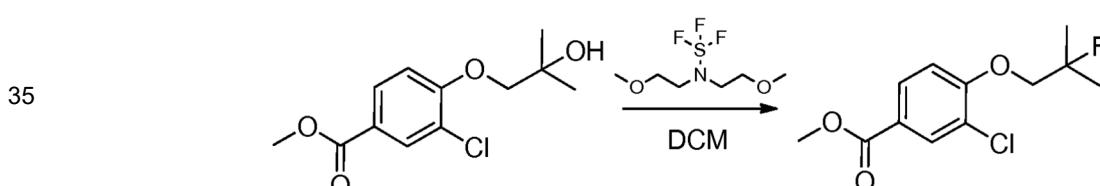
[0285]



10 [0286] Un matraz RB de 3 cuellos de 500 ml se equipó con un agitador mecánico, una sonda/controlador de temperatura J-Kem, un embudo de adición, un condensador de reflujo enfriado por agua y una entrada/salida de nitrógeno. El recipiente se cargó bajo una atmósfera de nitrógeno con 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (10 g, 53,6 mmol) y alcohol metílico (40 ml) que proporcionó una solución transparente de color amarillo pálido. Comenzó la agitación y la temperatura de la olla se registró a 19 °C. Luego se cargó el recipiente con carbonato de potasio (30 g, 0,21 mol) añadido como un sólido en una porción que dio como resultado una exotermia a 23°C. Nota: El carbonato de potasio se molió en un polvo fino antes de su uso. La suspensión resultante se continuó agitando a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se trató con 1-cloro-2-metilo-propano-2-ol (11,6 g, 0,11 mol) agregado puro gota a gota a través del embudo de adición durante 10 minutos. La mezcla/suspensión de reacción resultante se calentó luego a 70°C y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (250 ml). La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner de frita de vidrio con una capa de Celite de 10 mm. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). El filtrado se transfirió a un embudo separador y se repartió con NaOH acuoso 1 M (250 ml). El orgánico se retiró y se lavó con NaOH acuoso 1 M (2 x 150 ml), cloruro de sodio acuoso saturado (150 ml), se secó sobre sulfato de sodio (250 g) y se filtró a través de un embudo Buchner de frita de vidrio. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzoato de metilo (9,0 g, 65%) como un aceite amarillo pálido transparente. El material se usó sin purificación adicional en el siguiente paso sintético. ESI-MS m/z calc. 258,7, encontrado 259,2 (M+1)⁺; tiempo de retención: 1,46 min (3 min de ejecución).

Paso 2: 3-cloro-4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)benzoato de metilo

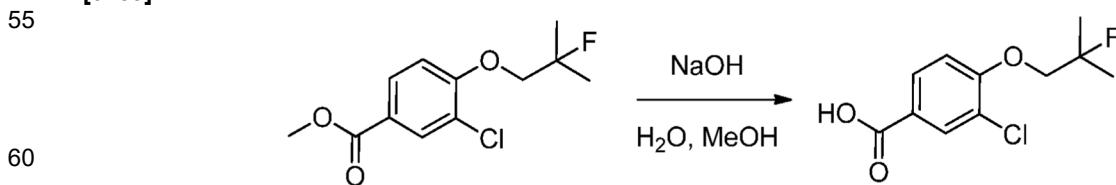
30 [0287]



40 [0288] Una solución de 3-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)benzoato de metilo (6,2 g, 24,0 mmol) en DCM (60 ml) se trató lentamente con 2-metoxi-N-(2-metoxietilo)-N-(trifluoro-4-sulfanilo)etanamina (4,9 ml, 26,4 mmol) mientras se bañaba con agua se usó para mantener la temperatura de reacción cerca de ta. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua helada (75 ml) y se diluyó con DCM (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 75 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice: columna de gel de sílice de 40 gramos, gradiente de acetato de etilo/hexano al 0-10% durante 30 minutos proporcionó 3-cloro-4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)benzoato de metilo (2,4 g, 39 %) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,55 (d, J = 21,5 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 260,1, encontrado 261,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,83 min (3 min de ejecución).

Paso 3: Ácido 3-cloro-4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)benzoico

55 [0289]



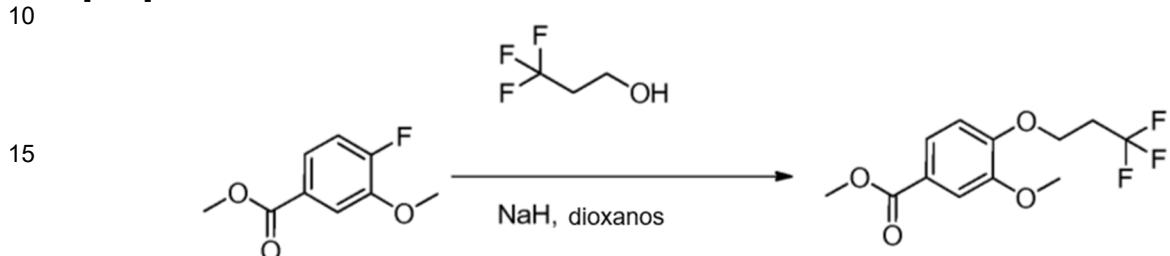
65 [0290] Una solución de 3-cloro-4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)benzoato de metilo (2,4 g, 9,3 mmoles) en metanol (5 ml) se trató con una solución de hidróxido de sodio (1,1 g, 28,0 mmoles) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a 60°C durante 1,5 h. La solución transparente resultante se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se mezcló con 1 N HCl acuoso (75 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 3-cloro-4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)benzoico (2,1 g, 93%) como un sólido blanco. ¹H RMN

(400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 16,1 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 21,5 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 246,0, encontrado 247,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,5 min (3 min de ejecución).

5 **Ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico de metilo**

Paso 1: 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoato de metilo

[0291]



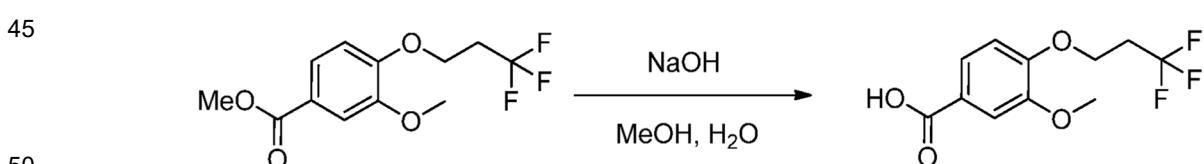
20 [0292] Una solución de 3,3,3-trifluoropropano-1-ol (1,2 g, 10,9 mmol) en 1,4-dioxano (4,5 ml) se enfrió a 0°C. A la mezcla se le añadió una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (0,4 g, 10,9 mmol) en porciones. Se observó una gran cantidad de espuma. Después de completar la adición (20 min), la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con una solución de 4-fluoro-3-metoxi-benzoato de metilo (1,0 g, 5,4 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con una solución de NaOH a pH 14. La capa acuosa se acidificó a pH 10 con la adición de 1 N HCl, y se extrajo con EtOAc (1 x 75 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía en columna flash (SiO₂-24 g, 0-30% EtOAc-hexanos) proporcionó 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoato de metilo (0,6 g, 39,7%). ESI-MS m/z calc. 278,2 encontrado 279,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,62 min (3 min de ejecución).

30 [0293] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente.

Producto	Precursor
3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoato de metilo	4-fluoro-3-metoxi-benzoato de metilo
3-metoxi-4-((4,4,4-trifluorobutan-2-il)oxi)benzoato de metilo	4-fluoro-3-metoxi-benzoato de metilo
3-metoxi-4-((1,1,1-trifluoropropano-2-il)oxi)benzoato de metilo	4-fluoro-3-metoxi-benzoato de metilo

40 **Paso 2: Ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico de metilo**

[0294]



55 [0295] Intermedio 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoato de metilo (480 mg, 1,73 mmol) se disolvió en metanol (1,3 ml) y se añadió una solución de hidróxido de sodio (414 mg, 10,4 mmol) en agua (2,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora y se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó a pH 1 con la adición de 1 N HCl. La suspensión blanca opaca resultante se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico (357 mg, 78,4%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,95 - 2,72 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 264,2, encontrado 265,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 0,5 min (3 min de ejecución).

60 [0296] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente.

Producto	Precursor
Ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico	3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoato de metilo
Ácido 3-metoxi-4-((4,4,4-trifluorobutano-2-ilo)oxi)benzoico	3-metoxi-4-((4,4,4-trifluorobutano-2-ilo)oxi)benzoato de metilo
Ácido 3-metoxi-4-((1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)oxi)benzoico	3-metoxi-4-((1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)oxi)benzoato de metilo

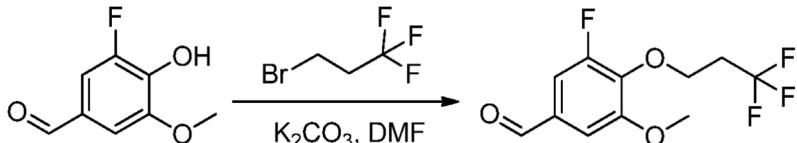
10 Ácido 3-fluoro-5-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico

Paso 1: 3-fluoro-5-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzaldehído

[0297]

15

20

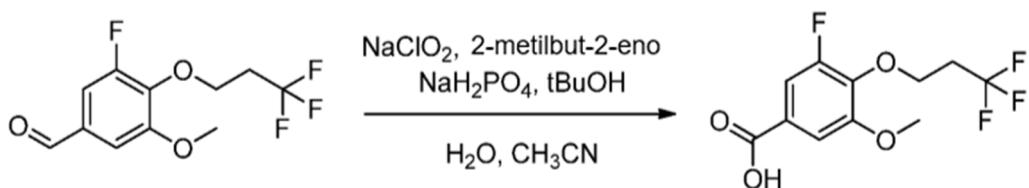


[0298] En un matraz, se disolvió 3-fluoro-4-hidroxi-5-metoxi-benzaldehído (1,1 g, 6,2 mmol) en DMF (7 ml). La mezcla se trató con carbonato de potasio (2,2 g, 15,9 mmol) y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (1,3 ml, 12,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 17°C. h. Se añadió 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano adicional (2,6 ml, 24,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 5 h (conversión al 50%). Se añadió otra carga de 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (1,3 ml, 12,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 2,5 d. Los sólidos se filtraron y se lavaron con metanol. El filtrado se concentró a presión reducida y se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Las fases se separaron después de mezclarlas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y los volátiles se eliminaron al vacío. El sólido bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (columna de 80 g) usando un gradiente de AcOEt (0 a 50% durante 40 min) en hexanos. El producto eluyó a 15-25% de acetato de etilo (13-20 min) para proporcionar 3-fluoro-5-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzaldehído (0,80 g, 48%) como un líquido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 4,38 (td, J = 6,8, 0,5 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,66 (qt, J = 10,6, 6,8 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 266,1, encontrado 267,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,63 min (3 min de ejecución).

Paso 2: Ácido 3-fluoro-5-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico

40 [0299]

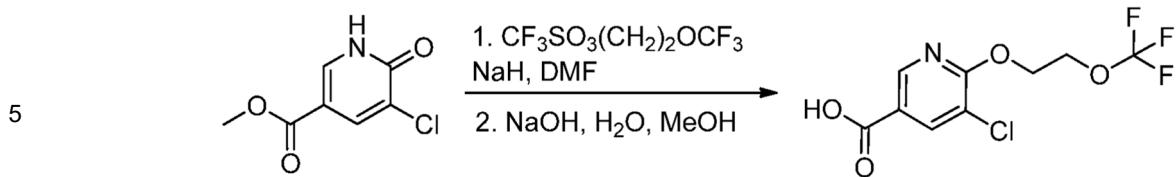
45



[0300] A una solución de 3-fluoro-5-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzaldehído (780 mg, 2,9 mmol) en tBuOH (8 ml), agua (5 ml) y acetonitrilo (5 ml) se añadió fosfato de dihidrógeno de sodio (352 mg, 2,9 mmol), 2-metilbut-2-eno (1,0 g, 14,7 mmol) y clorito de sodio (265 mg, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 21 h y se añadieron fosfato de dihidrógeno de sodio adicional (563 mg, 4,7 mmol), 2-metilo-2-buteno (1,5 ml, 14,6 mmol) y NaClO₂ (795 mg, 8,79 mmol) adicionales. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 h, se acidificó con 1N HCl y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Los orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un sólido ceroso. El compuesto se trituró en hexanos, se filtró y se secó en un horno de vacío a 40°C durante la noche para proporcionar ácido 3-fluoro-5-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico (620 mg, 75%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12,97 (s, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 1H), 7,38 (dd, J = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,75 (qt, J = 11,4, 5,9 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 282,1, encontrado 283,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,49 min (3 min de ejecución).

Ácido 5-cloro-6-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-3-carboxílico

65 [0301]



10 [0302] Paso 1: Una solución de metilo 5-cloro-6-oxo-1H-piridina-3-carboxilato (1,0 g, 5,3 mmol) se añadió en DMF y se enfrió a 0°C y se trató lentamente con hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (213 mg, 5,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió 2-(trifluorometoxi)etilo trifluorometanosulfonato de etilo (3,0 g, 5,9 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Luego se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 75 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar metilo 5-cloro-6-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-3-carboxilato (330 mg) como un sólido marrón que se disolvió en metanol (680 µL). La mezcla se trató con una solución de hidróxido de sodio (1,3 ml de 2,5 M, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 60°C durante 1,5 h. La solución transparente resultante se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se mezcló con 1 N HCl acuoso. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-cloro-6-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-3-carboxílico (300 mg, 95,4%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 13,32 (s, 1H), 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,78 - 4,58 (m, 2H), 4,48 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 285,0, encontrado 286,03 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,55 min (3 min de ejecución).

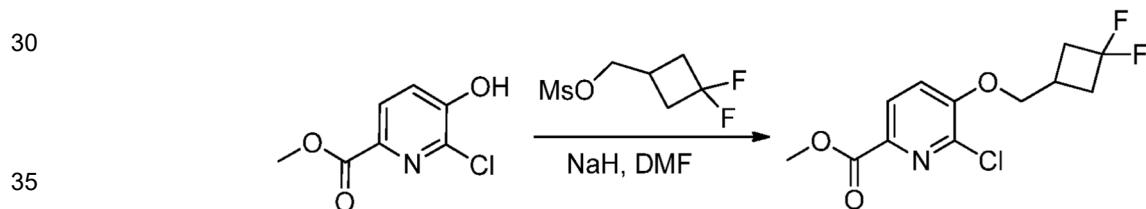
15

20

Ácido 5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-piridina-2-carboxílico

25 Paso 1: 6-cloro-5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]piridina-2-carboxilato de metilo

[0303]



40 [0304] A 6-cloro-5-hidroxi-piridina-2-carboxilato de metilo (500 mg, 2,7 mmol) en DMF seco (4 ml) se le añadió NaH (117 mg, 2,9 mmol) (dispersión al 60% en aceite). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de tratarse con (3,3-difluorociclobutilo)metilo metanosulfonato (865 mg, 4,32 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y el precipitado beige resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido húmedo se disolvió en DCM, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se sometió a cromatografía flash sobre gel de sílice (columna de 24 g) usando un gradiente de AcOEt (0 a 60%) en hexanos durante 25 minutos proporcionando 6-cloro-5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]piridina-2-carboxilato de metilo (384 mg, 49,4%) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,86 - 2,68 (m, 3H), 2,68 - 2,52 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 291,0, encontrado 292,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,51 min (3 min de ejecución).

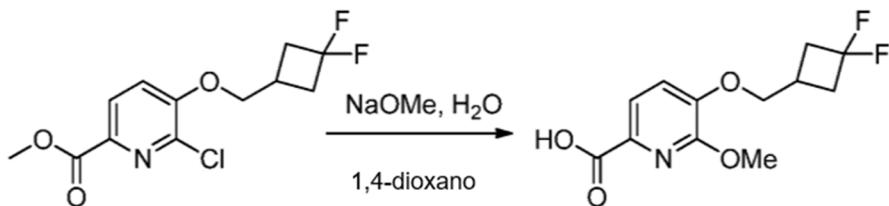
45

50 [0305] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente.

Producto	Precursor
6-cloro-5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]piridina-2-carboxilato de metilo	6-cloro-5-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo
6-cloro-5-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]piridina-2-carboxilato de metilo	6-cloro-5-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo
6-cloro-5-(ciclobutilmethoxy)piridina-2-carboxilato de metilo	6-cloro-5-hidroxipiridina-2-carboxilato de metilo

60 Paso 2: 5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-piridina-2-carboxílico

[0306]



10 [0307] A el recipiente de microondas se cargó con 6-cloro-5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]piridina-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1,03 mmol), dioxano (4 ml), metóxido de sodio (1,4 ml de 25% p/p, 6,2 mmol) y agua (61 µL, 3,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 110°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El sólido blanco restante se redisolvió en agua (50 ml) y se lavó con acetato de etilo (1 x 50 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 1 con la adición de solución de 6 N HCl y se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando ácido 5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-piridina-2-carboxílico (263 mg, 84,6%) como un aceite viscoso incoloro que se solidificó al estar de pie. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,91 - 2,61 (m, 3H), 2,59 - 2,42 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 273,1, encontrado 274,0 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,29 min (ejecución de 3 min.)

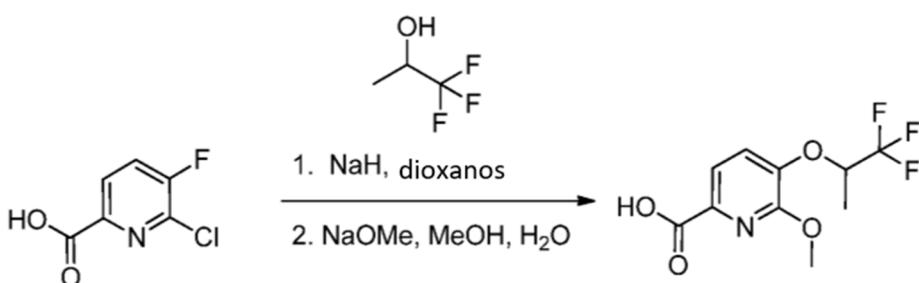
15 [0308] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente:

20

	Producto	Precursor
25	Ácido 5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-piridina-2-carboxílico	6-cloro-5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]piridina-2-carboxilato de metilo
30	Ácido 5-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]-6-metoxipiridina-2-carboxílico	6-cloro-5-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]piridina-2-carboxilato de metilo
35	Ácido 5-(ciclobutilmethoxy)-6-metoxi-piridina-2-carboxílico	6-cloro-5-(ciclobutilmethoxy)piridina-2-carboxilato de metilo

Ácido 6-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxy)piridina-2-carboxílico

40 [0309]



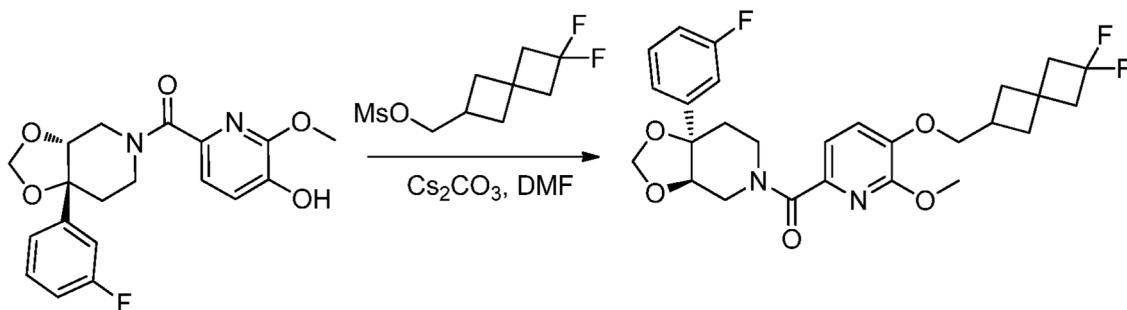
50 [0310] 1,1,1-trifluoropropano-2-ol (43 µL, 0,47 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (700 µL), y se añadió hidruro de sodio (38 mg, 0,94 mmol) (60% en peso en aceite mineral). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de que se añadiera ácido 6-cloro-5-fluoropiridina-2-carboxílico (75 mg, 0,43 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción se trató con metóxido de sodio (555 µl de 25% p/v, 2,56 mmol) (en metanol) y se agitó a 65°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con acetato de etilo (1 x 75 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 3 con la adición de 1 N HCl y se extrajo con DCM (3 x 75 ml). Las capas orgánicas finales se combinaron, se secaron sobre sodio sulfato, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 6-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxy)piridina-2-carboxílico como un aceite ligeramente amarillo que cristalizó en el soporte ing. ESI-MS m/z calc. 265,1, encontrado 266,3 ($M+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,24 min (3 min de ejecución).

55 [0311] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente.

Producto	Precursor
Ácido 6-metoxy-5-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-ethoxy)piridina-2-carboxílico	Ácido 6-cloro-5-fluoro-piridina-2-carboxílico
Ácido 6-metoxy-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)picolínico	Ácido 6-cloro-5-fluoro-piridina-2-carboxílico

10 **(5-((6,6-difluorospiro[3,3]heptano-2-ilo)metoxi)-6-metoxipiridina-2-ilo)
tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona** ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)

[0312]



[0313] Una solución de [(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-(5-hidroxí-6-metoxi-2-piridilo)metanona (85 mg, 0,23 mmol), (2,2-difluorospiro[3,3]heptano-6-ilo)metilo metanosulfonato (109 mg, 0,45 mmol) y carbonato de potasio en polvo (110 mg, 0,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,1 mL) se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (HCl modificador-1-100% ACN/H₂O) para proporcionar (5-((6,6-difluorospiro[3,3]heptano-2-ilo)metoxi)-6-metoxipiridina-2-ilo) ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo) tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona (10 mg, 7,8%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 8,0, 5,9 Hz, 1H), 7,20 a 7,12 (m, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 1H), 5,30 (d, J = 31,5 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 29,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,22 (m, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,02 - 3,91 (m, 4H), 3,84 - 3,49 (m, 1H), 2,87 - 2,70 (m, 1H), 2,68 - 2,47 (m, 3H), 2,41 - 2,01 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 518,2, encontrado 519,2 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,621 min (3 min de ejecución).

[0314] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente.

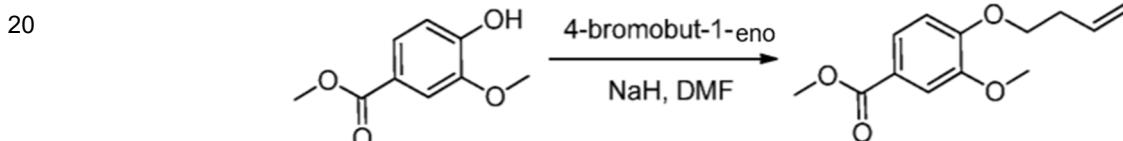
Producto	Mesilato
[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-[(2,2-difluorospiro[3,3]heptano-6-ilo)metoxi]-6-metoxi-2-piridilo]metanona	(2,2-difluorospiro[3,3]heptano-6-ilo)metilo metanosulfonato
[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[(2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo)metoxi]-2-piridilo]metanona	(2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo)metilo metanosulfonato
[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-[(3,3-difluorociclopentilo)metoxi]-6-metoxi-2-piridilo]metanona	(3,3-difluorociclopentilo)metilo metanosulfonato
[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-(2,2,3,3-tetrafluoro-1-metilo propoxi)-2-piridilo]metanona	(2,2,3,3-tetrafluoro-1-metilpropilo) metanosulfonato
[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-(3,3-difluorociclobutoxi)-6-metoxi-2-piridilo]metanona	(3,3-difluorociclobutilo) metanosulfonato
[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-(ciclopent-3-en-1-ilmetoxi)-6-metoxi-2-piridilo]metanona	ciclopent-3-en-1-ilmetilo metanosulfonato
[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-(ciclopent-3-en-1-iloxy-6-metoxi-2-piridilo)metanona	ciclopent-3-en-1-ilo metanosulfonato
[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-[(1-(3,3-difluorociclobutilo)etoxi)-6-metoxi-2-piridilo]metanona	1-(3,3-difluorociclobutilo)etilo metanosulfonato

(Continuación)

	Producto	Mesilato
5	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-[2-(3,3-difluorociclobutilo)etoxi]-6-metoxi-2-piridilo]metanona	2-(3,3-difluorociclobutilo)etilo metanosulfonato
10	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-[3,3-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanilo]metoxi]-6-metoxi-2-piridilo]metanona	(3,3-difluoro-6-biciclo[3.1.0]hexanilo)metilo metanosulfonato

Ácido 4-[2-(2,2-difluorociclopropilo)etoxi]-3-metoxi-benzoico15 **Paso 1: metilo 4-but-3-enoxi-3-metoxi-benzoato**

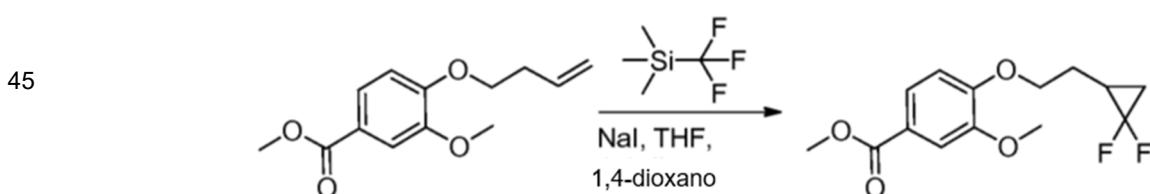
[0315]



25 [0316] En un vial, se disolvió 4-hidroxi-3-metoxi-benzoato de metilo (675 mg, 3,70 mmol) en DMF (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se trató con NaH (98 mg, 4,07 mmol) (dispersión al 60% en aceite mineral) en pequeñas porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de tratarse gota a gota con 4-bromobut-1-eno (1,0 g, 7,4 mmol). El vial se tapó, se cubrió con papel de aluminio y se agitó a 80°C durante 21 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t a y se inactivó mediante la adición de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando un gradiente de AcOEt (0 a 40% durante 25 min) en hexanos proporcionó 4-but-3-enoxi-3-metoxi-benzoato de metilo (191 mg, 21,6%) como un aceite incoloro ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,91 (ddt, J = 17,1, 10,2, 6,8 Hz, 1H), 5,19 (dq, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,13 (ddd, J = 10,2, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,63 (qt, J = 7,0, 1,3 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 236,1, encontrado 237,0 ($\text{M}+1$) $^+$; Tiempo de retención: 1,59 min (3 min de ejecución).

40 **Paso 2: 4-[2-(2,2-difluorociclopropilo)etoxi]-3-metoxi-benzoato de metilo**

[0317]

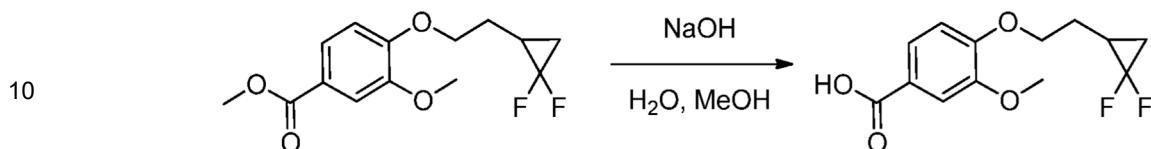


50 [0318] A una botella de presión de 15 ml cargada con una barra de agitación magnética se le añadió 4-but-3-enoxi-3-metoxibenzoato de metilo (191 mg, 0,80 mmol), yoduro de sodio (30 mg, 0,20 mmol) y THF anhídrico (1,2 ml) en atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se le añadió trimetilo-(trifluorometilo)silano (414 μL , 2,80 mmol). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 65°C durante 21 h. La mezcla de reacción se enfrió a t a y los volátiles se eliminaron soplando nitrógeno sobre el recipiente. El residuo se redisolvió en dioxano (1,2 ml) antes de añadir yoduro de sodio (30 mg, 0,20 mmol) y trimetilo-(trifluorometilo)silano (473 μL , 3,20 mmol) en nitrógeno. El recipiente a presión se selló y se agitó a 100°C durante 24 h. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron soplando nitrógeno sobre la mezcla de reacción. El recipiente se volvió a cargar con THF (1,2 ml), yoduro de sodio (30 mg, 0,20 mmol), trimetilo-(trifluorometilo)silano (414 μL , 2,80 mmol) y se agitó a 65°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y la fase orgánica se lavó con agua, sulfito de sodio al 10%, bicarbonato de sodio saturado y NaCl acuoso saturado. Despues de secar sobre sulfato de sodio, el disolvente se eliminó por evaporación. El material bruto se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (columna de 24 g) usando un gradiente de AcOEt (0 a 40%) en hexanos durante 25 minutos proporcionando 4-[2-(2,2-difluorociclopropilo)etoxi]-3-metoxi-benzoato de metilo (147 mg, 63,3%) como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,15 - 1,91 (m, 2H), 1,76 (ddq, J = 14,9, 11,3, 7,5 Hz, 1H), 1,53 - 1,40 (m, 1H), 1,10 -

0,98 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 286,1, encontrado 287,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,39 min (3 min de ejecución).

Paso 3: Ácido 4-[2-(2,2-difluorociclopropilo)etoxi]-3-metoxi-benzoico

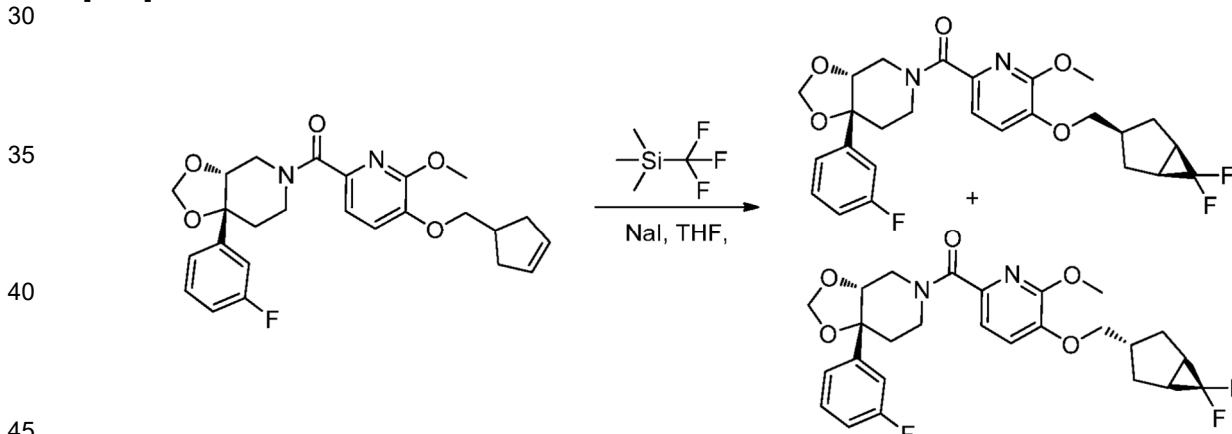
5 [0319]



15 [0320] Una solución de metilo 4-[2-(2,2-difluorociclopropilo)etoxi]-3-metoxi-benzoato (144 mg, 0,50 mmol) en metanol (1 ml) se trató con hidróxido de sodio (250 μ l, 1,50 mmol) (solución acuosa 6 N) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60°C. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó con 6 N HCl a pH = 1 induciendo la formación de un precipitado blanco. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó durante la noche en un horno de vacío a 40°C proporcionando ácido 4-[2-(2,2-difluorociclopropilo)etoxi]-3-metoxi-benzoico (125 mg, 87,8%) como blanco sólido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,04 (tdd, J = 14,3, 13,0, 7,0 Hz, 2H), 1,77 (ddq, J = 14,8, 11,2, 7,4 Hz, 1H), 1,54 -1,40 (m, 1H), 1,11 - 0,94 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 272,1, encontrado 273,0 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,08 min.

20 [0321] $(5-(((1R,3r,5S)-6,6\text{-difluorobiciclo}[3,1,0]\text{hexano}-3\text{-ilo})\text{metoxi})-6\text{-metoxipiridina}-2\text{-ilo})$ ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona y $(5-(((1R,3s,5S)-6,6\text{-difluorobiciclo}[3,1,0]\text{hexano}-3\text{-ilo})\text{metoxi})-6\text{-metoxipiridina}-2\text{-ilo})$ ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona

30 [0321]

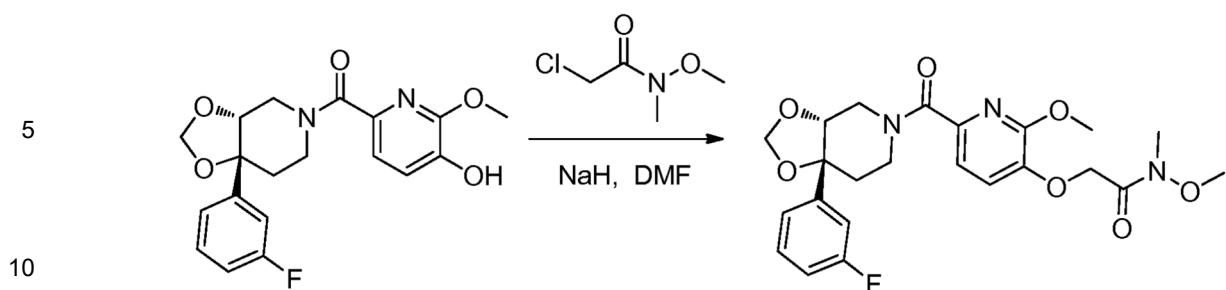


50 [0322] A una solución de [(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-(ciclopent-3-en-1-ilmetoxi)-6-metoxi-2-piridilo]metanona (90 mg, 0,20 mmol) en THF (2 ml) se añadió yoduro de sodio (59 mg, 0,40 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 2 minutos y se añadió trimetilo-(trifluorometilo)silano (70 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 80°C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a t a y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar (5-(((1R, 3r, 5S)-6,6-difluorobiciclo[3,1,0]hexano-3-ilo)metoxi)-6-metoxipiridina-2-ilo) ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona (3,2 mg, 3,0%). ESI-MS m/z calc. 505,3, encontrado 505,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,08 min. y (5-(((1R, 3s, 5S)-6,6-difluorobiciclo[3,1,0]hexano-3-ilo)metoxi)-6-metoxipiridina-2-ilo) ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona (2,9 mg, 2,8%). ESI-MS m/z calc. 504,5, encontrado 505,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 2,01 min (3 min de ejecución).

60 [(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-(2-ciclopropilo-2,2-difluoro-ethoxy)-6-metoxi-2-piridilo]metanona

65 **Paso 1:** 2-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carbonilo]-2-metoxi-3-piridilo]oxi]-N-metoxi-N-metilo-acetamida

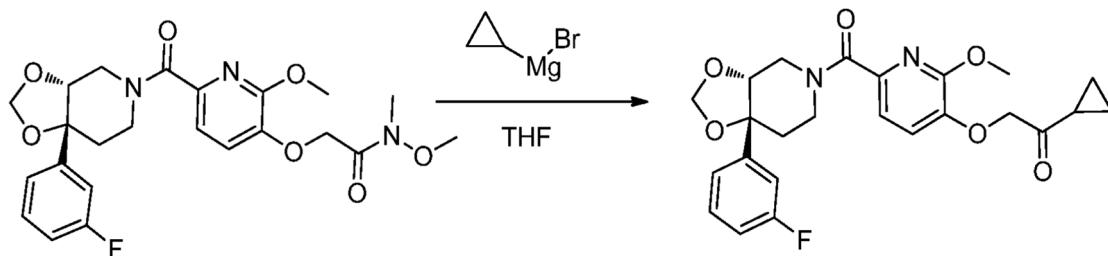
[0323]



[0324] A un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió [(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-hidroxi-6-metoxi-2-piridilo]metanona (75 mg, 0,20 mmol) y DMF (2 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió hidruro de sodio (8 mg, 0,20 mmol). Después de 5 minutos, se añadió 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (28 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 45°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC (1% -99%) ACN: H₂O con un 0,1% de HCl modificador proporcionando 2-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carbonilo]-2-metoxi-3-piridilo]oxi]-N-metoxi-N-metilo-acetamida (28 mg, 28%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 475,2, encontrado 476,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,73 min (3 min de ejecución).

Paso 2: 1-ciclopropilo-2-((6-(3-fluorofenilo)hexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carbonilo)-2-metoxipiridina-3-il)oxi)etanona

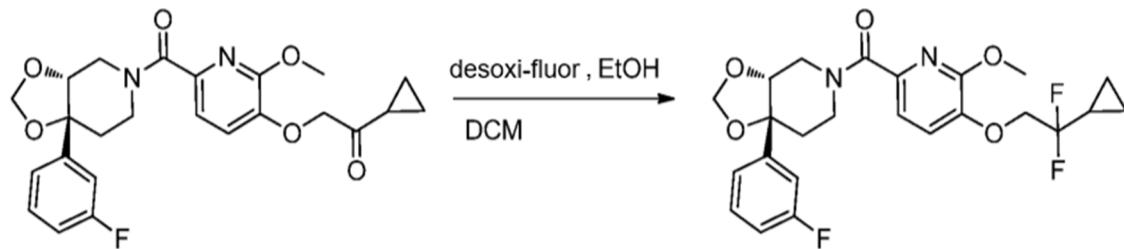
[0325]



[0326] A un matraz de fondo redondo de 10 ml que contiene 2-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carbonilo]-2-metoxi-3-piridilo]oxi]-N-metoxi-N-metilo-acetamida (23 mg, 0,05 mmol) se añadió THF (1 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se trató gota a gota con bromuro de ciclopropilmagnesio (106 µl de 0,5 M en THF, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción bruta se purificó a través de HPLC de fase inversa (1% -99%) ACN: H₂O. ESI-MS m/z calc. 475,2, encontrado 476,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,73 min (3 min de ejecución).

Paso 3: [(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-(2-ciclopropilo-2,2-difluoro-etoxy)-6-metoxi-2-piridilo]metanona

[0327]

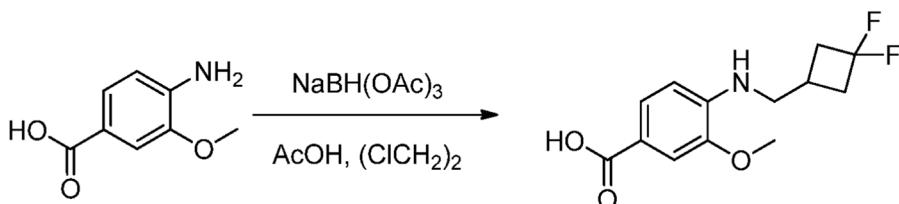


[0328] A un matraz de fondo redondo de 10 ml que contiene 2-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carbonilo]-2-metoxi-3-piridilo]oxi]-1-ciclopropilo-ethanona (16 mg, 0,03 mmol) se añadió diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se trató con etanol (0,4 µl, 0,007 mmol) seguido de la adición gota a gota de desoxi-fluor (16 ml, 0,085 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió nuevamente desoxi-fluor (16 µl, 0,085 mmol) y después de 3 h la

mezcla de reacción se diluyó con dicloroetano (2 ml) y se calentó a 50°C en un baño de aceite durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. El diclorometano se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de HPLC en fase inversa (1%-99%) ACN: H₂O con un 0,1% de HCl modificador para producir [(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-(2-ciclopropilo-2,2-difluoro-etoxy)-6-metoxi-2-piridilo]metanona (8,2 mg, 45,4%). ESI-MS m/z calc. 478,2, encontrado 479,3 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,82 min (3 min de ejecución).

Ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metilamino]-3-metoxibenzoico

[0329]

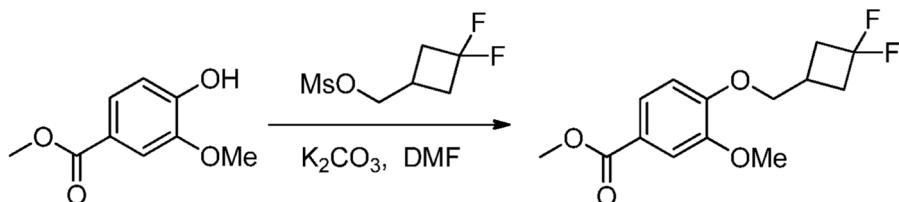


[0330] Una solución de ácido 4-amino-3-metoxibenzoico (200 mg, 1,20 mmol) y 3,3-difluorociclobutanocarbaldehído (144 mg, 1,20 mmol) en 1,2-dicloroetano (4 ml) se trataron con triacetoxiborohidruro de sodio (317 mg, 1,68 mmol) y ácido acético (68 µL, 1,20 mmol). Se añadió una gota de TFA y la mezcla de reacción heterogénea se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla se le añadió IN NaOH (50 ml) y DCM (50 ml) y las dos fases se separaron. La fase acuosa se acidificó a pH = 6 usando 6 N HCl y se extrajo con DCM: metanol (10: 1) (40 ml). La fase acuosa se acidificó adicionalmente a pH = 1 y luego se extrajo con DCM: metanol (10: 1) (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando HCl como modificador. La evaporación de los volátiles a presión reducida proporcionó ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metilamino]-3-metoxibenzoico (17 mg, 5,1%) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 271,1, encontrado 272,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,3 min (3 min de ejecución).

Ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxibenzoico

Paso 1: 3-cloro-4-((3,3-difluorociclobutilo)metoxi)benzoato de metilo

[0331]



[0332] Se cargó un matraz de 1 L equipado con una entrada de nitrógeno, un condensador y una barra de agitación magnética con (3,3-difluorociclobutilo)metilo metanosulfonato (19,7 g, 88,6 mmol) y DMF anhídrido (400 ml). La mezcla se trató con metilo 4-hidroxi-3-metoxi-benzoato de metilo (16,1 g, 88,5 mmol) y polvo K₂CO₃ (24,5 g, 177,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 30 min. Una vez que el baño alcanzó esta temperatura, la mezcla de reacción se convirtió en un gel muy espeso que dejó la agitación magnética casi inoperante. La mezcla de reacción requirió agitación manual intermitente del gel con una espátula durante 3 h. Progresivamente, se restauró la agitación eficiente y la reacción se agitó durante 4 h adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en agua helada con agitación (dividida en 2 x 1,4 l). Las suspensiones resultantes se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h y se filtraron en el mismo filtro de Buchner. El sólido blanco combinado se lavó con agua (2 x 200 ml) y se secó parcialmente por succión. El sólido húmedo se disolvió en DCM (200 ml) y el agua residual se separó por decantación. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y los disolventes se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido rosa crudo. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (columna de 330 g) usando un gradiente de AcOEt (0 a 70% durante 30 min) en hexanos proporcionó 3-cloro-4-((3,3-difluorociclobutilo)metoxi)benzoato de metilo (22 g, 88% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 286,0, encontrado 287,0 (M+1); Tiempo de retención: 1,57 min (3 min de ejecución).

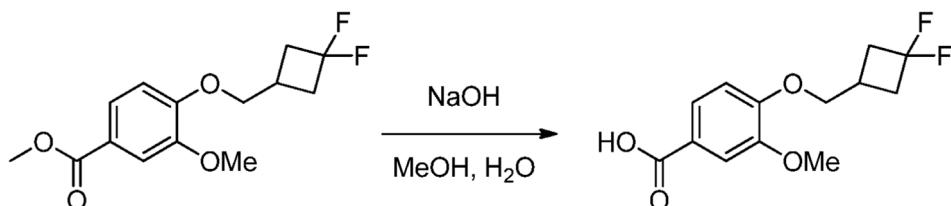
[0333] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente.

65

	Producto	Benzoato	Mesilato
5	3-cloro-4-((3,3-difluorociclobutilo)metoxi)benzoato de metilo	3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo	(3,3-difluorociclobutilo)metilo metanosulfonato
10	3-cloro-4-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]benzoato de metilo	3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo	(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)metilo metanosulfonato
15	4-[(3,3-difluorociclopentilo)metoxi]-3-metoxibenzoato de metilo	3-metoxi-4-hidroxibenzoato de metilo	(3,3-difluorociclopentilo)metilo metanosulfonato
20	4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxibenzoato de metilo	3-metoxi-4-hidroxibenzoato de metilo	(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)metilo metanosulfonato
	3-metoxi-4-[(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzoato de metilo	3-metoxi-4-hidroxibenzoato de metilo	2,2,3,3-tetrafluoropropoxi metanosulfonato

Paso 2: Ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxibenzoico

[0334]



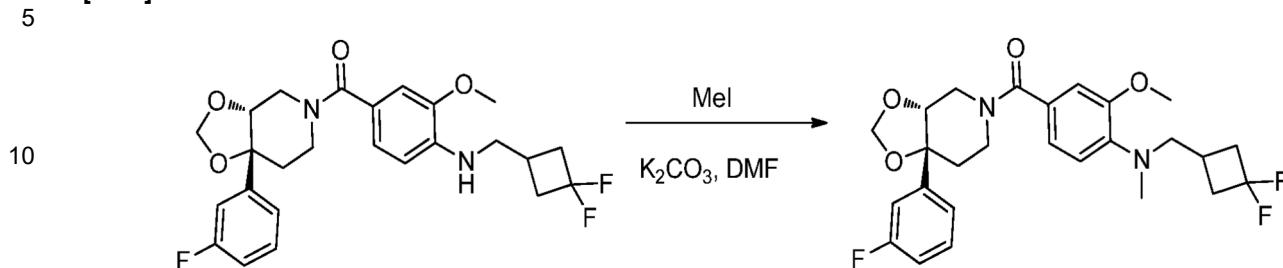
[0335] En un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra de agitación magnética, 3-cloro-4-((3,3-difluorociclobutilo)metoxi)benzoato de metilo (22 g, 77 mmol) se suspendió en MeOH (100 ml) y se agitó a 60°C hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadió NaOH (30 ml de 6 M, 180,0 mmol) (6N acuoso) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 1 litro y se diluyó con agua (500 ml). La solución se neutralizó mediante la adición gota a gota de HCl acuoso 6N (30 ml) durante 20 minutos, hasta que la solución alcanzó un pH = 2. Se añadió más agua (200 ml). El precipitado blanco resultante se filtró, se lavó con agua (3 x 100 ml) y se secó al vacío (40 °C) durante 3 días proporcionando ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxibenzoico (20,8 g, 86%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,90 - 2,63 (m, 3H), 2,63 - 2,34 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 272,1, encontrado 273,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,26 min (3 min de ejecución).

[0336] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente.

	Producto	Precursor
50	Ácido 3-cloro-4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]benzoico	3-cloro-4-((3,3-difluorociclobutilo)metoxi)benzoato de metilo
55	Ácido 3-cloro-4-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]benzoico	3-cloro-4-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]benzoato de metilo
60	Ácido 4-[(3,3-difluorociclopentilo)metoxi]-3-metoxibenzoico	metil4-[(3,3-difluorociclopentilo)metoxi]-3-metoxibenzoato
65	Ácido 3-metoxi-4-[(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzoico]	3-metoxi-4-[(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzoato de metilo]

[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metilo-metilo-amino]-3-metoxi-fenilo]metanona

[0337]

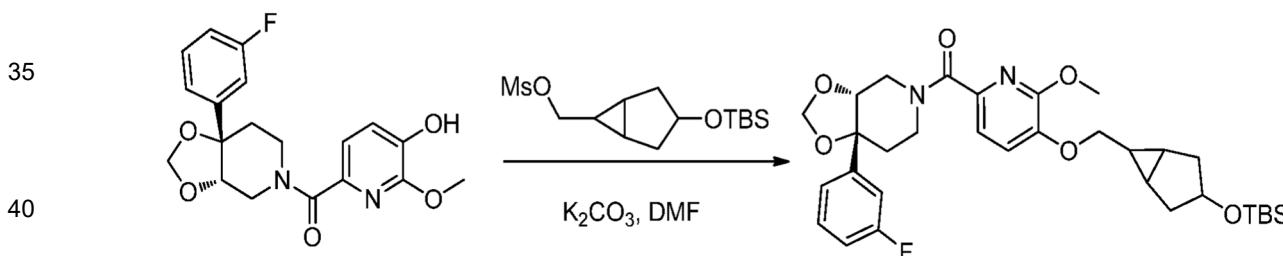


[0338] (4-((3,3-difluorociclobutilo)metilo)amino)-3-metoxifenilo ((3aR, 7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona (8,1 mg, 0,017 mmol) se disolvió en DMF (100 μ L). K_2CO_3 (7,0 mg, 0,051 mmol) y Mel (5 μ L, 0,08 mmol) se añadieron y la mezcla de reacción se agitó a t a durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 μ L) y DMF (850 μ L), se filtró y se purificó por HPLC preparativa usando HC1 como modificador. La fracción pura se recogió y los disolventes se eliminaron por evaporación a presión reducida para proporcionar [(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metilo-metilo-amino]-3-metoxi-fenilo]metanona (2,5 mg, 30,0%) como una película incolora. ESI-MS m/z calc. 490,5, encontrado 491,4 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,29 min (3 min de ejecución).

(5-((3,3-difluorobiciclo[3,1,0]hexano-6-ilo)metoxi)-6-metoxipiridina-2-ilo) ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona

Paso 1: (5-((3-((terc-butildimetsilsililo)oxi)biciclo[3,1,0]hexano-6-ilo)metoxi)-6-metoxipiridina-2-ilo) ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona

[0339]



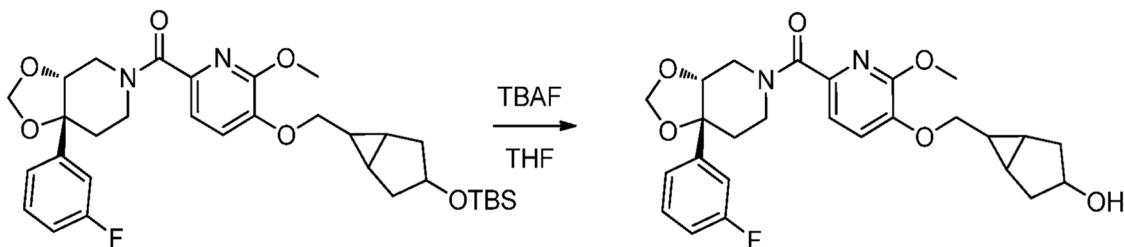
[0340] A una solución de [(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-(5-hidroxí-6-metoxi-2-piridilo)metanona (400 mg, 1,07 mmol) en DMF (5 ml) se añadió carbonato de potasio (221 mg, 1,60 mmol) seguido de la adición de (3-((terc-butildimetsilsililo)oxi)biciclo[3,1,0]hexano-6-ilo)metilo metanosulfonato (377 mg, 1,18 mmol). La mezcla se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se recargó con (3-((terc-butildimetsilsililo)oxi)biciclo[3,1,0]hexano-6-ilo)metilo metanosulfonato (377 mg, 1,18 mmol) y se calentó a 140°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (4x), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (EtOAc-Hex al 20-30%) para proporcionar (5-((3-((terc-butildimetsilsililo)oxi)biciclo[3,1,0]hexano-6-ilo)metoxi)-6-metoxipiridina-2-ilo) ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona (220 mg, 34,4%). ESI-MS m/z calc. 598,3, encontrado 599,5 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 2,65 min (3 min de ejecución).

Paso 2: ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo) (5-((3-hidroxibiciclo[3,1,0]hexano-6-ilo)metoxi)-6-metoxipiridina-2-ilo)metanona

[0341]

60

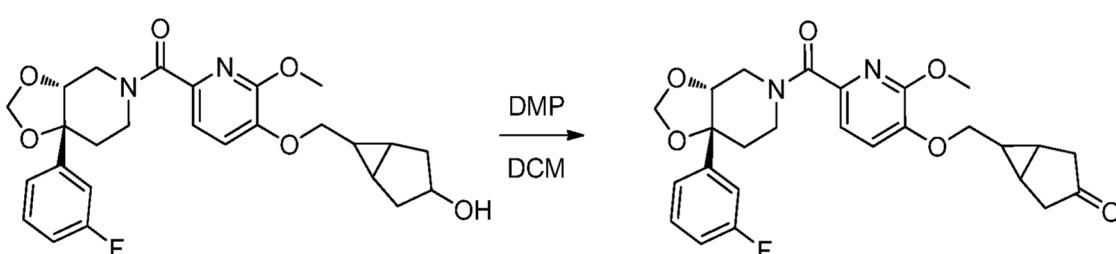
65



[0342] A una solución de (5-((3-((tertbutildimetsilsililo)oxi)biciclo [3,1,0] hexano-6-ilo)metoxi)-6-metoxipiridina-2-ilo) ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5 Se añadió (6H)-ilo)metanona (220 mg, 0,37 mmol) en THF (5 ml) fluoruro de tetrabutilamonio (108 ml, 0,37 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 24 h y se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna (80-100% EtOAcHex) para proporcionar ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo) (5-((3-hidroxibiciclo[3,1,0]hexano-6-ilo)metoxi)-6-metoxipiridina-2-ilo)metanona (105 mg, 56%). ESI-MS m/z calc. 484,2, encontrado 485,5 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,71 min (3 min de ejecución).

20 Paso 3: 6-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carbonilo]-2-metoxi-3-piridilo]oximetilo]biciclo[3,1,0]hexano-3-ona

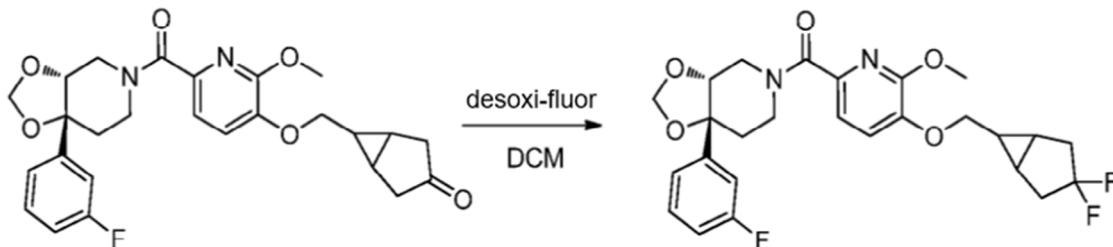
25 [0343]



[0344] A una solución de ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo) (5-((3-hidroxibiciclo[3,1,0]hexano-6-ilo)metoxi)-6-metoxipiridina-2-ilo)metanona (90 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió periodinano Dess Martin (87 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, se diluyó con DCM, se lavó con solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (2x), solución acuosa saturada de NaHCO₃, NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró a sequedad. El material bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 6-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carbonilo]-2-metoxi-3-piridilo]oximetilo]biciclo[3,1,0]hexano-3-ona (72 mg, 80%) como una mezcla de diastereómeros. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 8,0, 5,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,06 (m, 3H), 7,07 - 6,95 (m, 1H), 5,37 - 5,21 (m, 1H), 4,89 (d, J = 28,4 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 28,2, 4,3 Hz, 1H), 4,12 - 3,90 (m, 8H), 3,82 - 3,52 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 20,8, 2,7 Hz, 2H), 2,37 - 2,08 (m, 4H), 1,67 (s, 2H), 1,10 - 0,90 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 482,2, encontrado 483,7 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,77 min (3 min de ejecución).

50 Paso 4: (5-((3,3-difluorobiciclo[3,1,0]hexano-6-ilo)metoxi)-6-metoxipiridina-2-ilo) ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona

[0345]

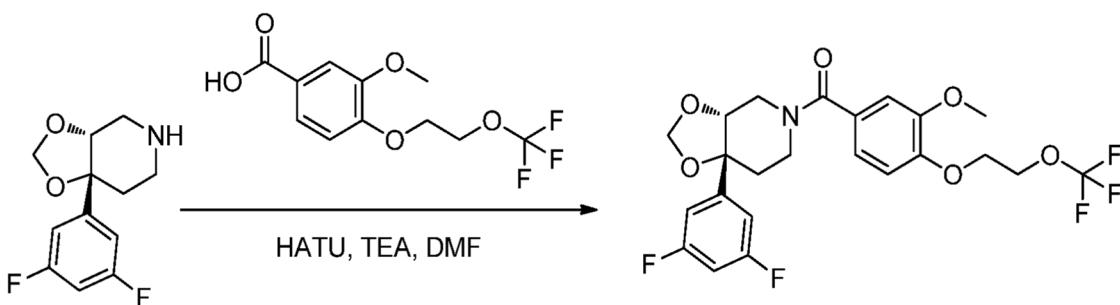


[0346] Una solución de 6-[[6-[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-carbonilo]-2-metoxi-3-piridilo]oximetilo]biciclo[3,1,0]hexano-3-ona (23 mg, 0,05 mmol) en DCM (2 mL) y EtOH (0,6 μL, 0,010 mmol) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Se añadió desoxi-fluor (26 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se

calentó a 50°C durante 30 min. La mezcla de reacción se recargó con desoxi-fluor (26 mg, 0,12 mmol) y se calentó a 50°C durante 18 h. La reacción se recargó con desoxi-fluor (26 mg, 0,12 mmol) y se calentó a 50°C durante 60 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (40-60% EtOAc-Hex) proporcionó (5-((3,3-difluorobiciclo[3,1,0]hexano-6-ilo)metoxi)-6-metoxipiridina-2-ilo) ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona (5,5 mg, 20,6%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 8,0, 6,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 9,7, 7,4 Hz, 1H), 5,30 (t, J = 15,3 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 28,6 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 18,1, 14,0 Hz, 1H), 4,09 - 3,85 (m, 8H), 3,79 - 3,55 (m, 1H), 2,51 - 2,08 (m, 6H), 1,47 (s, 2H), 1,24 (dt, J = 11,4, 6,4 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 504,2, encontrado 505,5 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,84 min (3 min de ejecución).

[(3aR,7aR)-7a-(3,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona

[0347]



[0348] Se cargó un vial de 20 ml con (3aR,7aR)-7a-(3,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina (215 mg, 0,89 mmol), ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico (250 mg, 0,89 mmol) y HATU (372,8 mg, 0,98 mmol). Se añadió DMF anhídrico (3,5 ml) y la mezcla se agitó hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadió trietilamina (497 ml, 3,56 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, momento en el cual la LCMS indicó la finalización de la reacción. Se añadieron agua y NaCl acuoso saturado. El material gomoso que se formó se separó de la fase acuosa y se disolvió en DCM (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (columna de 24 g) usando un gradiente de AcOEt (0 a 100% durante 15 min) en hexanos. El producto eluyó con acetato de etilo al 65-85% (ciclo de 10-13 minutos). Las fracciones puras se recogieron y los disolventes se eliminaron a presión reducida. [(3aR,7aR)-7a-(3,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona (268 mg, 59,4%) se aisló como una espuma sólida blanquecina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (s ancho, 1H), 7,06 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 3H), 6,76 (tt, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 4H), 4,2-4,0 (ancho d, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,72 (ancho s, 3H), 2,32 - 1,90 (ancho m, 2H). ESI-MS m/z calc. 503,1, encontrado 504,0 (M+1)⁺; Tiempo de retención: 1,91 min (3 min de ejecución).

[0349] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente.

Producto	Ácido	Amina
(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 4-isopropoxi-3-metilo-benzoico	6-fenilo-[4,1,0] 3-heptano azabiciclo
[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
(4-isopentiloxi-3-metoxi-fenilo)-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 4-isopentiloxi-3-metoxi-benzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
[4-(1-hidroxi-1-metilo-etilo)-3-metoxifenilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 4-(1-hidroxi-1-metilo-etilo)-3-metoxi-benzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
[3-metoxi-4-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)fenilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 3-metoxi-4-(tetrahidrofurano-2-ilmetoxi)benzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
[4-16-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	(5-isopropoxi-6-metilo-2-piridilo)-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 5-isopropoxi-6-metilo-piridina-2-carboxílico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
10	[5-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-6-metoxi-2-piridilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 5-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-6-metoxi-piridina-2-carboxílico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
15	[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxifenilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-benzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
20	[4-14-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo fenilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
25	[3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metilo-etilo)fenilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metilo etilo)benzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
30	[3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoximetilo)fenilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoximetilo)benzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
35	[4-(1-hidroxi-1-metilo-etilo)-3-metilo fenilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 4-(1-hidroxi-1-metilo-etilo)-3-metilo-benzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
40	(6-isopropoxi-3-piridilo)-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 6-isopropoxipiridina-3-carboxílico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
45	[6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
50	(3-fluoro-2-metoxi-fenilo)-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 3-fluoro-2-metoxi-benzoico	6-fenilo-[4,1,0] 3-heptano azabiciclo
55	2,3-dihidrobenzofurano-7-ilo-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 2,3-dihidrobenzofurano-7-carboxílico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
60	(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)-(8-quinolilo)metanona	ácido quinolin-8-carboxílico	6-fenilo-[4,1,0] 3-heptano azabiciclo
65	[4-14-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metoxi fenilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-benzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
	2-isopropoxi-5-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-carbonilo)benzonitrilo	Ácido 3-ciano-4-isopropoxi-benzoico	6-fenilo-[4,1,0] 3-heptano azabiciclo
	(3-fluoro-4-isopropoxi-fenilo)-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 3-fluoro-4-isopropoxi-benzoico	6-fenilo-[4,1,0] 3-heptano azabiciclo
	(6-isopropoxi-5-metilo-3-piridilo)-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 6-isopropoxi-5-metilo-piridina-3-carboxílico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
	[4-(1-hidroxiciclobutilo)fenilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 4-(1-hidroxiciclobutilo)benzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilo-propilo)fenilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 3-fluoro-4-(2-hidroxi-2-metilpropilo)benzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
10	(4-isopropoxi-2-metoxi-fenilo)-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 4-isopropoxi-2-metoxibenzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
15	N-ciclopropilo-4-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-carbonilo)bencenosulfonamida	Ácido 4-(ciclopropilsulfamilo)benzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
20	(4-ethylsulfonilo-3-metilo-fenilo)-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 4-ethylsulfonilo-3-metilobenzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
25	(2-fluoro-4-isopropoxi-fenilo)-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 2-fluoro-4-isopropoxibenzoico	6-fenilo-[4,1,0] 3-heptano azabiciclo
30	[3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoximetilo)fenilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoximetilo)benzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
35	(5-metoxi-6-metilo-2-piridilo)-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 5-metoxi-6-metilo-piridina-2-carboxílico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
40	(5-isobutoxi-2-piridilo)-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	5-isobutoxypyridine-2-carboxílico ácido	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
45	[5-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-6-metoxi-2-piridilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 5-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-6-metoxi-piridina-2-carboxílico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
50	(4-isopropoxi-3-metilo-fenilo)-(6-fenilo-7-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo)metanona	Ácido 4-isopropoxi-3-metilobenzoico	azabiciclo 6-fenilo-7-[4,2,0] oxa-octano 3-
55	(5-isopropoxi-6-metilo-2-piridilo)-(6-fenilo-7-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo)metanona	Ácido 5-isopropoxi-6-metilo-piridina-2-carboxílico	6-fenilo-7-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano
60	[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]-(6-fenilo-7-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo)metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	6-fenilo-7-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano
	(6-fenilo-7-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo)-(8-quinolilo)metanona	ácido quinolin-8-carboxílico	azabiciclo 6-fenilo-7-[4,2,0] oxa-octano 3-
	[(3aS, 7aS)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aS, 7aS)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
	[(3aS, 7aS)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-3-metoxi-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxibenzoico	(3aS, 7aS)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
	[(3aS, 7aS)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aS, 7aS)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
	[(3aS, 7aS)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-isopropoxi-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-isopropoxi-3-metilobenzoico	(3aS, 7aS)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aS, 7aS)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metoxifenilo]metanona	Ácido 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-benzoico	(3aS, 7aS)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aS, 7aS)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(1-hidroxi-1-metilo-etilo)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(1-hidroxi-1-metilo-etilo)-3-metilo-benzoico	(3aS, 7aS)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aS, 7aS)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-(8-quinolilo)metanona	ácido quinolin-8-carboxílico	(3aS, 7aS)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[(3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-3-metoxifenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-benzoico	(3aR,7aR)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-isopropoxi-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-isopropoxi-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metoxifenilo]metanona	Ácido 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-benzoico	(3aR,7aR)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(1-hidroxi-1-metilo-etilo)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(1-hidroxi-1-metilo-etilo)-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-(8-quinolilo)metanona	ácido quinolin-8-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[5-ciclopropilo-7-(trifluorometilo)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a] pirimidina-2-ilo]-(6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo)metanona	Ácido 5-ciclopropilo-7-(trifluorometilo)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a] pirimidina-2-carboxílico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
55	[6-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo]-[4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	6-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
60	[4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]-(1R, 6S)-6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo]metanona	Ácido 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(1R, 6S)-6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
	[4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]-(1S, 6R)-6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo]metanona	Ácido 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(1S, 6R)-6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
	[(3aS, 7aS)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[2-(trifluorometoximetilo)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-ilo]metanona	Ácido 2-(trifluorometoximetilo)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico	(3aS, 7aS)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aS, 7aS)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aS, 7aS)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[2-(trifluorometoximetilo)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico	Ácido 2-(trifluorometoximetilo)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[(3aS, 7aS)-7a-(4-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aS, 7aS)-7a-(4-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aR,7aR)-7a-(4-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(4-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aR,7aR)-7a-pirimidina-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-pirimidina-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aS, 7aS)-7a-(1-metilpirazol-3-ilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aS, 7aS)-7a-(1-metilpirazol-3-ilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
55	[(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-benzoico	(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60	[(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-benzoico	(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aS, 7aS)-7a-(4-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aS, 7aS)-7a-(4-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aS, 7aS)-7a-(4-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aS, 7aS)-7a-(4-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aS, 7aS)-7a-(4-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-benzoico	(3aS, 7aS)-7a-(4-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aS, 7aS)-7a-(4-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-benzoico	(3aS, 7aS)-7a-(4-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aS, 7aS)-7a-(4-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoximetilo)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoximetilo)benzoico	(3aS, 7aS)-7a-(4-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[(3aR, 7aR)-7a-(4-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR, 7aR)-7a-(4-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
55	[(3aR, 7aR)-7a-(4-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR, 7aR)-7a-(4-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60	[(3aR, 7aR)-7a-(4-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-benzoico	(3aR, 7aR)-7a-(4-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
65			

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aR,7aR)-7a-(4-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoximetilo)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoximetilo)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(4-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR,7aR)-7a-pirimidina-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-pirimidina-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR,7aR)-7a-pirimidina-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxi-benzoico	(3aR,7aR)-7a-pirimidina-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[(3aR,7aR)-7a-pirimidina-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-isopropoxi-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-isopropoxi-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-pirimidina-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aR, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[(3aR,7aR)-7a-tiazol-4-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-tiazol-4-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
55	[(3aR,7aR)-7a-tiazol-4-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-tiazol-4-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60	[(3aR,7aR)-7a-tiazol-4-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-tiazol-4-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo)-[3-metoxy-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxy-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxy-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metoxy-benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aR,7aR)-7a-(6-bromo-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxy-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxy-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(6-bromo-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-hidroxi-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR,7aR)-7a-(3-cloro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxy-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxy-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-cloro-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR,7aR)-7a-(3-cloro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-cloro-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aR,7aR)-7a-(3-cloro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-cloro-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[(3aR,7aR)-7a-(3-cloro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-cloro-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
55	[(3aR,7aR)-7a-(3-cloro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-isopropoxi-6-metilo-2-piridilo]metanona	Ácido 5-isopropoxi-6-metilo-piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(3-cloro-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60	[(3aS,7aR)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metilo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metilo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico	(3aS,7aR)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilopropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzoico	(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metilo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metilo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico	(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilopropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzoico	(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[(3aR,7aR)-7a-(3-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-metoxi-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aR,7aR)-7a-(3-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-metoxi-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aR,7aR)-7a-(3-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-metoxi-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR,7aR)-7a-(3-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-metoxi-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR,7aR)-7a-(3-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-metoxi-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
55	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro- 3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluoro-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-il)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-il)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-il)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-il)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-il)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-il)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-il)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-il-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-il-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-il-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
55	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[4-(2-hidroxi-1,1-dimetilo-etilo)-3-metoxifenilo]-6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo]metanona	Ácido 4-(2-hidroxi-1,1-dimetilo-etilo)-3-metoxi-benzoico	6-fenilo-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
20	[(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6- etoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-etoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aS, 7aR)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6- etoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-etoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-ilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6- etoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-etoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(2-metiltiazol-4-ilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-fluoro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-fluoro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR, 7aS)-7a-tiazol-2-ilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR, 7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-(2,2-dimetilpropoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-(4,4,4-trifluoro-2-metilobutoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-(4,4,4-trifluoro-2-metilobutoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
55	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6- metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-(trifluorometilo)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-(trifluorometilo)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-ácido 3-(trifluorometilo)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-(2-fluoro-2-metilpropoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-hidroxifenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-(2,2-difluoropropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-(2,2-difluoropropoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-[(2,2-difluorociclopropilo)metoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[(2,2-difluorociclopropilo)metoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-terc-butoxietoxi)-3-clorofenilo]metanona	Ácido 4-(2-terc-butoxietoxi)-3-clorobenzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[7a-(2-piridilo)-2,3,3a,4,6,7-hexahidrofuro[3,2-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	7a-(2-piridilo)-3,3a,4,5,6,7-hexahidro-2Hfuro[3,2-c]piridina
55	[(3aR,7aR)-7a-(6-metilo-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(6-metilo-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60			

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aR,7aR)-7a-(6-metilo-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(6-metilo-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR,7aR)-7a-(6-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(6-metoxi-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR,7aR)-7a-(6-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(6-metoxi-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[(3aR,7aR)-7a-(6-isobutoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(6-isobutoxi-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aR,7aR)-7a-(6-isobutoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(6-isobutoxi-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aR,7aR)-7a-(6-isobutoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(6-isobutoxi-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-1,3,3a,4,6,7-hexahidrofuro[3,4-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona; [(3aS,7aS)-7a-(2-piridilo)-1,3,3a,4,6,7-hexahidrofuro[3,4-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona;	[(3aS,7aS)-7a-(2-piridilo)-1,3,3a,4,6,7-hexahidrofuro[3,4-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[Ácido 2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona; ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3,3a,4,5,6,7-hexahidro-1H-furo[3,4-c]piridina
40	[(3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo- etoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo- etoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxi-fenilo]metanona	Ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxibenzoico	(3aR,7aR)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxi-fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo- etoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
55	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo- etoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo- etoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxi-fenilo]metanona	Ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxibenzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-fluoro-5-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-fluoro-5-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(2,2-difluorociclopropilo)metoxi]-3-(trifluorometilo)fenilo]metanona	Ácido 4-[(2,2-difluorociclopropilo)metoxi]-3-(trifluorometilo)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo]metanona	Ácido 4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-ácido 3-(trifluorometilo)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-5-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-5-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(4aR, 8aR)-8a-fenilo-2,3,4a,5,7,8-hexahidro-[1,4]dioxino[2,3-c]piridina-6-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(4aR, 8aR)-8a-fenilo-3,4a,5,6,7,8-hexahidro-2H-[1,4]dioxino[2,3-c]piridina
30	[(3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-1-metilo-propoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoro-1-metilo-propoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2,2-difluoropropoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo]metanona	Ácido 4-(2,2-difluoropropoxi)-3-(trifluorometilo)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-(trifluorometilo)fenilo]metanona	Ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-(trifluorometilo)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
55	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-(trifluorometilo)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo etoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-(trifluorometilo)-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo etoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

60

65

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo- etoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo- etoxi)benzoico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(3,3-3-metoxi-fenilo)]metanona	ácido difluorociclobutilo)metoxi]-4-[3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxi-benzoico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(3,3-3-metoxi-fenilo)]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo- etoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo- etoxi)benzoico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo- etoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo- etoxi)benzoico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
55	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(3,3-3-metoxi-fenilo)]metanona	ácido difluorociclobutilo)metoxi]-4-[3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxi-benzoico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60			

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metilo-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]-[6-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	6-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
45	[6-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	6-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
50	[6-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	6-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
55	[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxifenilo]-[6-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo]metanona	Ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxibenzoico	6-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
60	[6-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo]-[3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-ethoxy)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-ethoxy)benzoico	6-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
65	[5-cloro-6-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-3-piridilo]-[6-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo]metanona	Ácido 5-cloro-6-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-3-carboxílico	6-(4-fluorofenilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-cloro-6-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-3-piridilo]metanona	Ácido 5-cloro-6-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-3-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-cloro-6-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-3-piridilo]metanona	Ácido 5-cloro-6-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-3-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	3-[(3aR,7aR)-5-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-7a-ilo]benzonitrilo	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	3-[(3aR,7aR)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-7a-ilo]benzonitrilo
25	3-[(3aR,7aR)-5-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carbonilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-7a-ilo]benzonitrilo	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	3-[(3aR,7aR)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-7a-ilo]benzonitrilo
30	3-[(3aR,7aR)-5-[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxibenzoilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-7a-ilo]benzonitrilo	Ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxibenzoico	3-[(3aR,7aR)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-7a-ilo]benzonitrilo
35	3-[(3aR,7aR)-5-[3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi)benzoilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-7a-ilo]benzonitrilo	Ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi)benzoico	3-[(3aR,7aR)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-7a-ilo]benzonitrilo
40	[(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxifenilo]metanona	Ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxibenzoico	(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
55	[(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60	[(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxifenilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxy)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxy)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]-[6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
20	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-(ciclobutilmethoxy)-6-metoxi-2-piridilo]metanona	Ácido 5-(ciclobutilmethoxy)-6-metoxipiridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(3,3,3-metoxi-fenilo]metanona	ácido difluorociclobutilo)metoxi]-4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxi-benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxy)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxy)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxifenilo]metanona	Ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxibenzoico	(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
55	[(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico	3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60	[(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxy)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxy)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-2-piridilo]metanona	Ácido 5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-2-piridilo]metanona	Ácido 5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-2-piridilo]metanona	Ácido 5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-2-piridilo]metanona	Ácido 5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-2-piridilo]metanona	Ácido 5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-1,3,3a,4,6,7-hexahidrofuro[3,4-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3,3a,4,5,6,7-hexahidro-1H-furo[3,4-c]piridina
45	(3aS, 7aS)-5-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoilo]-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-3H-furo[3,4-c]piridina-1-ona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aS, 7aS)-7a-(2-piridilo)-3,3a,4,5,6,7-hexahidrofuro[3,4-c]piridina-1-ona
50	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxi-fenilo]metanona	Ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxibenzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
55	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aS, 7aS)-7a-(2-piridilo)-1,3,3a,4,6,7-hexahidrofuro[3,4-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aS, 7aS)-7a-(2-piridilo)-3,3a,4,5,6,7-hexahidro-1H-furo[3,4-c]piridina
10			
15	[(3aR, 7aR)-7a-[6-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR, 7aR)-7a-[6-(trifluorometilo)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20			
25	[(3aR, 7aR)-7a-[6-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxi-fenilo]metanona	Ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxibenzoico	(3aR, 7aR)-7a-[6-(trifluorometilo)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30			
35	[(3aR, 7aR)-7a-[6-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico	(3aR, 7aR)-7a-[6-(trifluorometilo)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40			
45	[(3aR, 7aR)-7a-[6-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiloetoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metiloetoxi)benzoico	(3aR, 7aR)-7a-[6-(trifluorometilo)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50			
55	[(3aR, 7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR, 7aR)-7a-[6-(trifluorometilo)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60			
65	[(3aR, 7aR)-7a-(3-clorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[[(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)metoxi]piridina-2-carboxílico]	(3aR, 7aR)-7a-(3-clorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-2,2-dideuterio-7a-(3,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR,7aR)-7a-[6-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-2-piridilo]metanona	Ácido 5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-[6-(trifluorometilo)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]-[(1S,6R)-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(1S, 6R)-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
25	[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]-[(1R,6S)-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(1R, 6S)-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
30	[(3aR,7aR)-7a-fenilo-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-fenilo-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]-2-piridilo]metanona	6-metoxi-5-(1--2,2,2-trifluoro metilo- etoxi)piridina-2-carboxílico ácido	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metilo- etoxi)-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-2-piridilo]metanona	6-metoxi-5-(1--2,2,2-trifluoro metilo- etoxi)piridina-2-carboxílico ácido	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-(2,2,2-trifluoro-1-metilo- etoxi)-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
55	[(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-2-piridilo]metanona	6-metoxi-5-(1--2,2,2-trifluoro metilo- etoxi)piridina-2-carboxílico ácido	(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60	[(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(difluorometilsulfonilo)fenilo]metanona	Ácido 4-(difluorometilsulfonilo)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[7,7-difluoro-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	7,7-difluoro-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
15	[4-[3,3-difluorociclobutilo]metoxi]-3-metoxifenilo]-[7,7-difluoro-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo]metanona	Ácido 4-[3,3-difluorociclobutilo]metoxi]-3-metoxibenzoico	7,7-difluoro-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
20	[(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiloetoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiloetoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiloetoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiloetoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(2,3-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilopropoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilopropoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-[3,3-difluorociclobutilo]metoxi]-6-metoxi-2-piridilo]metanona	Ácido 5-[3,3-difluorociclobutilo]metoxi]-6-metoxi-piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]-[(1S, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(1S, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano
50	[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]-[(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-y]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano
55	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]pirido i n-5-ilo]-[4-[2-(2,2-difluorociclopropilo)etoxi]-3-metoxifenilo]metanona	Ácido 4-[2-(2,2-difluorociclopropilo)etoxi]-3-metoxibenzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60	[(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
	[(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-2-piridilo]metanona	Ácido 5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6- etoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-etoxi-5-[2-(trifluorometoxi)etoxi]piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]-[7,7-difluoro-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano-3-ilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	7,7-difluoro-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4,1,0]heptano
35	[(3aR,7aR)-7a-(4-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-2-piridilo]metanona	Ácido 5-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-6-metoxi-piridina-2-carboxílico	(3aR,7aR)-7a-(4-metoxi-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR,7aR)-7a-(4-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(4-metoxi-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aR,7aR)-7a-(4-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(4-metoxi-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
55	[(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-clorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-fluoro-3-metoxifenilo]metanona	Ácido 4-fluoro-3-metoxibenzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(ciclobutilmethoxy)-3-methoxy-fenilo]metanona	Ácido 4-(ciclobutilmethoxy)-3-metoxibenzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[3-fluorocyclobutilo]methoxy]-3-methoxy-fenilo]metanona	Ácido 4-[(3-fluorocyclobutilo)metoxy]-3-metoxibenzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-methoxy-4-(2,2,3,3-tetrafluoro-1-metilopropoxy)fenilo]metanona	Ácido 3-methoxy-4-(2,2,3,3-tetrafluoro-1-metilopropoxy)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxy)ethoxy]fenilo]-[(1S, 6R)-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano-3-ilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxy)ethoxy]benzoico	(1S, 6R)-6-(2-piridilo)-3-azabiciclo[4.1.0]heptano
25	[(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-methoxy-4-[2-(trifluorometoxy)ethoxy]fenilo]metanona	Ácido 3-methoxy-4-[2-(trifluorometoxy)ethoxy]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluoromethyl)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[3,3-difluorocyclobutilo]methoxy]-3-methoxy-fenilo]metanona	Ácido 4-[(3,3-difluorocyclobutilo)metoxy]-3-metoxibenzoico	(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluoromethyl)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR,7aR)-7a-(3,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[3,3-difluorocyclobutilo]methoxy]-3-methoxy-fenilo]metanona	Ácido 4-[(3,3-difluorocyclobutilo)metoxy]-3-metoxibenzoico	(3aR,7aR)-7a-(3,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluoromethyl)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[2-(2,2-difluorocyclopropyl)ethoxy]-3-methoxy-fenilo]metanona	Ácido 4-[2-(2,2-difluorocyclopropyl)ethoxy]-3-metoxibenzoico	(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluoromethyl)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aR,7aR)-7a-(6-cloro-4-methoxy-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-methoxy-4-[2-(trifluorometoxy)ethoxy]fenilo]metanona	Ácido 3-methoxy-4-[2-(trifluorometoxy)ethoxy]benzoico	(3aR,7aR)-7a-(6-cloro-4-methoxy-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	[(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-fluoro-4-[2-(trifluorometoxy)ethoxy]fenilo]metanona	Ácido 3-fluoro-4-[2-(trifluorometoxy)ethoxy]benzoico	(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
55	[(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-methylpropoxy)-3-(trifluoromethyl)fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-methylpropoxy)-ácido 3-(trifluoromethyl)benzoico	(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
60			

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-(trifluorometilo)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-(trifluorometilo)-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico	(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
10	[(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-(2-fluoro-2-metilpropoxi)benzoico	(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxifenilo]metanona	Ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxibenzoico	(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
25	[(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
30	[(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[6-metoxi-5-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]-2-piridilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]piridina-2-carboxílico	(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(2,2,2-trifluoro-1-metilo-etoxi)benzoico	(3aS, 7aS)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR, 7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metilamino]-3-metoxifenilo]metanona	Ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metilamino]-3-metoxibenzoico	(3aR, 7aR)-7a-(3-fluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxifenilo]-[(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-yl]metanona	Ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxibenzoico	(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano
50	[6-metoxi-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-2-piridilo]-[(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo]metanona	Ácido 6-metoxi-5-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridina-2-carboxílico	(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano
55	[3-cloro-4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]fenilo]-[(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-yl]metanona	Ácido 3-cloro-4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]benzoico	(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano
60	[3-cloro-4-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]fenilo]-[(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[[1-(trifluorometilo)ciclopropilo]metoxi]benzoico	(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano
	[3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]-[(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano-3-ilo]metanona	Ácido 3-metilo-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4,2,0]octano

(Continuación)

	Producto	Ácido	Amina
5	[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo]-[(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4.2.0]octano-3-ilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-ácido 3-(trifluorometilo)benzoico	(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4.2.0]octano
10	[(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(3,3-difluorociclopentilo)metoxi]-3-metoxi-fenilo]metanona	Ácido 4-[(3,3-difluorociclopentilo)metoxi]-3-metoxi-benzoico	(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
15	[(3aR,7aR)-7a-(4-metoxi-2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxi-fenilo]metanona	Ácido 4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]-3-metoxibenzoico	(3aR,7aR)-7a-(4-metoxi-2-piridilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
20	[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]-[(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4.2.0]octano-3-ilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(1R, 6R)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4.2.0]octano
25	[3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]fenilo]-[(1S, 6S)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4.2.0]octano-3-ilo]metanona	Ácido 3-cloro-4-[2-(trifluorometoxi)etoxi]benzoico	(1S, 6S)-6-(2-piridilo)-8-oxa-3-azabiciclo[4.2.0]octano
30	[(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-[(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)metoxi]fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-[(1-(trifluorometilo)ciclopropilo)metoxi]benzoico	(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
35	[(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
40	[(3aR,7aR)-7a-(3,5-difluorofenilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[3-metoxi-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenilo]metanona	Ácido 3-metoxi-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzoico	(3aR,7aR)-7a-(3,5-difluorofenilo)-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
45	[(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-[4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-fenilo]metanona	Ácido 4-(2-fluoro-2-metilo-propoxi)-3-metilo-benzoico	(3aR,7aR)-7a-[4-(trifluorometilo)-2-piridilo]-4,5,6,7-tetrahidro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina
50	(3-cloro-4-((3,3-difluorociclobutilo)metoxi)fenilo)-(3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona		
	Paso 1: [(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-ilo]-(3-cloro-4-fluorofenilo)metanona		
55	[0350]		
60			
65			

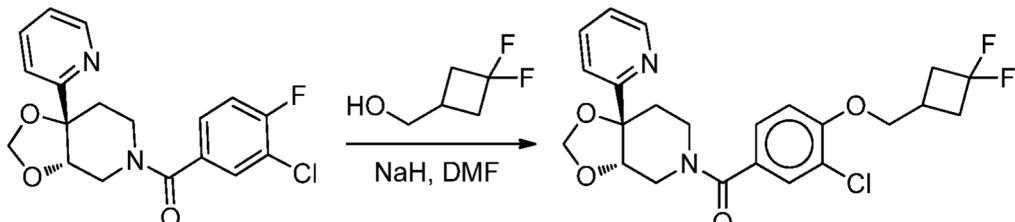
[0351] Una solución de ácido 3-cloro-4-fluoro-benzoico (440 mg, 2,52 mmol) en DMF (7,2 mL) se trató con HATU (960 mg, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 min. Una solución de (3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilohexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina (500 mg, 2,4 mmol) y trietilamina (2,5 mL, 14,5 mmol) DMF (7,1 ml) se añadió a la mezcla y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El producto se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con agua, solución acuosa saturada de NaCl, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía flash (acetato de etilo-hexanos 10-50%) proporcionó [(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-il]-[3-cloro-4-fluorofenilo]metanona (643 mg, 73%) que se usó directamente en la siguiente reacción. ESI-MS m/z calc. 362,8, encontrado 363,13 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,27 min (3 min de ejecución).

[0352] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente.

	Producto	Ácido	Ácido benzoico
15	(3-cloro-4-fluorofenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilohexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona	[dimetilamino-(triazolo [5,4-b]piridina 3-iloxi)metileno]-dimetilamonio	Ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico
20	(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilohexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona	[dimetilamino-(triazolo [5,4-b]piridina 3-iloxi)metileno]-dimetilamonio	Ácido 4-fluoro-3-(trifluorometilo)benzoico
25	(3-cloro-4-fluorofenilo) ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona	(3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)hexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina	Ácido 3-cloro-4-fluorobenzoico

Paso 2: (3-cloro-4-((3,3-difluorociclobutilo)metoxi)fenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilohexahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona

[0353]



[0354] Se trató una solución de (3,3-difluorociclobutilo) metanol (118 mg, 0,96 mmol) en DMF (1 ml) con hidruro de sodio (42 mg, 1,06 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 5 min. [(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-il]-[3-cloro-4-fluorofenilo]metanona (175 mg, 0,48 mmol) se añadió como una solución en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con NaCl acuoso saturado (1 x 75 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice: columna de gel de sílice de 4 gramos, gradiente de acetato de etilo/hexano al 25-75% durante 15 minutos para proporcionar [(3aR,7aR)-7a-(2-piridilo)-3a,4,6,7-tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5-il]-[3-cloro-4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]fenilo]metanona (130 mg, 58%) como un aceite espeso. ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, J = 25,5 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,09 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 53,2 Hz, 4H), 2,69 (dd, J = 45,1, 10,2 Hz, 5H), 2,35 (s, 1H), 2,09 (d, J = 63,9 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 464,1, encontrado 465,3 ($M+1$)⁺; Tiempo de retención: 1,57 min (3 min de ejecución).

[0355] Los siguientes compuestos se prepararon usando el procedimiento descrito anteriormente.

60

65

	Producto	Precursor
5	(3-cloro-4-(neopentiloxi)fenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona	(3-cloro-4-fluorofenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona
10	(3-cloro-4-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutoxi)fenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona	(3-cloro-4-fluorofenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona
15	(3-cloro-4-((3,3-difluorociclobutilo)metoxi)fenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona	(3-cloro-4-fluorofenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona
20	(3-cloro-4-((2,2-difluorociclopropilo)metoxi)fenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona	(3-cloro-4-fluorofenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona
25	(4-((2,2-difluorociclopropilo)metoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona	(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona
30	(4-((3,3-difluorociclobutilo)metoxi)-3-(trifluorometilo)fenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona	(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona
35	((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo) (3-(trifluorometilo)-4-((1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)oxi)fenilo)metanona	(4-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona
40	(4-(ciclobutilmethoxy)-3-metoxifenilo) ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona	(3-cloro-4-fluorofenilo) ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona
45	(4-(((1r, 3R)-3-fluorociclobutilo)metoxi)-3-metoxifenilo) ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona	(3-cloro-4-fluorofenilo) ((3aR,7aR)-7a-(3-fluorofenilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona
50	(3-cloro-4-(2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi)fenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona	(3-cloro-4-fluorofenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona
55	(3-cloro-4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona	(3-cloro-4-fluorofenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona
60	(3-cloro-4-(2,2-difluoropropoxi)fenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona	(3-cloro-4-fluorofenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona
65	(3-cloro-4-((1,1,1-trifluoropropano-2-ilo)oxi)fenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona	(3-cloro-4-fluorofenilo) ((3aR,7aR)-7a-(piridina-2-ilo)tetrahidro-[1,3]dioxolo[4,5-c]piridina-5(6H)-ilo)metanona

[0356] A continuación, la Tabla 3 enumera los datos analíticos para los compuestos de la Tabla 1.

Tabla 3.

Nº Comp.	LC/MS M + 1	LC/RT min	RMN
1	479,00	1,52	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,41 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 1H), 7,35 (dt, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 7,19 - 6,98 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,34 (s ancho, 1H), 4,93 (s ancho, 1H), 4,68 (s ancho, 1H), 4,38 (m ancho, 1H), 4,08 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,02 (s ancho, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s ancho, 1H), 3,49 (m ancho, 1H), 2,91 - 2,62 (m, 3H), 2,60 - 2,42 (m, 2H), 2,33 (ancho m, 2H).

ES 2 780 699 T3

(Continuación)

	Nº Comp.	LC/MS M + 1	LC/RT min	RMN
5	2	483,20	1,94	
	3	501,10	1,15	
10	4	504,50	1,97	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,11 (s ancho, 1H), 7,06 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,96-6,87 (m, 3H), 6,76 (tt, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,42 - 4,25 (m, 4H), 4,2-4,0 (ancho d, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,72 (ancho s, 3H), 2,32 - 1,90 (ancho m, 2H).
	5	384,40	1,68	
	6	437,25	1,52	
	7	432,50	1,54	
15	8	428,32	1,46	
	9	361,40	0,90	
	10	337,40	1,89	
	11	326,11	1,82	
20	12	470,40	1,60	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,11-8,93 (m, 2H), 7,80 - 7,60 (m, 1H), 7,19-7,00 (m, 3H), 5,38 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,40 - 4,35 (m, 2H), 4,30 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 4,09 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,87 - 3,76 (m, 2H), 3,70 (s, 1H), 2,67 - 2,16 (m, 2H).
25	13	366,50	1,95	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,47-7,22 (m, 7H), 6,99 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 4,72 - 4,54 (m, 2H), 4,46 - 4,03 (m, 2H), 3,99 - 3,74 (m, 2H), 3,66 (dd, J = 25,7, 12,9 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 15,9 Hz, 1H), 2,57 - 2,25 (m, 1H), 2,21 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 5,8 Hz, 6H).
	14	323,13	1,54	
	15	384,13	1,69	
	16	354,16	2,00	
30	17	439,30	1,39	
	18	351,18	2,07	
	19	354,16	2,04	
	20	320,12	1,77	
35	21	351,18	1,98	
	22	439,30	1,39	
	23	431,23	1,30	
	24	437,25	1,52	
40	25	413,10	1,15	
	26	397,12	1,68	
	27	416,40	1,68	
	28	348,17	1,68	
	29	336,40	1,59	
45	30	419,26	1,33	
	31	419,26	1,33	
	32	484,30	1,88	
	33	345,50	1,42	
50	34	445,50	1,18	
	35	361,16	1,91	
	36	430,28	1,75	
	37	368,16	1,71	
	38	448,28	1,76	
	39	475,20	1,71	
55	40	471,00	1,18	
	41	499,50	1,09	
	42	428,28	1,45	
	43	361,25	1,33	
60	44	398,40	1,79	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,28 a 7,19 (m, 4H), 7,02 - 6,94 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,45 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (s, 2H), 1,74 (s, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,04 (s, 1H), 0,88 (t, J = 5,3 Hz, 1H).
	45	382,29	1,51	
	46	472,30	1,45	
65	47	448,31	1,76	

ES 2 780 699 T3

(Continuación)

	Nº Comp.	LC/MS M + 1	LC/RT min	RMN
5	48	484,26	1,88	
	49	382,29	1,50	
	50	453,30	1,32	
10	51	466,30	1,87	
	52	421,20	1,80	
	53	430,29	1,61	
	54	466,40	1,87	
	55	451,90	1,42	
15	56	367,50	1,58	
	57	354,50	1,69	
	58	430,29	1,61	
	59	463,00	1,24	
20	60	397,19	1,65	
	61	467,40	1,41	
	62	463,00	1,24	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,82 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,20 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,54 - 4,25 (m, 5H), 4,07 - 3,53 (m, 4H), 2,55 - 2,02 (m, 2H).
25	63	429,40	1,69	
	64	467,20	0,96	¹ H RMN (400 MHz, C ₆ D ₆) δ 8,53 (s, 1H), 7,21 - 7,04 (m, 3H), 6,78 - 6,65 (m, J = 7,7 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,15 - 3,91 (m, 4H), 3,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 4H), 3,68 - 3,58 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,18 - 2,95 (m, J = 29,0, 16,9 Hz, 2H), 2,27 - 1,98 (m, J = 53,8, 18,8 Hz, 2H).
30	65	408,30	1,85	
	66	467,30	1,35	
	67	418,30	1,63	
35	68	469,10	1,40	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,59 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,85 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,26 (m, 1H), 7,06 (d, J = 23,8 Hz, 3H), 5,31 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,41 (dd, J = 5,3,3,0 Hz, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,29 - 4,25 (m, 2H), 3,96 - 3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 6,8, 4,7 Hz, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 2,30 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,04 (d, J = 14,7 Hz, 1H).
	69	461,30	1,50	
40	70	429,40	1,68	
	71	430,28	1,74	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44-7,36 (m, 4H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,03 (t, J = 14,4 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 8,6 Hz, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,52 (d, J = 21,4 Hz, 6H).
45	72	453,30	1,40	
	73	412,32	1,57	
	74	435,50	171,10	
	75	412,29	1,57	
50	76	361,40	1,34	
	77	382,40	1,96	
	78	489,20	1,60	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,27 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 4H), 4,01 (s, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,71 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,58 (s, 2H), 2,18 (s, 1H).
55	79	350,30	2,27	
	80	525,20	2,22	
	81	382,30	1,96	
	82	421,29	1,67	
60	83	420,15	2,03	
	84	485,00	1,24	
	85	475,27	1,56	
	86	475,23	1,56	
	87	577,00	1,48	
65	88	490,20	1,60	

(Continuación)

	Nº Comp.	LC/MS M + 1	LC/RT min	RMN
5	89	483,70	1,26	
	90	461,40	1,36	
	91	412,50	1,73	
10	92	469,10	1,37	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64-8,55 (m, 1H), 7,86 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,87 - 4,69 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 5,3,3,1 Hz, 2H), 4,34 (bs, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 2H), 4,17 - 3,85 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 1H), 2,13 -1,98 (m, 1H).
				¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,32 (tt, J = 8,8, 2,7 Hz, 4H), 4,08 (s, 1H), 3,96 - 3,69 (m, 5H), 3,62 (s, 1H), 2,25 (d, J = 60,2 Hz, 2H).
15	93	487,30	1,53	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,32 (tt, J = 8,8, 2,7 Hz, 4H), 4,08 (s, 1H), 3,96 - 3,69 (m, 5H), 3,62 (s, 1H), 2,25 (d, J = 60,2 Hz, 2H).
				¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,86 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,05 - 6,94 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,73 (bs, 1H), 4,31 (bs, 1H), 4,05 (d, J = 19,6 Hz, 2H), 3,95 - 3,81 (m, 1H), 3,74 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,67 - 3,42 (m, 2H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,14 -1,89 (m, J = 17,1, 13,4 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 21,4 Hz, 6H).
20	94	503,50	1,26	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,86 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,05 - 6,94 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,73 (bs, 1H), 4,31 (bs, 1H), 4,05 (d, J = 19,6 Hz, 2H), 3,95 - 3,81 (m, 1H), 3,74 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,67 - 3,42 (m, 2H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,14 -1,89 (m, J = 17,1, 13,4 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 21,4 Hz, 6H).
				¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,86 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,05 - 6,94 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,73 (bs, 1H), 4,31 (bs, 1H), 4,05 (d, J = 19,6 Hz, 2H), 3,95 - 3,81 (m, 1H), 3,74 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,67 - 3,42 (m, 2H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,14 -1,89 (m, J = 17,1, 13,4 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 21,4 Hz, 6H).
25	95	415,20	1,45	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,86 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,05 - 6,94 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,73 (bs, 1H), 4,31 (bs, 1H), 4,05 (d, J = 19,6 Hz, 2H), 3,95 - 3,81 (m, 1H), 3,74 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,67 - 3,42 (m, 2H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,14 -1,89 (m, J = 17,1, 13,4 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 21,4 Hz, 6H).
				¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,86 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,05 - 6,94 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,73 (bs, 1H), 4,31 (bs, 1H), 4,05 (d, J = 19,6 Hz, 2H), 3,95 - 3,81 (m, 1H), 3,74 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,67 - 3,42 (m, 2H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,14 -1,89 (m, J = 17,1, 13,4 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 21,4 Hz, 6H).
30	96	488,30	1,54	
35	97	421,25	1,67	
40	98	366,17	1,97	
45	99	486,30	1,84	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,36 (dd, J = 8,5, 5,3 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 16,0, 7,5 Hz, 4H), 6,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,32 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 4H), 4,07 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,62 (s, 2H).
				¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,39 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 10,9, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 3H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,31 (s ancho, 1H), 4,91 (s ancho, 1H), 4,66 (s ancho, 1H), 4,43 - 4,02 (m, 1H), 3,96 (d, J = 16,4 Hz, 3H, superpuesto con s ancho, 1H), 3,79 (ancho m, 1H), 3,50 (s ancho, 1H), 2,28 (s, 3H, superpuesto con m ancho, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).
50	100	433,40	1,64	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,39 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 10,9, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 3H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,31 (s ancho, 1H), 4,91 (s ancho, 1H), 4,66 (s ancho, 1H), 4,43 - 4,02 (m, 1H), 3,96 (d, J = 16,4 Hz, 3H, superpuesto con s ancho, 1H), 3,79 (ancho m, 1H), 3,50 (s ancho, 1H), 2,28 (s, 3H, superpuesto con m ancho, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).
				¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,71 (td, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 4,45 - 4,38 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 2H), 3,90 (br s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (br s, 1H), 3,46 (br s, 1H), 3,28 (br s, 1H), 2,59 (br s, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,28 (dd, J = 9,1, 4,4 Hz, 1H), 1,05 (br s, 1H).
55	102	452,10	1,81	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44-7,36 (m, 4H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,28 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 4,07 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (d, J = 49,0 Hz, 3H), 2,70 (qt, J = 10,6, 7,0 Hz, 2H), 2,21 (d, J = 29,3 Hz, 2H).
				¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64-8,55 (m, 1H), 7,86 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,87 - 4,69 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 5,3,3,1 Hz, 2H), 4,34 (bs, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 2H), 4,17 - 3,85 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 1H), 2,13 -1,98 (m, 1H).
60	103	504,30	1,69	
65	104	396,21	1,63	
65	105	503,00	1,26	
65	86	475,23	1,56	
65	87	577,00	1,48	
65	88	490,20	1,60	
65	89	483,70	1,26	
65	90	461,40	1,36	
65	91	412,50	1,73	
65	92	469,10	1,37	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64-8,55 (m, 1H), 7,86 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,87 - 4,69 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 5,3,3,1 Hz, 2H), 4,34 (bs, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 2H), 4,17 - 3,85 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 1H), 2,13 -1,98 (m, 1H).

ES 2 780 699 T3

(Continuación)

	Nº Comp.	LC/MS M + 1	LC/RT min	RMN
5	93	487,30	1,53	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,32 (tt, J = 8,8, 2,7 Hz, 4H), 4,08 (s, 1H), 3,96 - 3,69 (m, 5H), 3,62 (s, 1H), 2,25 (d, J = 60,2 Hz, 2H).
10	94	503,50	1,26	
15	95	415,20	1,45	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,86 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,05 - 6,94 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,73 (bs, 1H), 4,31 (bs, 1H), 4,05 (d, J = 19,6 Hz, 2H), 3,95 - 3,81 (m, 1H), 3,74 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 3,67 - 3,42 (m, 2H), 2,38 - 2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,14 - 1,89 (m, J = 17,1, 13,4 Hz, 1H), 1,46 (d, J = 21,4 Hz, 6H).
20	96	488,30	1,54	
25	97	421,25	1,67	
30	98	366,17	1,97	
35	99	486,30	1,84	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,36 (dd, J = 8,5, 5,3 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 16,0, 7,5 Hz, 4H), 6,92 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,32 (dd, J = 7,7, 4,9 Hz, 4H), 4,07 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,62 (s, 2H).
40	100	433,40	1,64	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,39 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 10,9, 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 3H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,31 (s ancho, 1H), 4,91 (s ancho, 1H), 4,66 (s ancho, 1H), 4,43 - 4,02 (m, 1H), 3,96 (d, J = 16,4 Hz, 3H, superpuesto con s ancho, 1H), 3,79 (ancho m, 1H), 3,50 (s ancho, 1H), 2,28 (s, 3H, superpuesto con m ancho, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).
45	101	437,20	0,84	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,71 (td, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 4,45 - 4,38 (m, 2H), 4,31 - 4,24 (m, 2H), 3,90 (br s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (br s, 1H), 3,46 (br s, 1H), 3,28 (br s, 1H), 2,59 (br s, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,28 (dd, J = 9,1, 4,4 Hz, 1H), 1,05 (br s, 1H).
50	102	452,10	1,81	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44-7,36 (m, 4H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,28 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 4,07 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (d, J = 49,0 Hz, 3H), 2,70 (qt, J = 10,6, 7,0 Hz, 2H), 2,21 (d, J = 29,3 Hz, 2H).
55	103	504,30	1,69	
60	104	396,21	1,63	
65	105	503,00	1,26	
70	106	439,20	1,43	
75	107	470,19	1,36	
80	108	487,10	1,49	
85	109	432,28	1,90	
90	110	435,20	1,47	
95	111	476,20	1,59	
100	112	499,30	1,12	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,64 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,21 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,62 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,38 - 4,21 (m, 4H), 4,14 (s, 3H), 3,97 (dd, J = 15,1, 2,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 - 3,79 (m, 1H), 3,08 - 2,86 (m, 1H), 2,21 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 1,69 - 1,61 (m, 1H).
105	113	350,30	1,69	
110	114	380,20	1,78	
115	115	380,50	1,89	
120	116	457,50	1,54	
125	117	452,20	1,84	
130	118	490,20	1,69	
135	119	431,50	1,96	

ES 2 780 699 T3

(Continuación)

	Nº Comp.	LC/MS M + 1	LC/RT min	RMN
5	120	414,50	1,91	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44-7,36 (m, 4H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 6,84-6,78 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,98 (t, J = 15,7 Hz, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (d, J = 36,8 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 21,4 Hz, 6H).
10	121	431,20	1,75	
122	486,50	1,85	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,36 (dd, J = 8,5, 5,2 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 16,0, 7,5 Hz, 4H), 6,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 5H), 4,07 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,09 (s, 1H), 1,61 (s, 2H).	
15	123	509,00	1,25	
124	432,32	1,89		
125	399,50	1,95		
126	476,20	1,61		
20	127	469,40	1,56	
128	491,30	1,58		
129	471,40	1,69		
25	130	480,00	1,47	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) 2 confórmeros observaron (ca. 30:70) δ 8,60 (br s, 1H), 7,87-7,72 (m, 1H), 7,66 (dd, J = 22,8, 7,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (br m, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 30% de 1H), 5,29 (s, 70% de 1H), 4,95 (s, 30% de 1H), 4,84 (s, 70% de 1H), 4,60 (br m, 30% de 1H), 4,51 (br m, 70% de 1H), 4,33-4,28 (m, 1H), 4,23 - 4,05 (m, 3H), 4,02 (s, 70% de 3H), 3,97 (s, 30% de 3H), 3,94 - 3,69 (m, 2H), 2,44 (br m, 1H), 2,24 - 1,96 (m, 1H), 1,21 - 1,08 (m, 2H), 0,97 (s, 2H).
30	131	486,23	1,89	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,40 (s, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 5,2, 3,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,28 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,25 - 3,93 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,85 - 3,54 (m, 3H), 2,70 (qt, J = 10,6, 7,0 Hz, 2H), 2,32 - 1,92 (m, 2H).
35	132	482,20	1,33	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,11-6,83 (m, 3H), 4,59 - 3,90 (m, 8H), 3,88 (s, 3H), 3,81 - 3,40 (m, 6H), 2,80 - 1,40 (m, 2H).
40	133	380,40	1,78	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,35-7,22 (m, 6H), 7,22 a 7,17 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,14 (d, J = 41,4 Hz, 2H), 1,57 (d, J = 27,3 Hz, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,08 (s, 1H), 0,89 (t, J = 5,2 Hz, 1H).
45	134	351,40	1,77	
135	451,40	1,45		
136	434,40	2,06		
137	490,20	1,67		
138	479,30	1,76		
50	139	460,40	1,81	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,41-7,37 (m, 4H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,11 (ancho s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,30 (ancho s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,27 (ancho m, 1H), 4,08 (d, J = 6,3 Hz, 2H, superpuesto con ancho s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,70 (ancho s, 3H), 2,89 - 2,61 (m, 3H), 2,61 - 2,35 (m, 2H), 2,07 (d, ancho m, 2H).
55	140	479,30	1,75	
141	547,10	1,80	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,83 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 10,5, 7,7 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,42 (dd, J = 5,3, 3,1 Hz, 2H), 4,37 - 4,22 (m, 3H), 4,04 - 3,85 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,75 - 3,57 (m, 2H), 3,55 - 3,43 (m, 1H), 2,37 - 2,17 (m, 1H), 2,15 - 1,97 (m, 1H).	
60	142	459,40	1,88	
143	329,12	1,50		
144	473,30	1,78		
145	491,20	1,69		

(Continuación)

Nº Comp.	LC/MS M + 1	LC/RT min	RMN
5			
146	465,20	1,56	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,58 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, J = 25,5 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,09 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 53,2 Hz, 4H), 2,69 (dd, J = 45,1, 10,2 Hz, 5H), 2,35 (s, 1H), 2,09 (d, J = 63,9 Hz, 1H), 1,58 (s, 3H).
10	147	366,30	1,79
148	468,29	1,78	
149	493,20	1,76	
15	150	468,26	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,40 (dd, J = 7,6, 5,7 Hz, 4H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 4H), 4,08 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,20 (d, J = 35,6 Hz, 2H), 1,60 (s, 2H).
20	151	394,10	2,30
152	449,30	1,95	
153	538,40	1,89	
154	483,20	1,29	
155	503,20	1,95	
156	457,40	1,54	
25	157	473,10	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,89 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 7,0, 5,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,46 (dd, J = 5,5, 2,6 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 3,89 - 3,71 (m, 2H), 3,55 - 3,46 (m, 2H), 2,36 - 2,21 (m, 1H), 2,08 - 1,88 (m, 1H).
30	158	398,30	1,93
35	159	471,40	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,46-7,36 (m, 5H), 7,31 (ddd, J = 6,7, 5,5, 2,4 Hz, 1H), 7,20 a 7,13 (m, 1H), 4,50 - 4,32 (m, 3H), 4,30 (dd, J = 5,3,3,1 Hz, 2H), 4,05 (d, J = 4,4 Hz, 4H), 3,98 (s, 1H), 3,96 - 3,88 (m, 1H), 3,84 - 3,61 (m, 1H), 2,26 (ddd, J = 20,3, 12,1, 4,5 Hz, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 1H).
40	160	454,40	1,28
45	161	414,40	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,39 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 7,37 - 7,28 (m, 3H), 6,83 - 6,78 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,96 (d, J = 16,4 Hz, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 2H), 1,52 (d, J = 21,4 Hz, 7 H).
50	162	505,20	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 21,1 Hz, 3H), 5,30 (d, J = 28,2 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 35,5 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 39,8 Hz, 5H), 4,17 - 3,60 (m, 7H), 2,18 (dd, J = 82,8, 67,7 Hz, 2H), 1,63 (s, 1H).
55	163	504,30	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,37-7,30 m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,10 - 6,95 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,30 (br s, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 5H), 4,05 - 3,92 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82 - 3,55 (m, 3H), 2,42 - 2,28 (m, 1H), 2,18 - 2,06 (m, 1H).
60	164	485,10	1,70
65	165	453,10	1,53
	166	475,10	1,51
	167	459,30	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 3H), 6,85 - 6,75 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,33 (dd, J = 5,8, 3,3 Hz, 3H), 4,26 - 4,19 (m, 2H), 3,98 - 3,60 (m, 3H), 2,52 - 2,21 (m, 6H).
	168	459,30	1,76
	169	537,23	1,87
	170	486,23	1,99
	171	380,40	1,77
	172	498,30	1,93
	173	490,20	1,98
	174	506,30	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,11 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 6,80 - 6,72 (m, 1H), 5,29 (s, 0H), 4,83 (s, 0H), 4,38 - 4,26 (m, 4H), 4,26 - 4,13 (m, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,10 (s, 2H).

(Continuación)

	Nº Comp.	LC/MS M + 1	LC/RT min	RMN
5	175	495,00	1,50	
	176	494,23	1,93	
	177	480,40	1,87	
	178	437,40	1,99	
10	179	537,40	1,81	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55-7,41 (m, 1H), 7,22 a 7,3 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,54 - 4,24 (m, 5H), 4,19 - 3,96 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,90 - 3,51 (m, 3H), 2,40 - 1,93 (m, 2H).
	180	479,00	1,60	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,30-(m, 1H), 7,20 a 7,10 (m, 3H), 7,04 - 6,95 (m, 1H), 5,34 y 5,26 (2 s, 30%: 70%, total 1H), 4,93 y 4,85 (2 s, 30%: 70%, total 1H), 4,44 y 4,36 (2 t, J = 4,1 Hz, 30%: 70%, total 1H), 4,17 - 3,51 (m, 9H), 2,87 - 2,59 (m, 3H), 2,58 - 2,39 (m, 2H), 2,34 - 2,06 (m, 2H).
15	181	488,40	1,85	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,37 (td, J = 8,1, 5,9 Hz, 1H), 7,20 a 7,10 (m, 3H), 7,07 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,01 (td, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,49 - 4,17 (m, 5H), 4,08 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,05 (d, J = 35,4 Hz, 2H).
	182	487,20	2,00	
	183	503,20	1,94	
20	184	496,31	1,87	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,38 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,21 a 7,9 (m, 3H), 7,07 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,30 (s ancho, 1H), 4,78 (s ancho, 1H), 4,28 (s ancho, 1H), 4,07 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,99 (s ancho, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,77 (s ancho, 3H), 2,88 - 2,58 (m, 3H), 2,58 - 2,42 (m, 2H), 2,36 (s ancho, 1H), 2,11 (s ancho, 1H).
	185	489,40	1,84	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,47-7,32 (m, 2H), 7,29 a 7,10 (m, 3H), 7,01 (dd, J = 9,4, 7,7 Hz, 1H), 6,30 - 5,92 (m, 1H), 5,30 (d, J = 29,8 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 27,8 Hz, 1H), 4,51 - 4,30 (m, 3H), 4,14 - 3,88 (m, 6H), 3,82 - 3,57 (m, 1H), 2,18 (ddd, J = 23,1, 15,1, 9,9 Hz, 2H).
25	186	504,24	1,83	
	187	488,25	1,93	
30	188	487,30	1,86	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 8,0, 5,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 10,5, 7,3 Hz, 3H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 5,30 (d, J = 30,4 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 28,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,25 (m, 5H), 4,04 (s, 4H), 3,96 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 3,82 - 3,57 (m, 1H), 3,49 (s, 0H), 2,33 - 2,08 (m, 2H), 1,59 (s, 1H).
	189	489,40	1,88	
	190	483,20	1,92	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,80-7,71 (m, 1H), 7,30 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,49 - 4,42 (m, 2H), 4,33 - 4,26 (m, 2H), 4,23 (dt, J = 9,7, 4,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 - 3,70 (m, 1H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 3,59 - 3,45 (m, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,07 - 1,78 (m, 1H).
35	191	421,20	1,91	
	192	499,20	1,78	
40	193	478,30	1,86	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,37 (td, J = 8,1, 5,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 12,9, 5,5 Hz, 3H), 7,07 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,08 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 3,49 (s, 0H), 2,85 - 2,62 (m, 3H), 2,58 - 2,40 (m, 2H), 2,09 (s, 2H), 1,53 (d, J = 28,0 Hz, 1H).
	194	467,20	1,50	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,74 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,50 - 4,39 (m, 2H), 4,39 - 4,20 (m, 3H), 4,20 - 3,79 (m, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 1H), 3,68 - 3,56 (m, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 - 2,22 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,14 - 1,86 (m, 1H).
45	195	436,30	2,11	
	196	505,50	1,84	
	197	539,40	1,85	
50	198	547,40	1,95	

ES 2 780 699 T3

(Continuación)

	Nº Comp.	LC/MS M + 1	LC/RT min	RMN
5	199	491,00	1,29	
10	200	493,30	2,04	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 1H), 5,30 (d, J = 31,1 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 28,8 Hz, 1H), 4,40 (dt, J = 28,2, 4,1 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,00 - 3,90 (m, 3H), 3,86 - 3,48 (m, J = 16,2, 13,5, 5,4 Hz, 1H), 2,86 - 2,65 (m, 2H), 2,48 - 2,10 (m, 5H), 2,06 (q, J = 6,4 Hz, 2H).
15	201	457,50	1,35	
20	202	457,50	1,35	
25	203	491,40	1,12	
30	204	543,40	1,91	
35	205	453,50	1,54	
40	206	437,10	1,49	
45	207	467,50	1,58	
50	208	449,30	1,11	
55	209	456,40	0,91	
60	210	445,50	0,92	
65	211	477,00	1,79	
	212	470,50	2,04	
	213	497,50	2,08	
	214	486,50	2,01	
	215	478,50	2,02	
	216	490,30	2,09	
	217	452,30	2,08	
	218	508,30	2,14	
	219	486,50	2,14	
	220	474,30	2,06	
	221	533,40	1,70	
	222	529,00	1,85	
	223	519,20	1,62	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 8,0, 5,9 Hz, 1H), 7,20 a 7,12 (m, J = 8,0 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 1H), 5,30 (d, J = 31,5 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 29,1 Hz, 1H), 4,52 - 4,22 (m, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,02 - 3,91 (m, 4H), 3,84 - 3,49 (m, 1H), 2,87 - 2,70 (m, 1H), 2,68 - 2,47 (m, 3H), 2,41 - 2,01 (m, 6H).
	224	493,20	1,53	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 14,0, 8,0 Hz, 1H), 7,23 a 7,11 (m, 3H), 7,08 - 6,95 (m, 1H), 5,30 (d, J = 29,9 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 28,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 27,3 Hz, 2H), 4,07 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,86 - 3,53 (m, 1H), 2,81 - 2,35 (m, 5H), 2,35 - 2,07 (m, 2H), 1,28 (d, J = 5,3 Hz, 3H).
	225	496,40	1,72	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,13-7,00 (m, 2H), 6,96 - 6,84 (m, 3H), 6,76 (tt, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,37 - 4,13 (m, 1H), 4,12 - 3,95 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,84 - 3,54 (m, 3H), 2,86 - 2,59 (m, 3H), 2,59 - 2,38 (m, 2H), 2,35 - 1,81 (m, 2H).
	226	529,40	1,73	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,76 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57-7,40 (m, 1H), 7,18 a 7,1 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,55 - 4,18 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 4,08 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,95 - 3,89 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 - 3,60 (m, 2H), 2,87 - 2,60 (m, 3H), 2,60 - 2,40 (m, 2H), 2,40 - 2,07 (m, 2 H).
	227	479,30	1,82	
	228	486,50	1,77	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,37 (td, J = 8,1, 6,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,29 (tt, J = 90,1, 45,2 Hz, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,11 (s, 2H).
	229	491,50	1,88	
	230	491,50	1,92	
	231	441,50	1,99	
	232	455,70	2,15	

(Continuación)

	Nº Comp.	LC/MS M + 1	LC/RT min	RMN
5	233	465,20	1,41	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 14,0, 7,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,99 (dt, J = 14,4, 7,5 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 29,9 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 28,3 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,39 (dt, J = 6,8, 3,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,11 - 3,89 (m, 3H), 3,83 - 3,54 (m, 1H), 3,21 - 3,05 (m, 2H), 2,95 - 2,76 (m, 2H), 2,34 - 2,08 (m, 2H).
10	234	503,20	1,52	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,50-7,30 (m, 2H), 7,30 a 7,21 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,01 (dd, J = 9,6, 7,7 Hz, 1H), 6,38 - 5,94 (m, 1H), 5,30 (d, J = 28,7 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 27,5 Hz, 1H), 4,81 - 4,65 (m, 1H), 4,39 (dt, J = 33,8, 4,0 Hz, 1H), 4,10 - 4,04 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,00 - 3,87 (m, 2H), 3,82 - 3,51 (m, 1H), 2,19 (ddd, J = 23,4, 15,0, 10,0 Hz, 2H), 1,48 (d, J = 5,8 Hz, 3H).
15	235	493,10	1,64	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (td, J = 8,0, 5,8 Hz, 1H), 7,23 a 7,8 (m, 3H), 7,00 (td, J = 7,8, 7,3, 2,1 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 31,2 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 28,9 Hz, 1H), 4,53 - 4,26 (m, 1H), 4,13 - 3,88 (m, 7H), 3,83 - 3,51 (m, 1H), 2,82 - 2,64 (m, 1H), 2,37 (dd, J = 22,7, 11,8 Hz, 1H), 2,32 - 1,89 (m, 5H), 1,78 - 1,57 (m, 3H).
20	236	505,30	2,01	
25	237	505,30	1,98	
	238	441,30	1,43	
	239	502,00	7,17	
	240	460,00	6,71	
	241	442,00	7,13	
	242	376,00	1,57	
30	243			¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,40 (s, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,61 (dt, J = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 4,48 - 3,98 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 - 3,39 (m, 3H), 2,35 - 1,88 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
35	244			¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,40 (s, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,27 a 7,21 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,60 (hept, J = 6,4 Hz, 1H), 4,42 - 3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,84 - 3,48 (m, 3H), 2,35 - 1,89 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
40	245	503,20	1,26	
	246	492,40	1,13	
	247	477,00	5,84	
	248	541,40	1,94	
	249	501,50	2,08	
	250	530,40	1,92	
45	251	521,40	1,85	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 5,0, 1,0 Hz, 1H), 7,31 - 6,98 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,56 - 4,33 (m, 1H), 4,28 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,17 - 4,01 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,02 - 3,50 (m, 3H), 2,70 (qt, J = 10,6, 6,9 Hz, 2H), 2,25 (d, J = 43,9 Hz, 2H).
50	252	478,00	1,80	
	253	457,50	1,44	
	254	515,40	1,78	
	255	490,30	1,99	
55	256	432,50	1,88	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,45-7,26 (m, 3H), 7,22 - 7,06 (m, 2H), 7,08-6,93 (m, 1H), 6,87 - 6,72 (m, 1H), 5,31 (ancho s, 1H), 4,86 (s ancho, 1H), 4,22 (s ancho, 1H), 3,96 (d, J = 16,4 Hz, 2H, superpuesto con s ancho, 1H), 3,72 (s ancho, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 - 1,87 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).
60	257	488,10	1,63	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,38 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,77 (bs, 1H), 4,61 (dt, J = 12,7, 6,3 Hz, 1H), 4,28 (bs, 1H), 4,04 - 3,92 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 - 3,67 (m, 3H), 2,45 - 2,26 (m, 1H), 2,24 - 2,08 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
65	258	488,10	1,85	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,38 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,08 (m, 3H), 7,07 - 6,95 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,60 (dt, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 4,28 (bs, 1H), 4,03 - 3,92 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 - 3,63 (m, 3H), 2,44 - 2,28 (m, 1H), 2,27 - 2,08 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

(Continuación)

	Nº Comp.	LC/MS M + 1	LC/RT min	RMN
5	259	465,00	1,38	
	260	473,00	1,37	
	261	442,50	1,80	
10	262	507,40	1,86	
	263	489,20	1,91	
	264	471,40	1,88	
	265	479,00	1,83	
15	266	437,20	0,83	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,71 (td, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 2H), 4,31 - 4,23 (m, 2H), 3,89 (br s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,61 (br s, 1H), 3,53 (br s, 1H), 3,28 (br s, 1H), 2,59 (br s, 1H), 2,10 (br s, 1H), 1,70 (br s, 1H), 1,28 (dd, J = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 1,05 (br s, 1H), 1,95 -1,55 (m, 1H).
20	267	530,00	1,48	
	268	497,00	1,48	
	269	517,00	1,52	
	270	513,00	1,56	
	271	515,00	1,51	
25	272	538,24	1,85	
	273	521,24	1,90	
	274	521,24	1,85	
	275	529,30	1,91	
30	276	467,20	0,98	
	277	481,20	1,15	
	278	467,20	0,98	
	279	481,00	1,42	
	280	499,00	1,46	
35	281	497,00	1,45	
	282	488,25	1,83	
	283	502,22	1,91	
40	284	445,00	1,50	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,45-7,37 (m, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 4H), 7,07-6,98 (m, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 1H), 4,25 a 4,15 (m, 1H), 4,07 - 3,92 (m, 6H), 3,92 - 3,79 (m, 1H), 3,71 (dd, J = 8,3,3,0 Hz, 1H), 2,91 - 2,67 (m, 1H), 2,34 -1,85 (m, 8H).
	285	437,20	0,85	
	286	488,10	1,93	
	287	488,40	1,83	
45	288	496,40	1,89	
	289	505,30	1,89	
	290	477,30	1,80	
	291	485,40	1,76	
50	292	494,40	1,76	
	293	493,40	1,74	
	294	474,10	1,53	
	295	473,10	1,90	
55	296	459,16	2,06	
	297	438,10	2,01	
	298	446,20	1,96	
	299	455,20	1,96	
	300	454,10	1,94	
	301	458,10	2,08	
60	302	470,40	1,81	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,40 (dd, J = 7,7, 5,8 Hz, 4H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,55 - 3,96 (m, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,09 (d, J = 38,5 Hz, 2H), 1,60 (s, 2H), 0,05 - -0,05 (m, 3H).
65	303	456,40	1,32	
	304	475,10	1,56	

(Continuación)

Nº Comp.	LC/MS M + 1	LC/RT min	RMN
305	471,40	1,37	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,60 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,38 - 4,21 (m, 4H), 4,08 (s, 1H), 3,90 (s, 4H), 3,76 (s, 2H), 2,28 (d, J = 91,8 Hz, 2H).
306	473,30	1,82	
307	472,30	1,93	
308	491,30	1,89	
309	507,40	1,94	
310	497,20	1,19	
311	491,00	1,27	
312	499,00	1,29	
313	473,00	1,22	
314	541,30	2,06	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,73 (dd, J = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 7,20 - 6,93 (m, 4H), 6,77-6,65 (m, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,42 (dd, J = 5,3,3,0 Hz, 2H), 4,33 - 4,15 (m, 3H), 4,10 - 3,97 (m, 2H), 3,90 (dd, J = 7,2, 5,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 3,66 - 3,48 (m, 2H), 2,40 - 2,11 (m, 1H), 2,11 -1,82 (m, 2H), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

ENSAYOS PARA DETECTAR Y MEDIR PROPIEDADES DE INHIBICIÓN NaV DEL COMPUESTO**Método de ensayo de potencial de membrana óptica E-VIPR con estimulación eléctrica**

[0357] Los canales de sodio son proteínas dependientes del voltaje que pueden activarse induciendo cambios en el voltaje de la membrana mediante la aplicación de campos eléctricos. El instrumento de estimulación eléctrica y los métodos de uso se describen en los métodos de ensayo de canales iónicos PCT/US01/21652, y se denominan E-VIPR. El instrumento comprende un manipulador de placa de microtitulación, un sistema óptico para excitar el tinte de cumarina mientras se registran simultáneamente las emisiones de cumarina y oxonol, un generador de forma de onda, un amplificador controlado por corriente o voltaje, y un dispositivo para insertar bien los electrodos. Bajo el control integrado de la computadora, este instrumento pasa protocolos de estímulo eléctrico programados por el usuario a las células dentro de los pocillos de la placa de microtitulación.

[0358] 24 horas antes del ensayo en E-VIPR, las células HEK que expresan el subtipo de NaV humano, como NaV1,7, se siembran en placas recubiertas de poli-lisina de 384 pocillos a 15,000-20,000 células por pocillo. Otros subtipos se realizan de forma análoga en una línea celular que expresa el NaV de interés. Las células HEK se cultivan en medios (la composición exacta es específica para cada tipo de célula y subtipo de NaV) suplementado con 10% de FBS (suero fetal bovino, calificado; GibcoBRL nº 16140-071) y 1% de estreptococo (penicilina-estreptomicina; GibcoBRL nº 15140-122). Las células se cultivan en matraces con tapa ventilados, con un 90% de humedad y 10% CO₂, hasta 100% de confluencia. Por lo general, se dividen por tripsinización 1:10 o 1:20, según las necesidades de programación, y se cultivan durante 2-3 días antes de la próxima división.

Reactivos y soluciones:**[0359]**

- 100 mg/ml de Pluronic F-127 (Sigma nº P2443), en DMSO seco
- Placas compuestas: placa de fondo redondo de 384 pocillos, p. ej., fondo redondo de polipropileno de 384 pocillos Corning nº 3656
- Placas de células: placa tratada con cultivo de tejidos de 384 pocillos, p. ej. Greiner nº 781091-1B
- 10 mM DiSBAC₆(3) (Aurora nº 00-100-010) en DMSO seco
- 10 mM CC2-DMPE (Aurora nº 00-100-008) en DMSO seco
- 200 mM ABSC1 en H₂O
- Búfer de Baño1. Glucosa 10mM (1,8g/L), cloruro de magnesio (anhidro), 1mM (0,095g/L), cloruro de calcio, 2mM (0,222g/L), HEPES 10mM (2,38g/L), cloruro de potasio, 4,5mM (0,335 g/L), cloruro de sodio 160 mM (9,35 g/L).

5 [0360] Solución de colorante hexílico: tampón Baño1 + 0,5% de β -ciclodextrina (hacer esto antes de usar, Sigma nº C4767), 8 μm CC2- DMPE + 2,5 μm DiSBAC₆(3). Para preparar la solución, agregue un volumen de 10% de stock de Pluronic F127 igual a los volúmenes de CC2-DMPE + DiSBAC₆(3). El orden de preparación es primero mezclar Pluronic y CC2-DMPE, luego agregar DiSBAC₆(3) mientras se agita en vórtex, luego agregar Baño1 + β -Ciclodextrina.

Protocolo de ensayo:

10 [0361]

- 15 1) Compuestos pre-spot (en DMSO puro) en placas de compuestos. El control del vehículo (DMSO puro), el control positivo (20 mM DMSO stock de tetracaína, 125 μm final en el ensayo) y los compuestos de prueba se agregan a cada pocillo a una concentración final deseada de 160x en DMSO puro. El volumen final de la placa de compuestos será de 80 μl (dilución intermedia de 80 veces desde 1 μl de punto DMSO; dilución final de 160 veces después de la transferencia a la placa celular). La concentración final de DMSO para todos los pocillos en el ensayo es 0,625%.
- 20 2) Preparar la solución de colorante hexílico.
- 25 3) Preparar placas celulares. En el día del ensayo, el medio se aspiró y las células se lavan tres veces con 100 μl de solución de Baño1, el mantenimiento de 25 μL de volumen residual en cada pocillo.
- 30 4) Dispensar 25 μl por pocillo de solución de colorante hexílico en placas celulares. Incubar durante 20-35 minutos a temperatura ambiente o condiciones ambientales.
- 35 5) Dispensar 80 μl por pocillo de Baño1 en placas de compuestos. Se agrega ácido amarillo-17 (1 mM) y el cloruro de potasio se puede alterar de 4,5 a 20 mM dependiendo del subtipo de NaV y la sensibilidad del ensayo.
- 40 6) Lavar las placas celulares tres veces con 100 μl por pocillo de Baño1, dejando 25 μl de volumen residual. Luego transferir 25 μl por pocillo de las placas de compuesto a las placas de células. Incubar durante 20-35 minutos a temperatura ambiente/condición ambiental
- 45 7) Leer la placa en E-VIPR. Utilizar el amplificador controlado por corriente para administrar pulsos de onda de estimulación durante típicamente 9 segundos y una velocidad de exploración de 400Hz. Se realiza un registro previo al estímulo durante 0,5 segundos para obtener la intensidad de referencia no estimulada. La forma de onda estimuladora se aplica durante 9 segundos seguido de 0,5 segundos de grabación posterior a la estimulación para examinar la relajación al estado de reposo. La forma de onda estimuladora de la estimulación eléctrica es específica para cada tipo de célula y puede variar la magnitud, duración y frecuencia de la corriente aplicada para proporcionar una señal de ensayo óptima.

Análisis de datos

- 45 [0362] Los datos se analizan e informan como proporciones normalizadas de intensidades de emisión sustraídas de fondo medidas en los canales de 460 nm y 580 nm. Las intensidades de fondo se restan de cada canal de ensayo. Las intensidades de fondo se obtienen midiendo las intensidades de emisión durante los mismos períodos de tiempo de pocillos de ensayo tratados idénticamente en los que no hay células. La respuesta en función del tiempo se informa luego como las proporciones obtenidas usando la siguiente fórmula:

50
$$R(t) = \frac{\text{(intensidad } 460 \text{ nm} - \text{ fondo } 460 \text{ nm)}}{\text{(intensidad } 580 \text{ nm} - \text{ fondo } 580 \text{ nm})}$$

- 55 [0363] Los datos se reducen aún más calculando las relaciones inicial (R_i) y final (R_f). Estos son los valores de relación promedio durante parte o la totalidad del período de preestimulación, y durante los puntos de muestra durante el período de estimulación. La respuesta al estímulo $R = R_f/R_i$ se calcula y se informa en función del tiempo.

- 60 [0364] Las respuestas de control se obtienen realizando ensayos en presencia de un compuesto con las propiedades deseadas (control positivo), tal como tetracaína, y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo). Las respuestas a los controles negativo (N) y positivo (P) se calculan como anteriormente. La actividad antagonista del compuesto A se define como:

65

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100 .$$

5 donde R es la relación de respuesta del compuesto de prueba

ENSAYOS DE ELECTROFISIOLOGÍA PARA LA ACTIVIDAD NaV Y LA INHIBICIÓN DE LOS COMPUESTOS DE PRUEBA

10 [0365] Se usó la electrofisiología de la pinza de parche para evaluar la eficacia y selectividad de los bloqueadores de los canales de sodio en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal. Se aislaron neuronas de rata de los ganglios de la raíz dorsal y se mantuvieron en cultivo durante 2 a 10 días en presencia de NGF (50 ng/ml) (los medios de cultivo consistieron en NeurobasalA suplementado con B27, glutamina y antibióticos). Las neuronas de diámetro pequeño (nociceptores, de 8-12 µm de diámetro) han sido identificadas visualmente y sondeadas con electrodos de vidrio de punta fina conectados a un amplificador (Axon Instruments). El modo "abrazadera de voltaje" se ha utilizado para evaluar la CI50 del compuesto que mantiene las células a - 60 mV. Además, el modo "pinza actual" se ha empleado para probar la eficacia de los compuestos en la generación de potencial de acción de bloqueo en respuesta a las inyecciones actuales. Los resultados de estos experimentos han contribuido a la definición del perfil de eficacia de los compuestos.

20 **Ensayos de IonWorks.**

25 [0366] Las corrientes de sodio se registraron usando el sistema de abrazadera de parche automático, IonWorks (Molecular Devices Corporation, Inc.). Las células que expresan los subtipos Nav se cosechan del cultivo de tejidos y se colocan en suspensión a 0,5-4 millones de células por ml de Baño1. El instrumento IonWorks mide los cambios en las corrientes de sodio en respuesta a la pinza de voltaje aplicada de manera similar al ensayo de pinza de parche tradicional, excepto en un formato de 384 pocillos. Usando IonWorks, las relaciones dosis-respuesta se determinaron en modo de sujeción de voltaje despolarizando la célula del potencial de retención específico del experimento a un potencial de prueba de aproximadamente 0 mV antes y después de la adición del compuesto de prueba. La influencia del compuesto en las corrientes se mide al potencial de prueba.

Ensayo de unión a 1-benzazepina-2-ona

30 [0367] Las propiedades inhibidoras de los canales de sodio de los compuestos de la invención también se pueden determinar mediante métodos de ensayo descritos en Williams, BS et al., "Characterization of a New Class of Potent Inhibitors of the Voltage-Gated Sodium Channel NaV 1.7," Biochemistry. 2007, 46, 14693-14703.

35 [0368] Los compuestos ejemplificados de la Tabla 1 en el presente documento son activos contra uno o más canales de sodio tal como se mide utilizando los ensayos descritos anteriormente en este documento tal como se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4.

	CI50: +++ <= 2.0 µM < ++ <= 5.0 µM < +		CI50: +++ <= 2.0 µM < ++ <= 5.0 µM < +	
	Nº Comp	Datos de actividad binned	Nº Comp	Datos de actividad binned
45	1	+++	15	++
50	2	+++	16	++
55	3	+++	17	++
60	4	+++	18	++
65	5	+	19	++
	6	+	20	++
	7	+	21	++
	8	+	22	++
	9	+	23	++
	10	+	24	++
	11	+	25	++
	12	+	26	++
	13	+	27	+++
	14	++	28	+++

CI50: +++ <= 2.0 μM < ++ <= 5.0 μM < +		CI50: +++ <= 2.0 μM < ++ <= 5.0 μM < +		
	Nº Comp		Nº Comp	
5	29	+++	71	+++
10	30	+++	72	+++
15	31	+++	73	+++
20	32	+++	74	+++
25	33	+++	75	+++
30	34	+++	76	+++
35	35	+++	77	+++
40	36	+++	78	+++
45	37	+++	79	+++
50	38	+++	80	+++
55	39	+	81	++
60	40	+++	82	+++
65	41	+++	83	+++
70	42	+++	84	+++
	43	++	85	+++
	44	+++	86	+++
	45	+++	87	+++
	46	+++	88	+++
	47	+++	89	+++
	48	+++	90	+++
	49	+	91	+++
	50	+++	92	+++
	51	++	93	+++
	52	++	94	+++
	53	+++	95	+++
	54	+++	96	+++
	55	+++	97	+++
	56	+++	98	+++
	57	+	99	+++
	58	+++	100	+++
	59	+++	101	+++
	60	+++	102	+++
	61	+++	103	+++
	62	++	104	+++
	63	+++	105	+++
	64	+++	106	+++
	65	+++	107	+++
	66	+++	108	+++
	67	+++	109	+++
	68	+++	110	+++
	69	+++	111	+++
	70	+++	112	+++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

CI50: +++ <= 2.0 μM < ++ <= 5.0 μM < +	
Nº Comp	Datos de actividad binned
113	+++
114	+++
115	+++
116	+++
117	+++
118	+++
119	+++
120	+++
121	+++
122	+++
123	+++
124	+++
125	+++
126	+++
127	+++
128	+++
129	+++
130	+++
131	+++
132	+++
133	+++
134	+++
135	+++
136	+++
137	+++
138	+++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	+++
144	+++
145	+++
146	+++
147	+++
148	+++
149	+++
150	+++
151	+++
152	+++
153	+++
154	+++

CI50: +++ <= 2.0 μM < ++ <= 5.0 μM < +	
Nº Comp	Datos de actividad binned
155	+++
156	+++
157	+++
158	+++
159	+++
160	+++
161	+++
162	+++
163	+++
164	+++
165	+++
166	+++
167	+++
168	+++
169	+++
170	+++
171	+++
172	+++
173	+++
174	+++
175	+++
176	+++
177	+++
178	+++
179	+++
180	+++
181	+++
182	+++
183	+++
184	+++
185	+++
186	+++
187	+++
188	+++
189	+++
190	+++
191	+++
192	+++
193	+++
194	+++
195	+++
196	+++

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

CI50: +++ <= 2.0 μ M < ++ <= 5.0 μ M < +	
Nº Comp	Datos de actividad binned
197	+++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+++
202	+++
203	+++
204	+++
205	+
206	+++
207	+++
208	+++
209	+++
210	++
211	+++
212	++
213	+++
214	+++
215	+++
216	+++
217	++
218	+++
219	+
220	++
221	+++
222	+++
223	+++
224	+++
225	+++
226	+++
227	+++
228	+++
229	+++
230	+++
231	+++
232	+++
233	+++
234	+++
235	+++
236	+++
237	+++
238	+++

CI50: +++ <= 2.0 μ M < ++ <= 5.0 μ M < +	
Nº Comp	Datos de actividad binned
239	+++
240	+++
241	++
242	
243	+++
244	+++
245	+++
246	+++
247	+++
248	+++
249	+++
250	+++
251	+++
252	+++
253	+++
254	+++
255	+++
256	+++
257	+++
258	+++
259	+++
260	+++
261	+
262	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	+++
267	+++
268	+++
269	+++
270	+++
271	+++
272	+++
273	+++
274	+++
275	+++
276	+
277	+++
278	+++
279	+++
280	+++

	CI50: +++ <= 2.0 μM < ++ <= 5.0 μM < +		CI50: +++ <= 2.0 μM < ++ <= 5.0 μM < +	
	Nº Comp	Datos de actividad binned	Nº Comp	Datos de actividad binned
5	281	+++	298	+++
10	282	+++	299	+++
15	283	+++	300	+++
20	284	+++	301	+++
25	285	+++	302	+++
30	286	+++	303	+++
35	287	+++	304	+++
40	288	+++	305	+++
45	289	+++	306	+++
50	290	+	307	+++
55	291	+++	308	+++
60	292	+++	309	+++
65	293	+++	310	+++
	294	+++	311	+++
	295	+++	312	+++
	296	++	313	++
	297	+	314	+++

[0369] Se pueden hacer muchas modificaciones y variaciones de las realizaciones descritas en el presente documento sin apartarse del alcance, como es evidente para los expertos en la materia. Las realizaciones específicas descritas en este documento se ofrecen solo a modo de ejemplo.

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

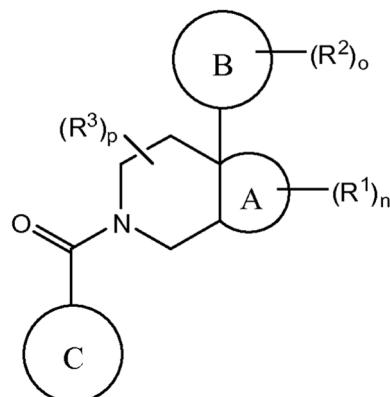
1. Un compuesto de fórmula I:

5

10

15

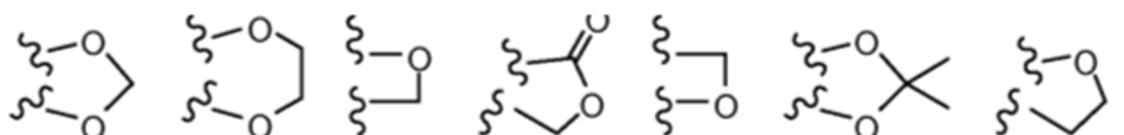
20



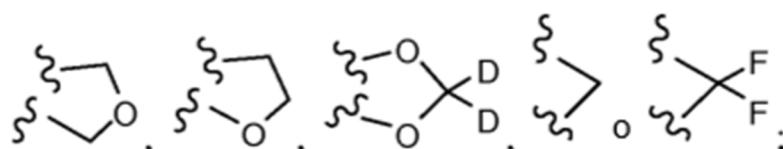
I

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, independientemente de cada aparición, el documento
el anillo A es

30



35



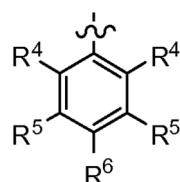
40

el anillo B es: un fenilo, piridilo, tiazol, pirimidina, pirazol, furano, tiofeno, pirrol, oxazol, imidazol, isoxazol, isotiazol, piridazina o anillo de pirazina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por halo, ciano, oxoalcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo o alquilo; el anillo C es:

45

(i)

50



55

en donde:

R⁴ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, u OH;
R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, fluoro-C1-C6 alquilo o fluoro-C1-C6 alcoxi;

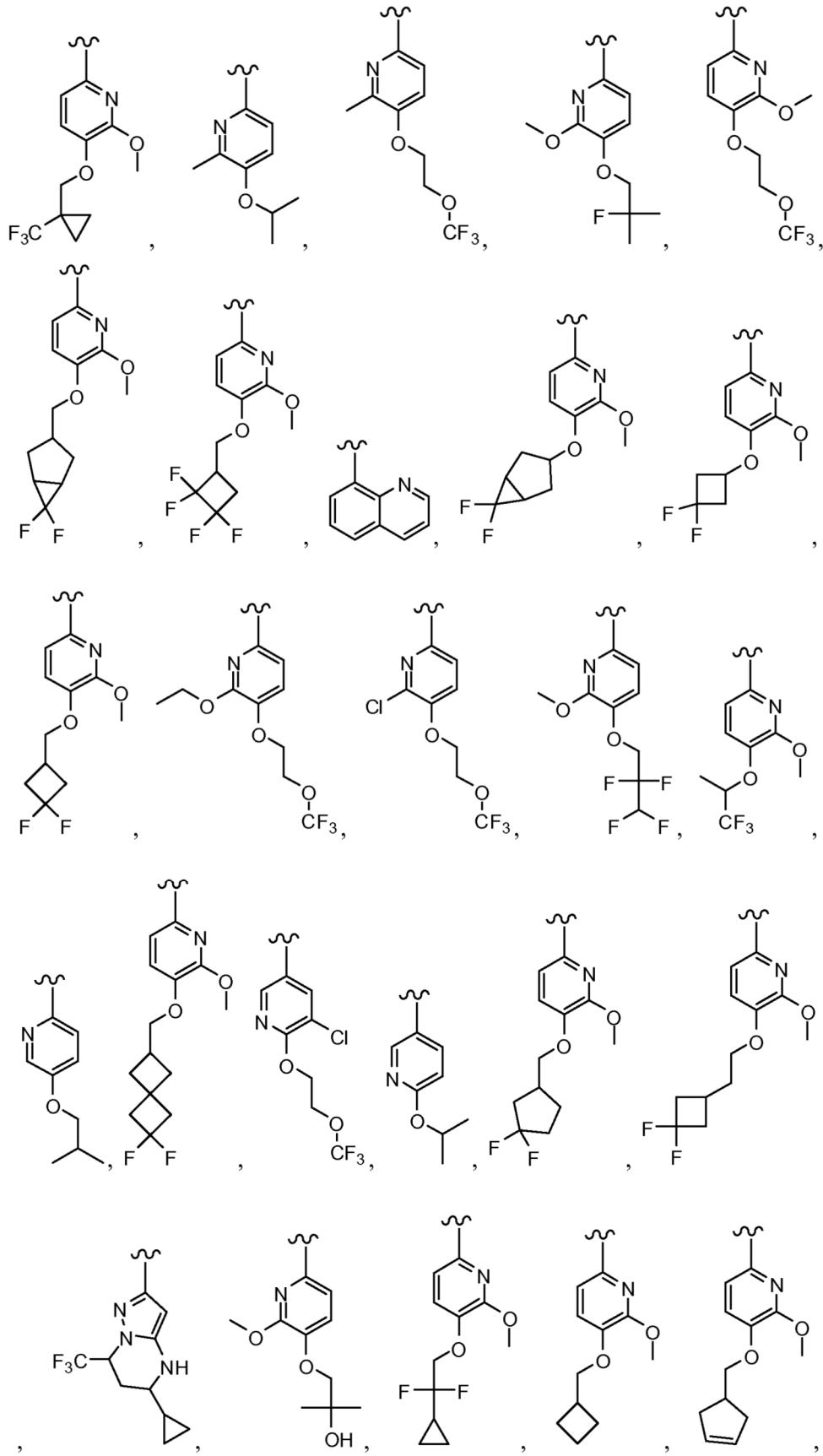
60

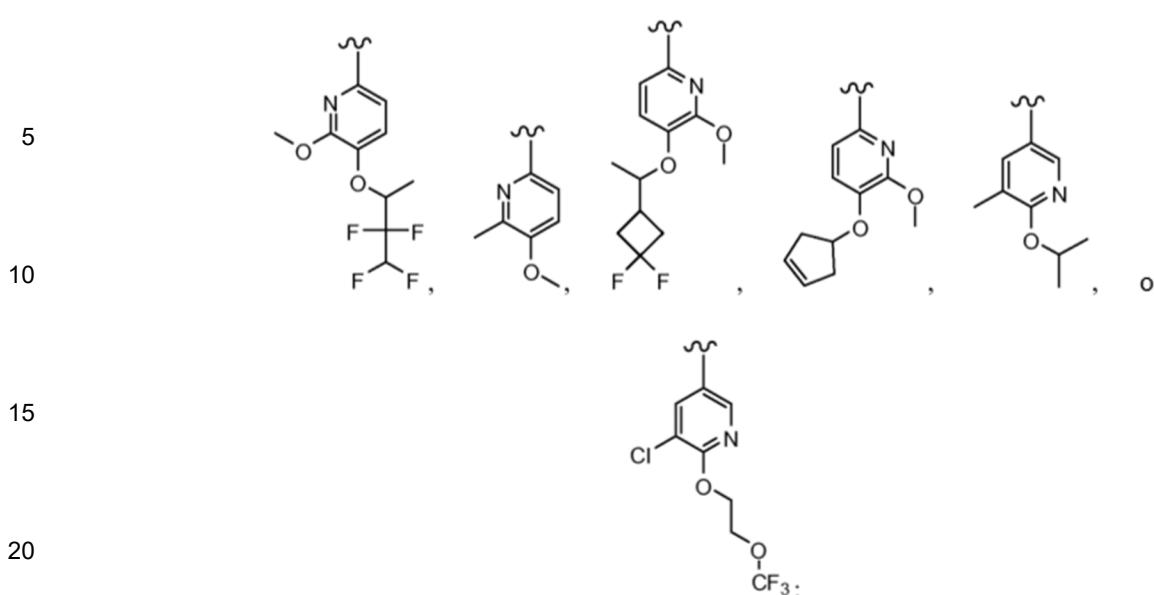
R⁶ es H, C1-C6 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, NR⁷SO₂R⁷, SR⁷, SOR⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, SO₂N(R⁷)₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde hasta tres unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷; o

65

dos ocurrencias de R⁴ y R⁵, o R⁵ y R⁶ junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos,

o (ii)





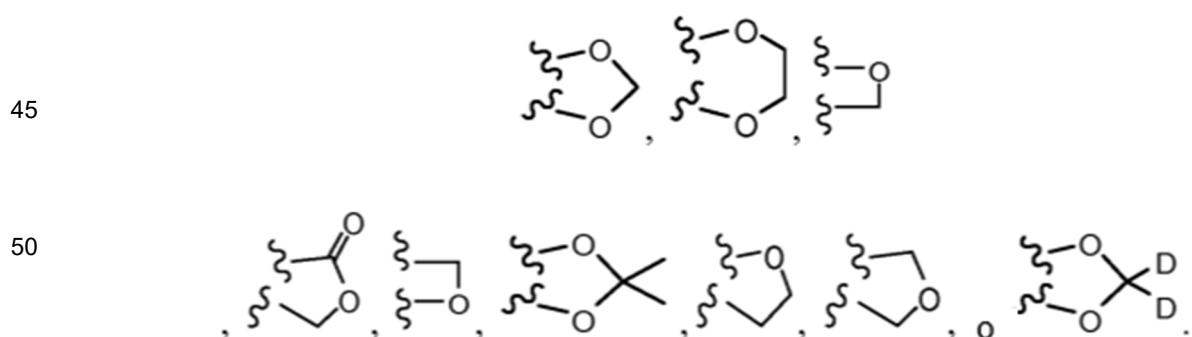
25 R¹ es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi u oxo; R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂ o (C1-C8)-R⁸ en donde hasta dos unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, CF₂ o NR⁷; R³ es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, o fluoro-C1-C6 alcoxi; n, o y p son enteros de 0 a 4 inclusive;

30 R⁷ es H, C1-C6 alquilo, CHF₂, CF₃, o C3-C8 cicloalquilo; y R⁸ es H, CF₃, CO₂R⁷, OH, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, heterocicloalquilo, N(R⁷)₂, NR⁷COR⁷, CON(R⁷)₂, CN o SO₂R⁷.

35 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R² es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alquilo, halo, CN o (C1-C8)-R⁸ en donde hasta dos unidades CH₂ pueden ser reemplazadas con O, CO, CF₂ o NR⁷.

40 3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R² es CH₃, OCH₃, CF₃, F, Cl, Br, CN, OCH₂CH₂OtBu, OCH₂CH(CH₃)₂.

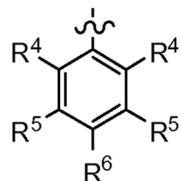
45 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anillo A es



5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anillo A es



65 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el anillo C es



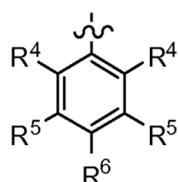
en donde:

10 R⁴ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, u OH;
 R⁵ es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SO₂R⁷, CO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, fluoro-C1-C6 alquilo, o fluoro-C1-C6 alcoxi;
 R⁶ es H, C1-C6 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, N(R⁷)₂, NR⁷SO₂R⁷, SR⁷, SOR⁷,
 15 SO₂R⁷, CO₂R⁷, NR⁷COR⁷, NR⁷CO₂R⁷, CON(R⁷)₂, SO₂N(R⁷)₂, CF₃, OCF₃, OCHF₂, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o ciclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde hasta tres unidades CH₂ pueden reemplazarse con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷; o
 dos ocurrencias de R⁴ y R⁵, o R⁵ y R⁶ junto con los carbonos a los que están unidos forman un anillo opcionalmente sustituido que comprende hasta 2 heteroátomos.

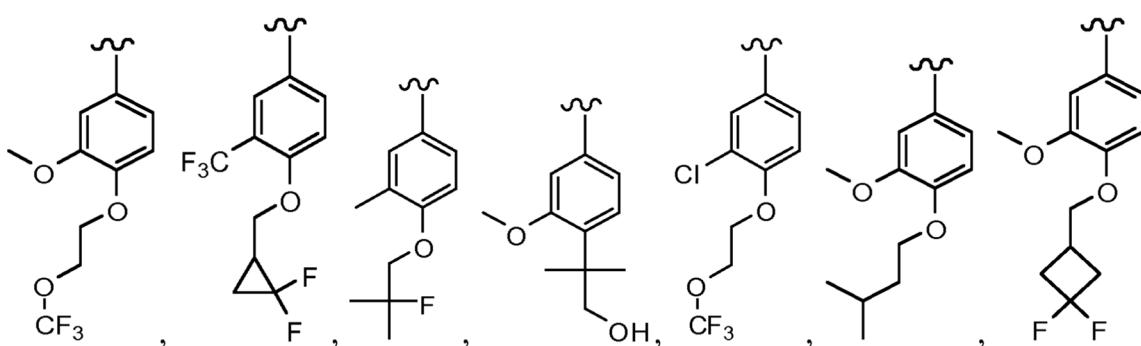
20 7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R⁴ es H, C1-C6 alcoxi o halo, opcionalmente en donde R⁴ es H, OCH₃ o F.

25 8. El compuesto de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde R⁵ es H, CH₃, OCH₃, F, Cl, CN, OH, o CF₃.

9. El compuesto de la reivindicación 6, en donde



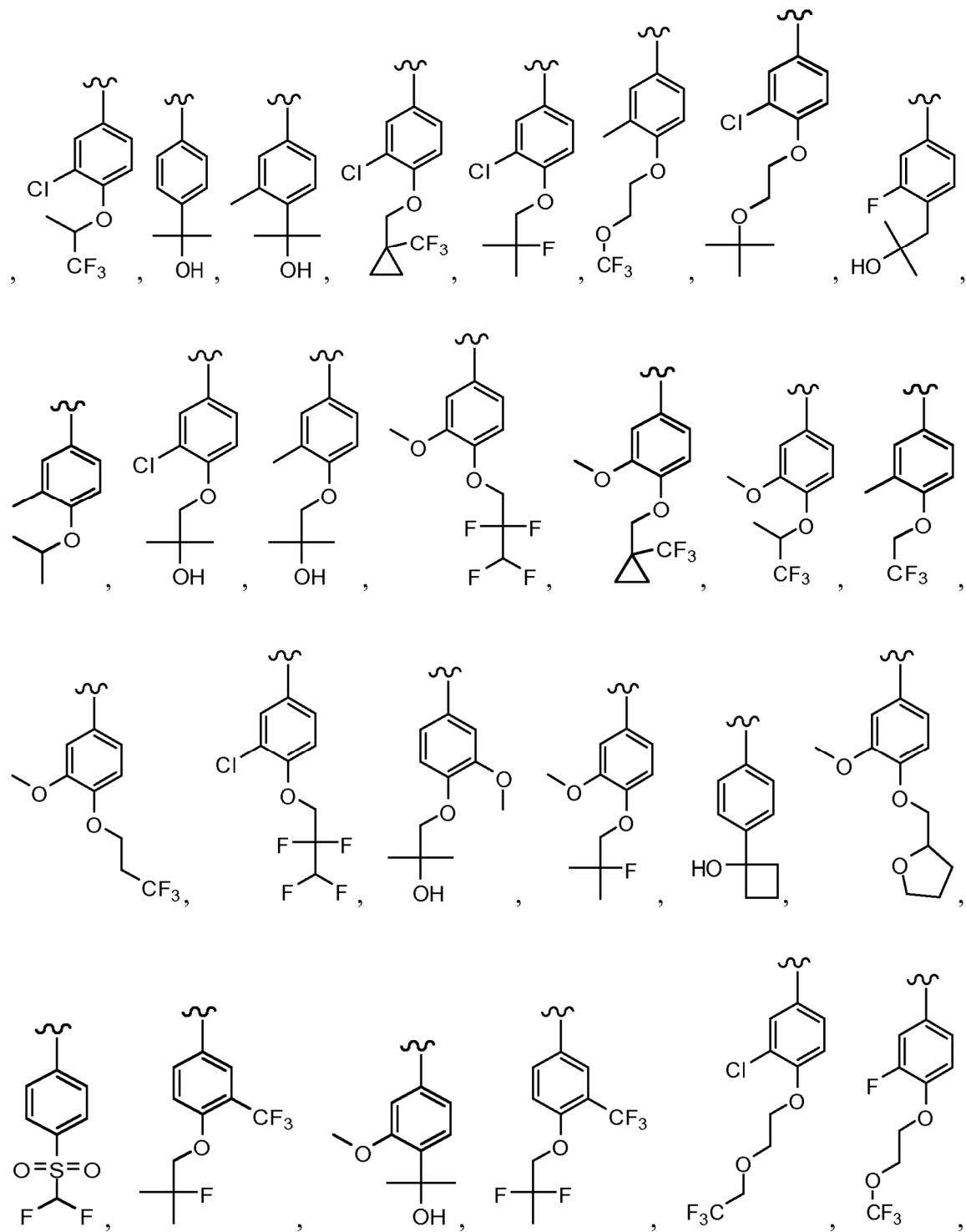
35 se selecciona de:

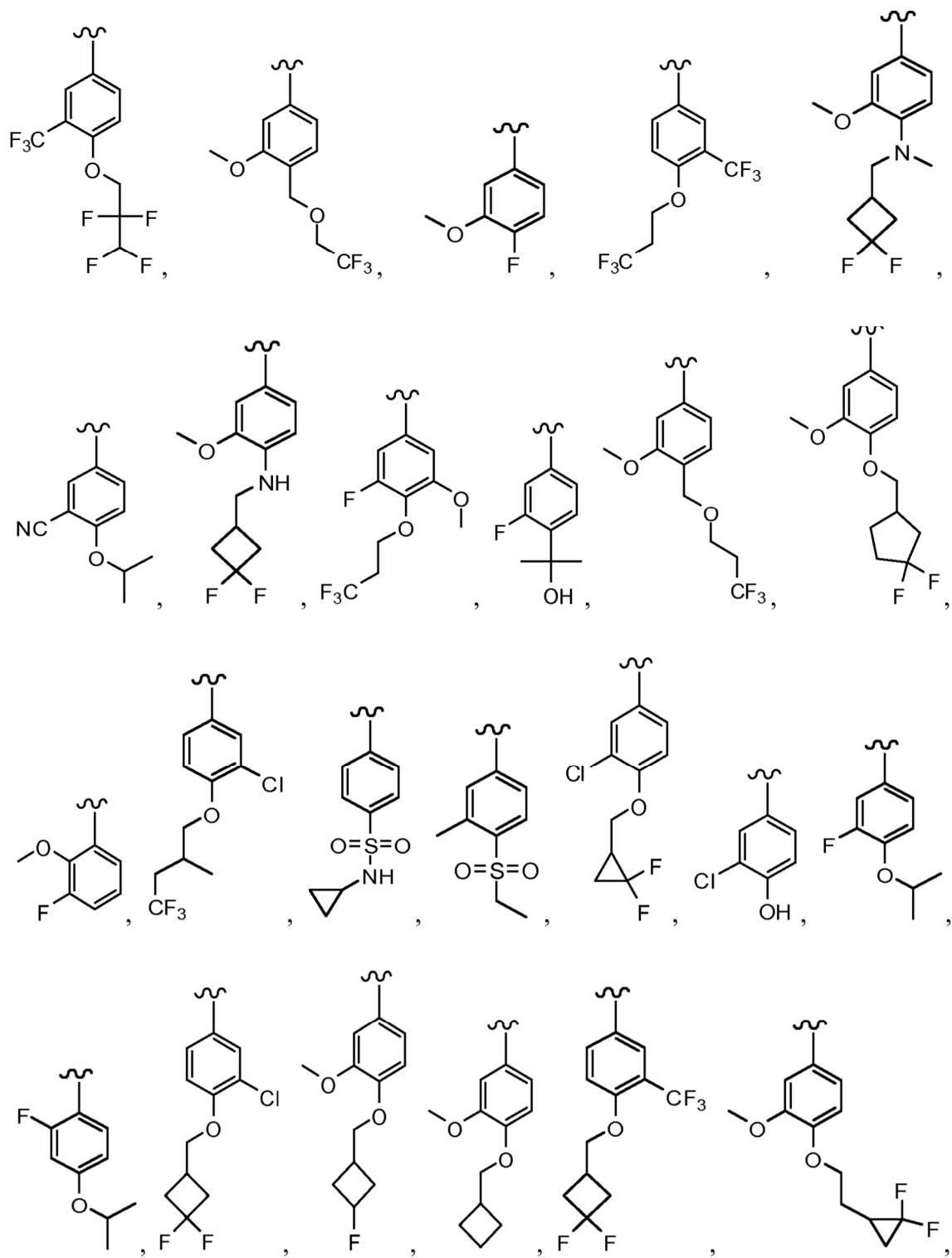


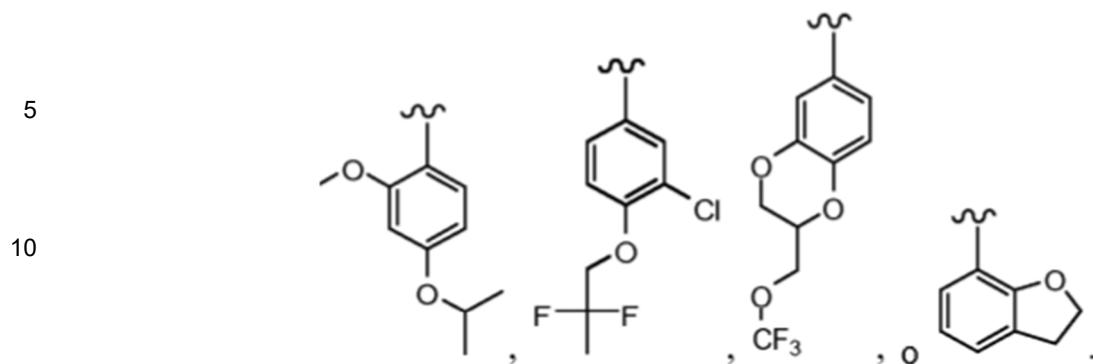
55

60

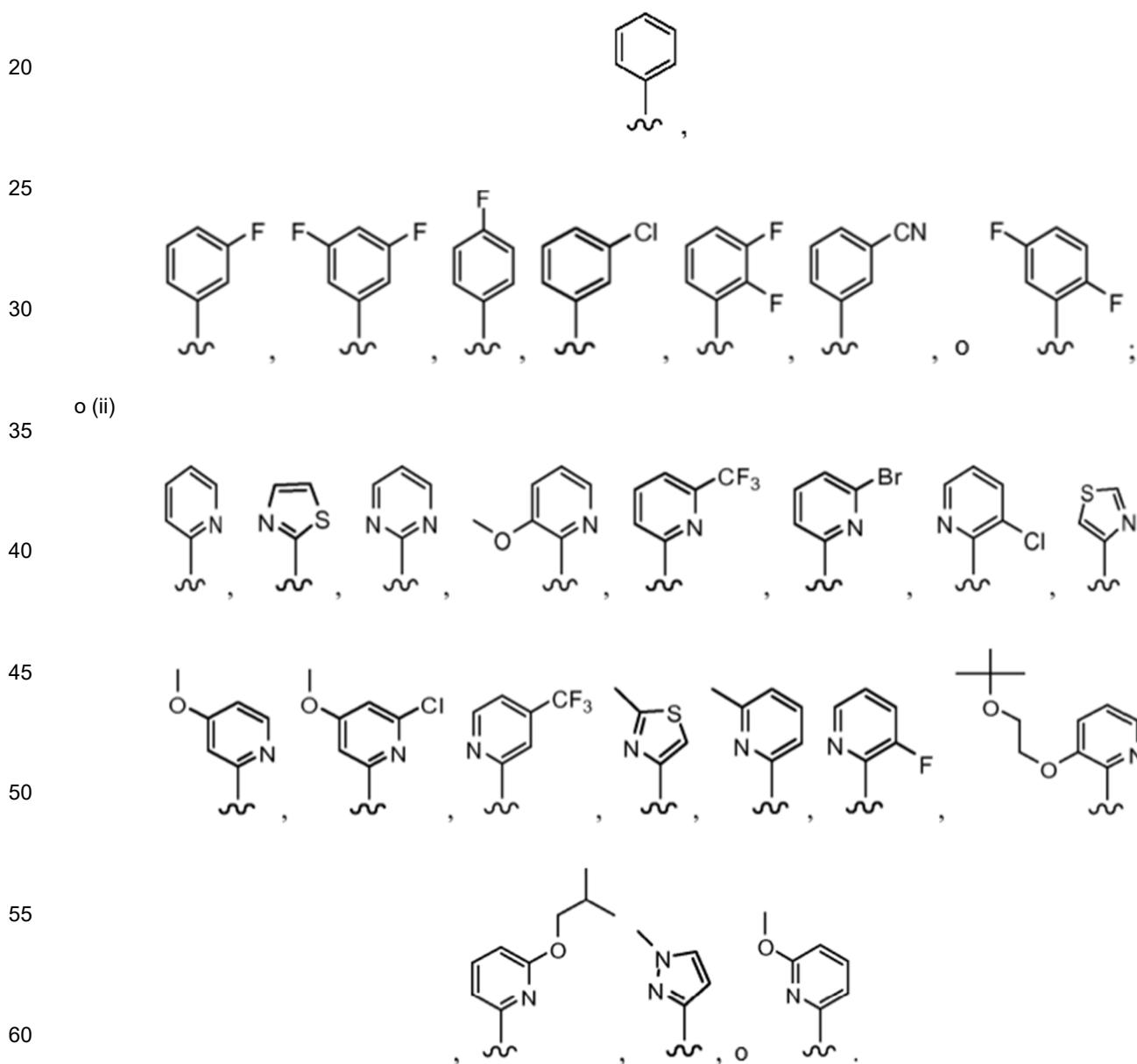
65



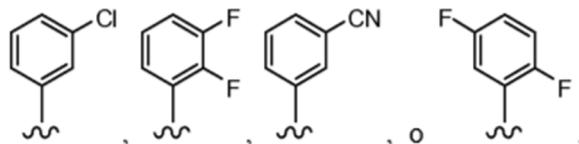
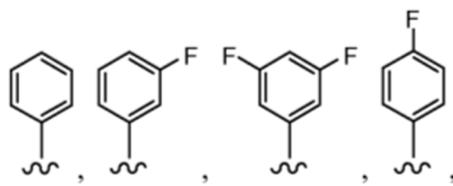




10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el anillo B es: (i)

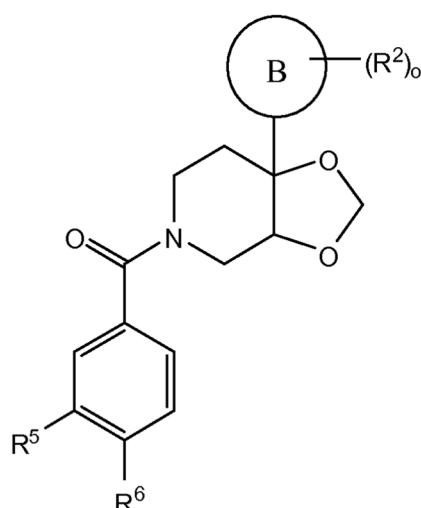


11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde el anillo B es



12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el anillo B es fenilo opcionalmente sustituido con halo, ciano, oxoalcoxi, hidroxi, amino, nitro, arilo, haloalquilo o alquilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula **IA**:

**IA**

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde, independientemente de cada aparición,

el anillo B es un anillo fenilo o piridilo;

50 R^2 es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, fluoro-C1-C6 alquilo, fluoro-C1-C6 alcoxi, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$ o (C1-C8)- R^8 en donde hasta dos unidades CH_2 pueden reemplazarse con O, CO, CF_2 o NR^7 ;

o es un número entero de 0 a 4 inclusive;

55 R^5 es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SO_2R^7 , CO_2R^7 , $SO_2N(R^7)_2$, fluoro-C1-C6 alquilo, o fluoro-C1-C6 alcoxi;

R^6 es H, C1-C6 alquilo, C3-C8 cicloalquilo, C1-C6 alcoxi, halo, CN, OH, OR⁷, $N(R^7)_2$, $NR^7SO_2R^7$, SR⁷, SOR⁷, SO_2R^7 , CO_2R^7 , NR^7COR^7 , $NR^7CO_2R^7$, CON(R⁷)₂, $SO_2N(R^7)_2$, CF₃, OCF₃, OCHF₂, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)- R^8 o fluoro-(C1-C8)- R^8 en donde hasta tres unidades CH_2 pueden reemplazarse con O, CO, S, SO, SO₂ o NR⁷;

60 R^7 es H, C1-C6 alquilo, CHF₂, CF₃, o C3-C8 cicloalquilo; y

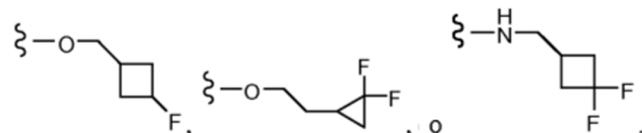
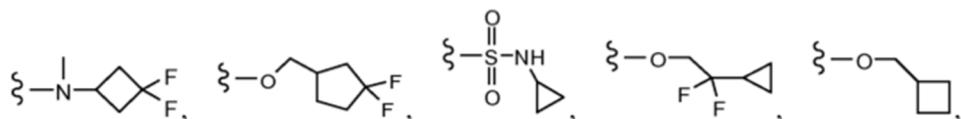
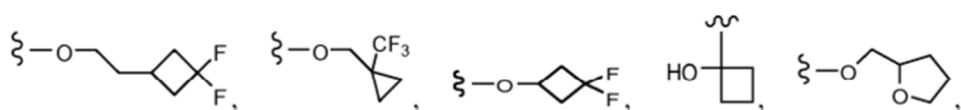
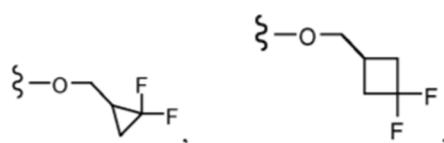
R^8 es H, CF₃, CO₂R⁷, OH, arilo, heteroarilo, C3-C8 cicloalquilo, heterocicloalquilo, $N(R^7)_2$, NR^7COR^7 , CON(R⁷)₂, CN o SO₂R⁷.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde R^2 es C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alquilo, halo, CN, o (C1-C8)- R^8 en donde hasta dos unidades CH_2 pueden reemplazarse con O, CO, CF_2 o NR^7 , opcionalmente en donde R^2 es CH₃, OCH₃, CF₃, F, Cl, Br, CN, OCH₂CH₂OtBu, OCH₂CH(CH₃)₂.

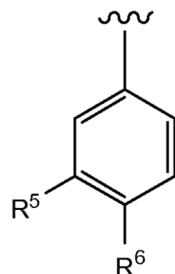
15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14, en donde R^5 es H, C1-C6 alquilo, C1-C6 alcoxi,

halo, CN, OH, o fluoro-C1-C6 alquilo, opcionalmente en donde R⁵ es H, CH₃, OCH₃, F, Cl, CN, OH o CF₃.

16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 o 13 a 15, en donde R⁶ es H, C1-C6 alcoxi, fluoro-C1-C6 alcoxi, SO₂R⁷, SO₂N(R⁷)₂, o una cadena lineal, ramificada o cíclica (C1-C8)-R⁸ o fluoro-(C1-C8)-R⁸ en donde se pueden reemplazar hasta tres unidades CH₂ con O, CO, S, SO, SO₂, o NR⁷, opcionalmente en donde R⁶ es H, OCH₂CH₂CF₃, OCH₂CF(CH₃)₂, C(CH₃)₂CH₂OH, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)CF₃, CH₂OCH₂CH₂CF₃, C(CH₃)₂OH, OCH₂CH₂OtBu, CH₂C(CH₃)₂OH, OCH(CH₃)₂, OCH₂C(CH₃)₂OH, OCH₂CF₂CHF₂, OCH₂CF₃, OCH₂CH₂OCF₃, OCH(CH₃)CF₂CHF₂, SO₂CHF₂, OCH₂CF₂CH₃, OCH₂CH₂OCH₂CF₃, OCH₂CF₃, OCH₂C(CH₃)₃, OCH₂CH(CH₃)CH₂CF₃, SO₂CH₂CH₃, OCH(CH₃)CH₂CF₃, OCH₂CF₂CHF₂,



17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en donde



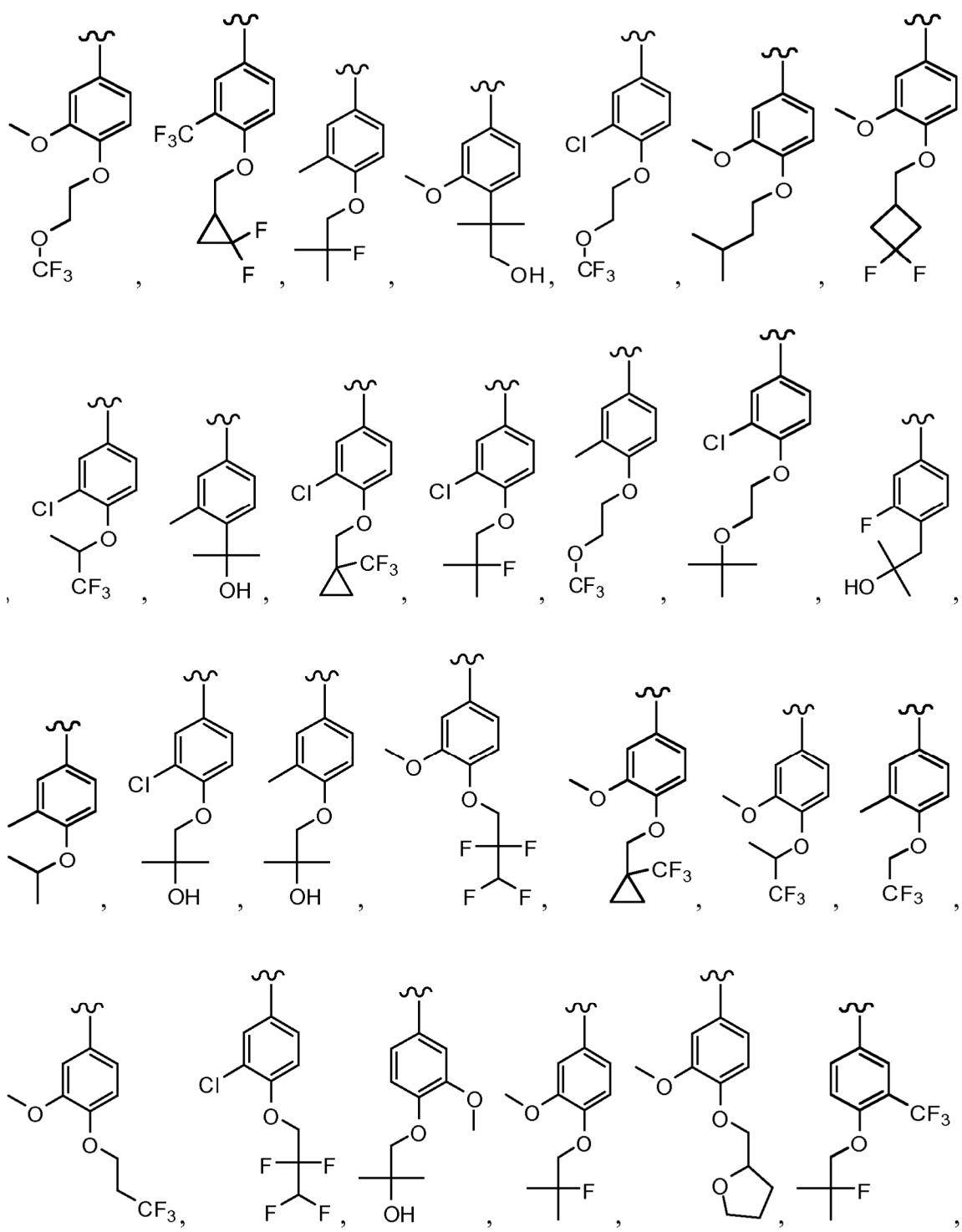
se selecciona de:

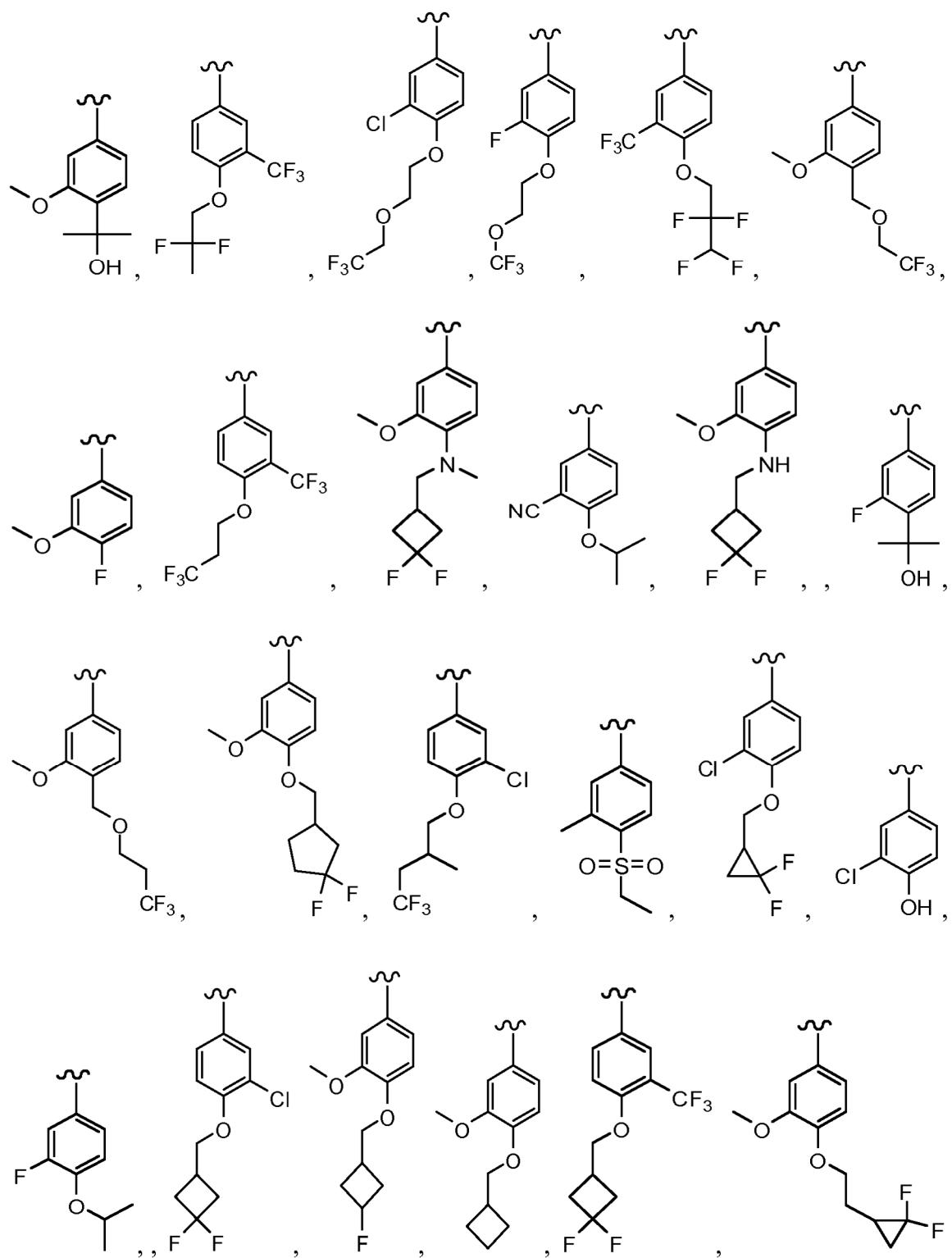
50

55

60

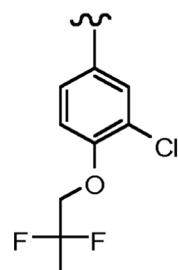
65





, o

5



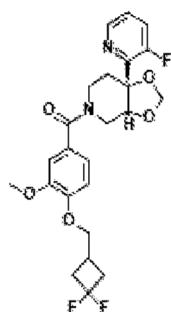
10

15

18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de

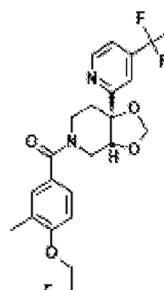
20

1



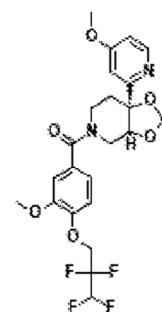
25

2



30

3



35

4

5

6

40

45

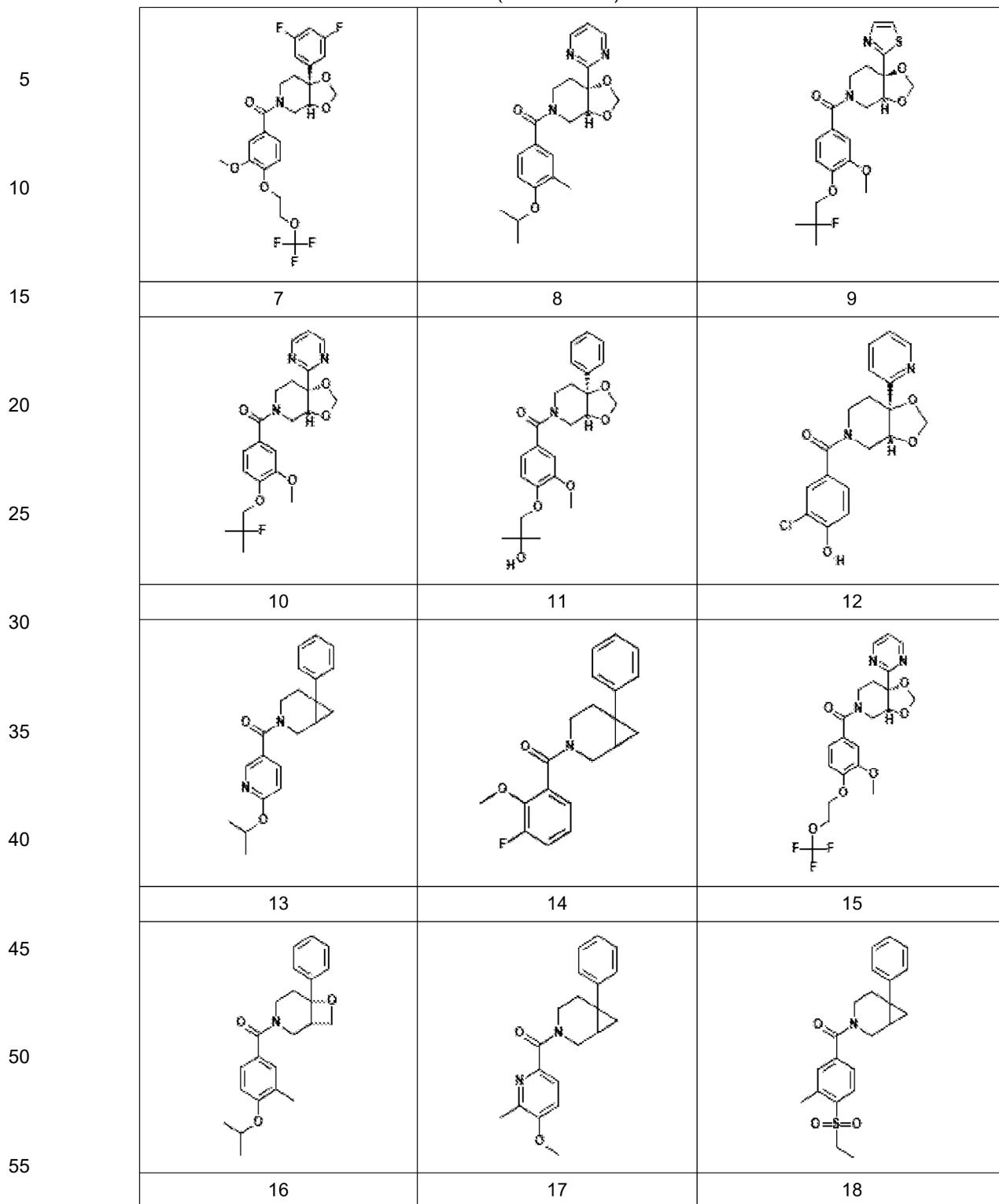
50

55

60

65

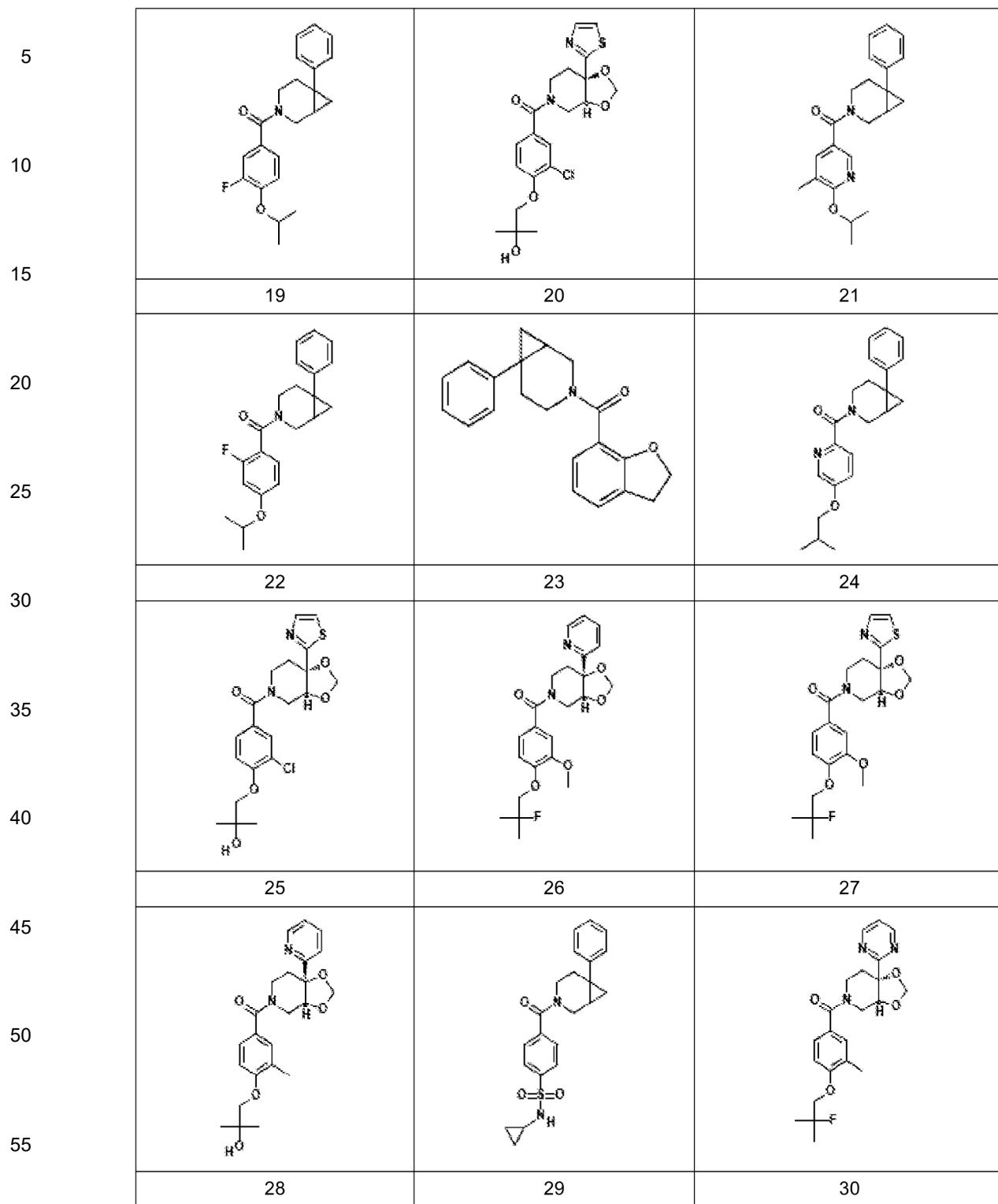
(Continuación)



60

65

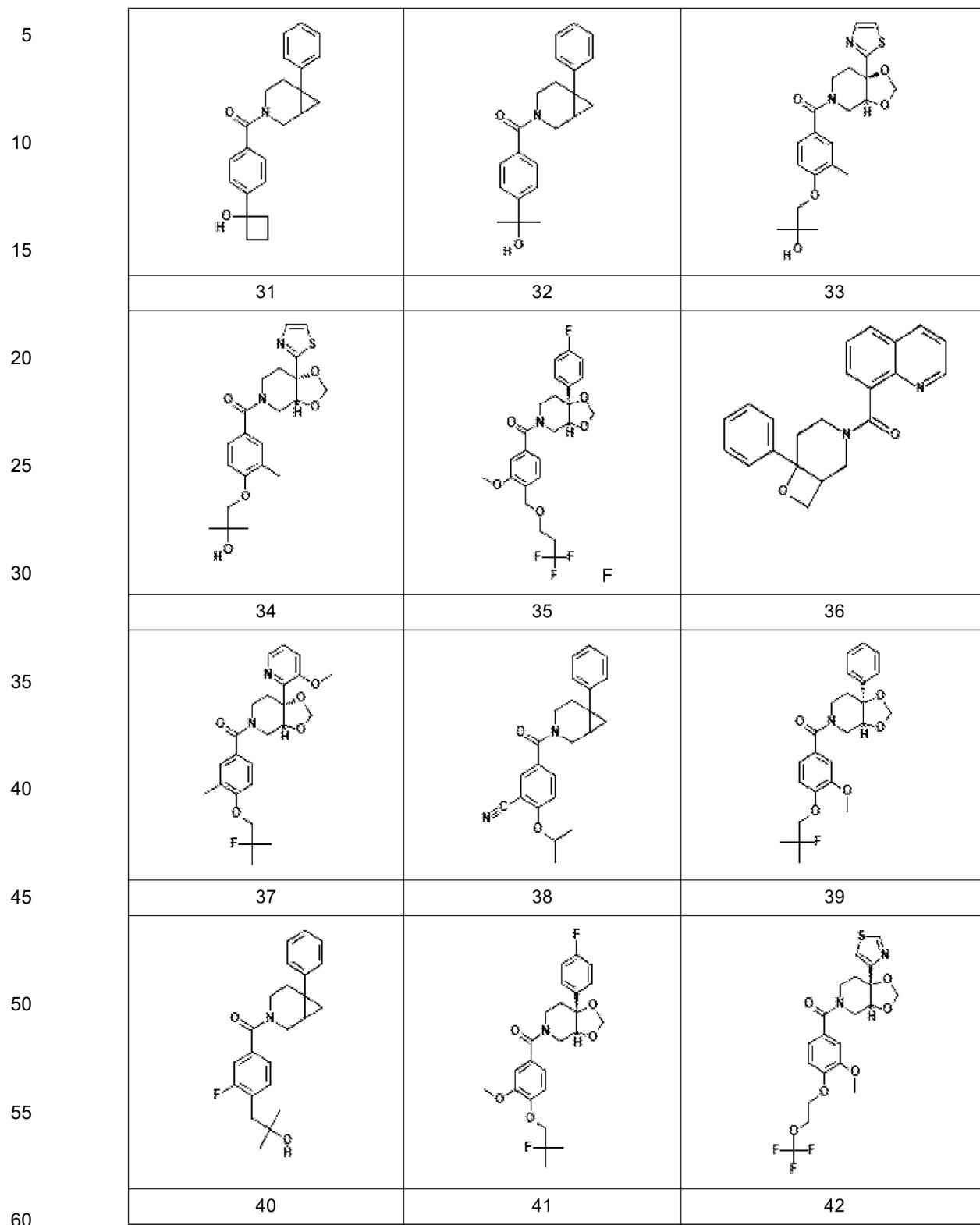
(Continuación)



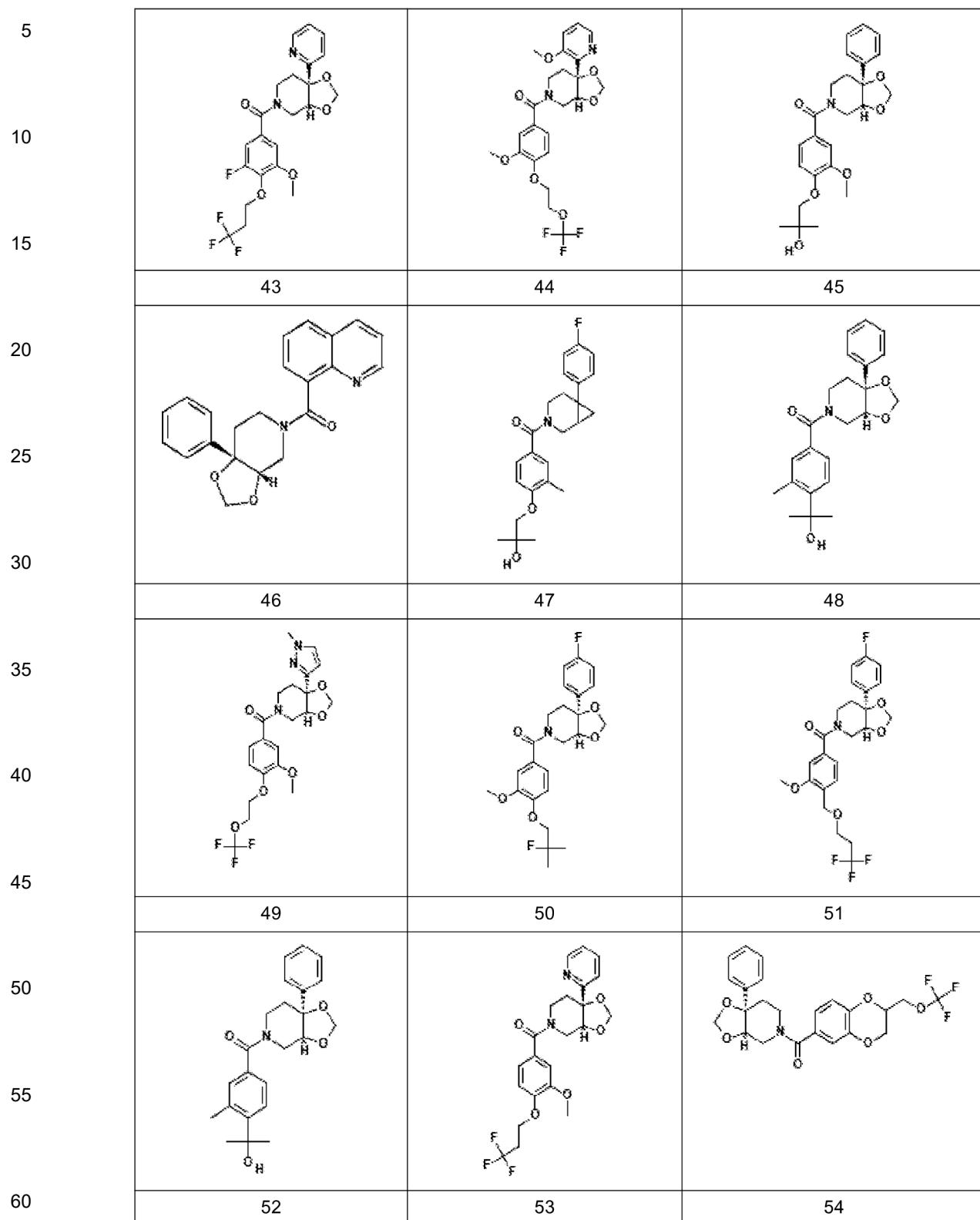
60

65

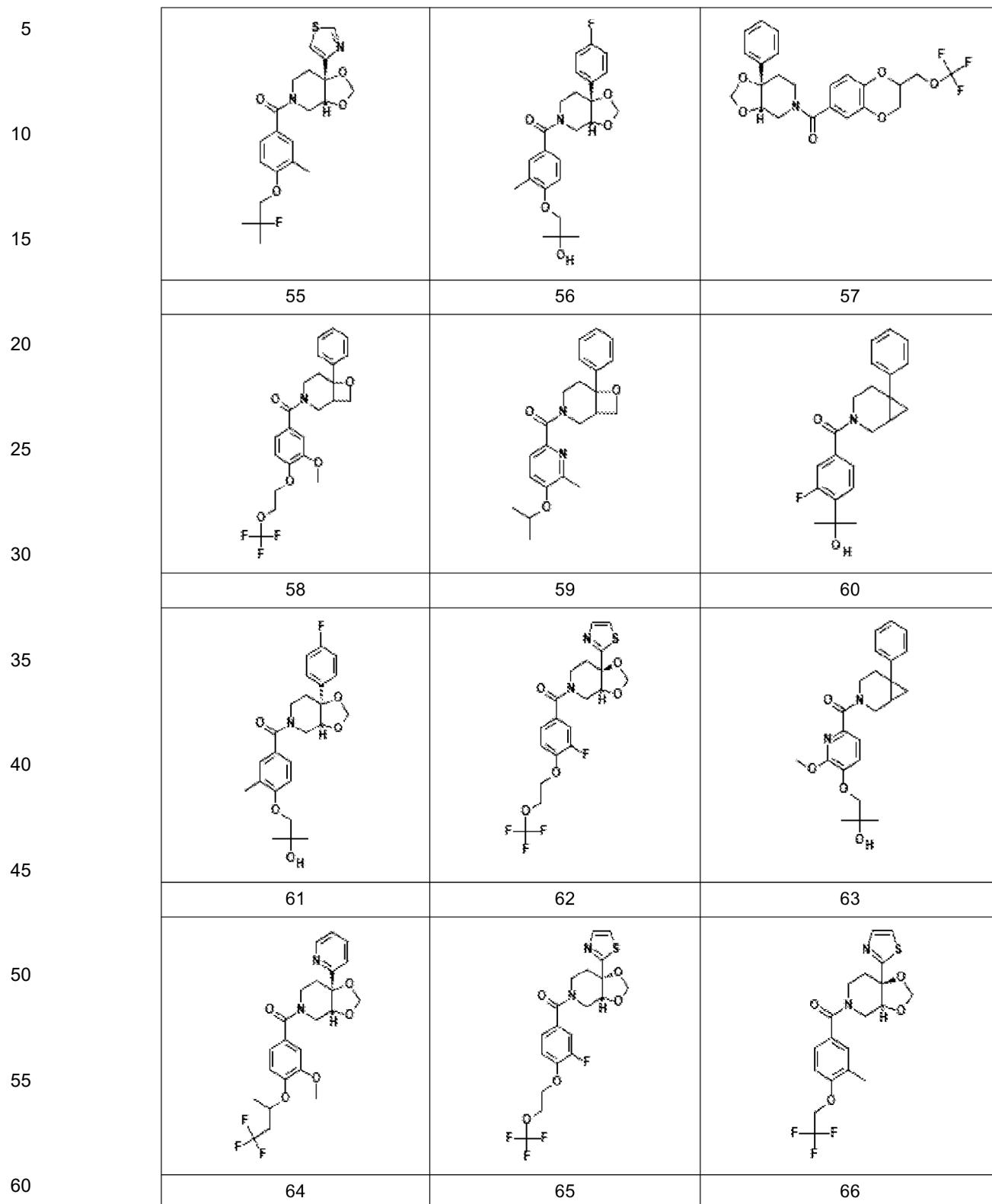
(Continuación)



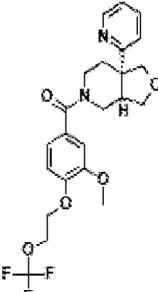
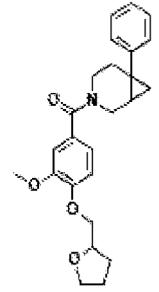
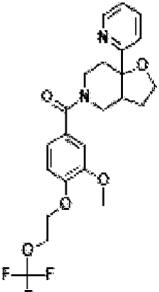
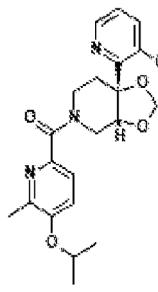
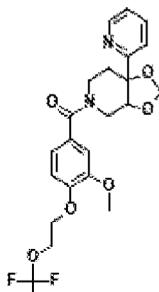
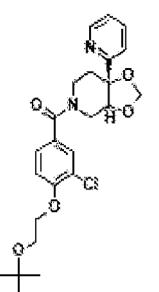
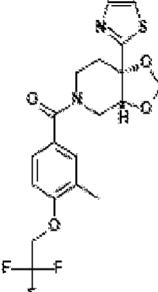
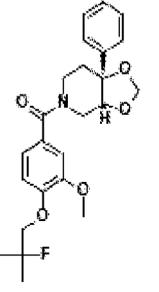
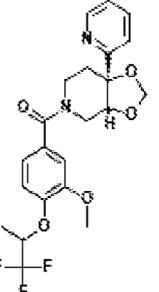
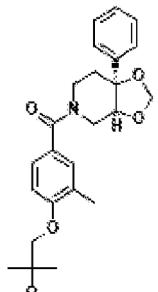
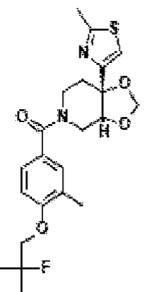
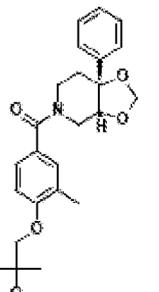
(Continuación)



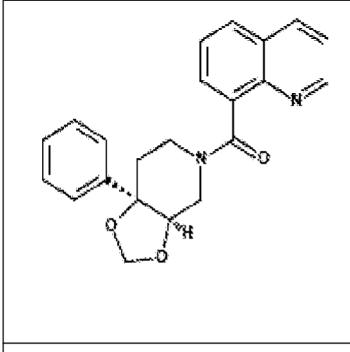
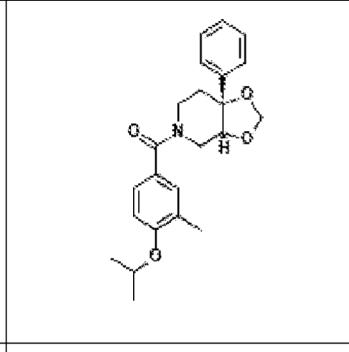
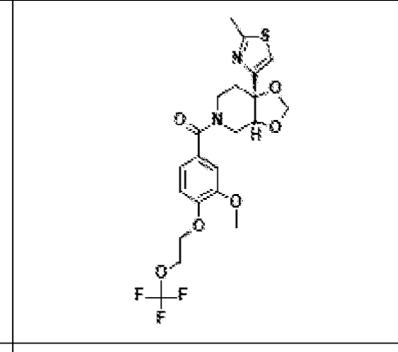
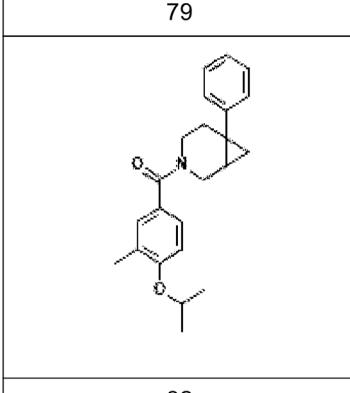
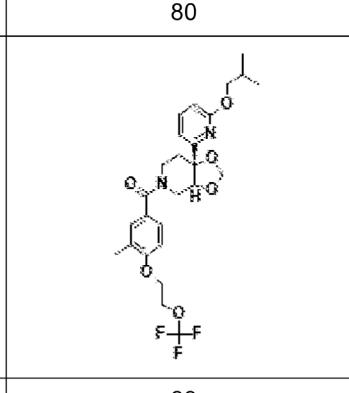
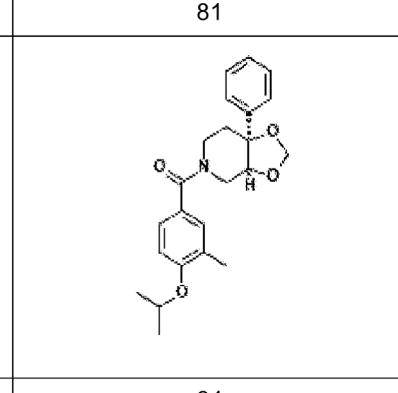
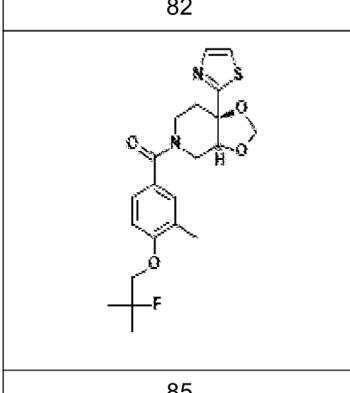
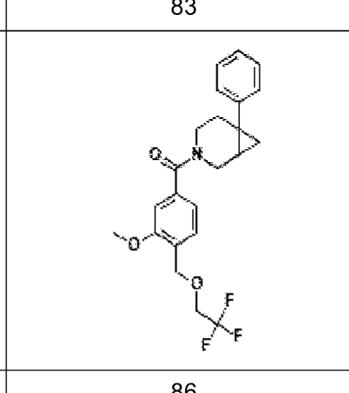
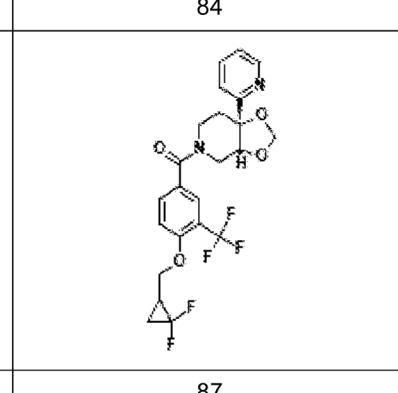
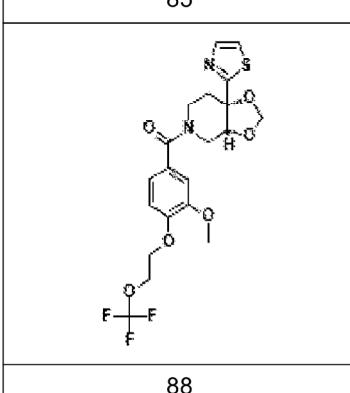
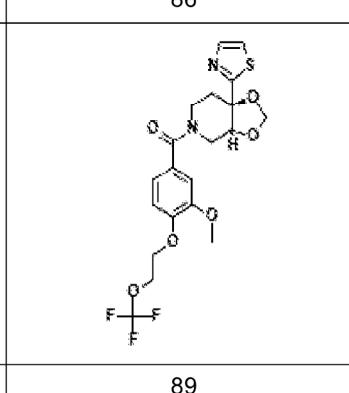
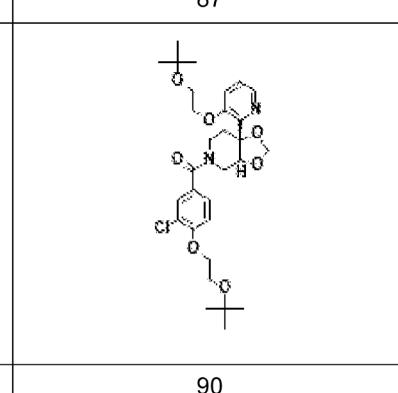
(Continuación)



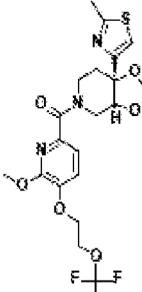
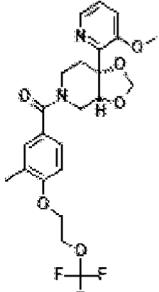
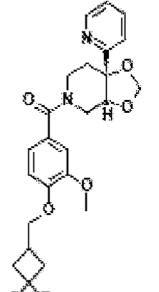
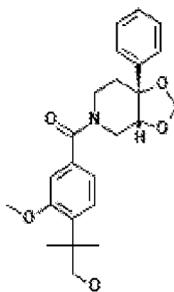
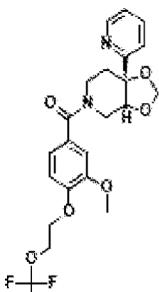
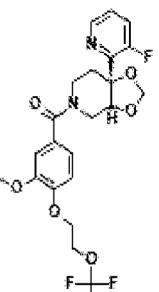
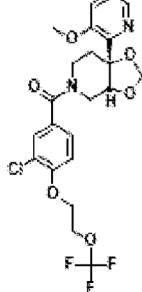
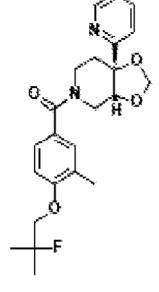
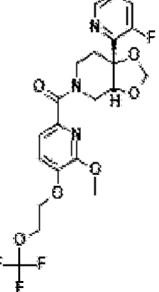
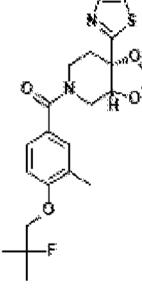
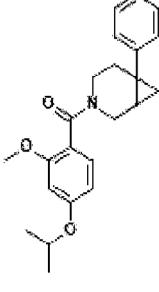
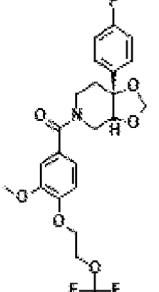
(Continuación)

		
67	68	69
		
70	71	72
		
73	74	75
		
76	77	78

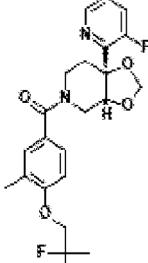
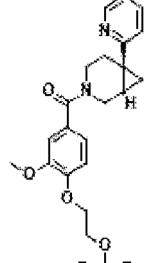
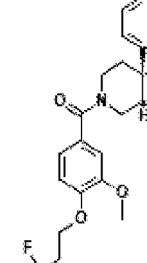
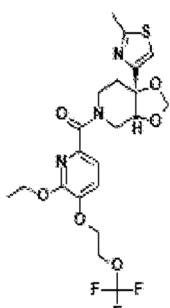
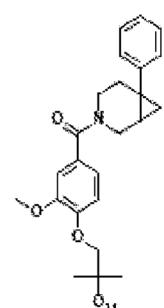
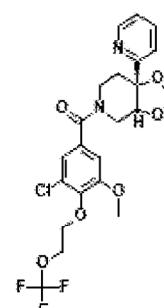
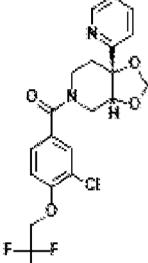
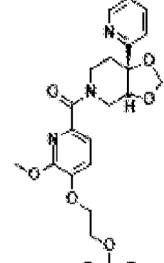
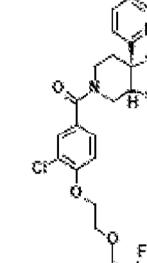
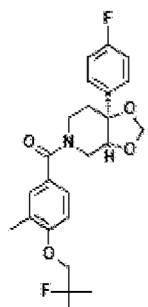
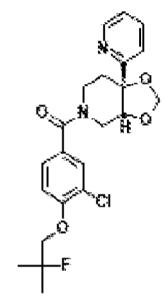
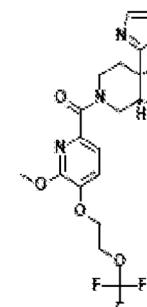
(Continuación)

 <p>79</p>	 <p>80</p>	 <p>81</p>
 <p>82</p>	 <p>83</p>	 <p>84</p>
 <p>85</p>	 <p>86</p>	 <p>87</p>
 <p>88</p>	 <p>89</p>	 <p>90</p>

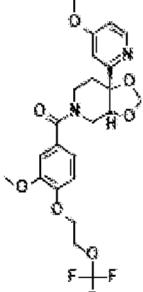
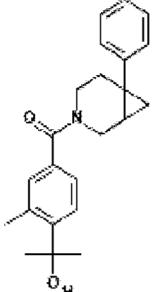
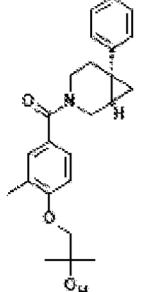
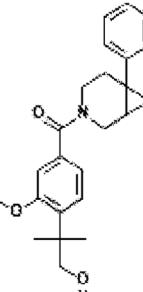
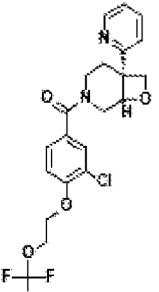
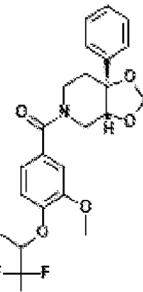
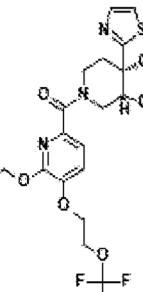
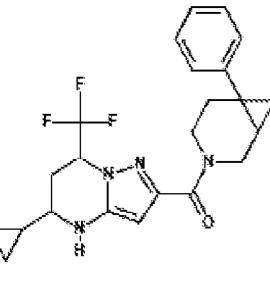
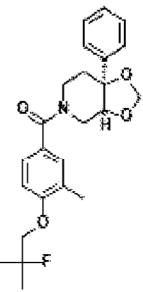
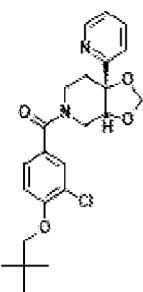
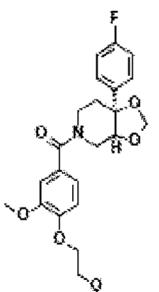
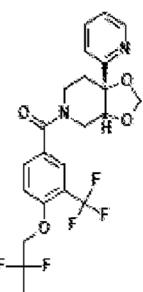
(Continuación)

		
91	92	93
		
94	95	96
		
97	98	99
		
100	101	102

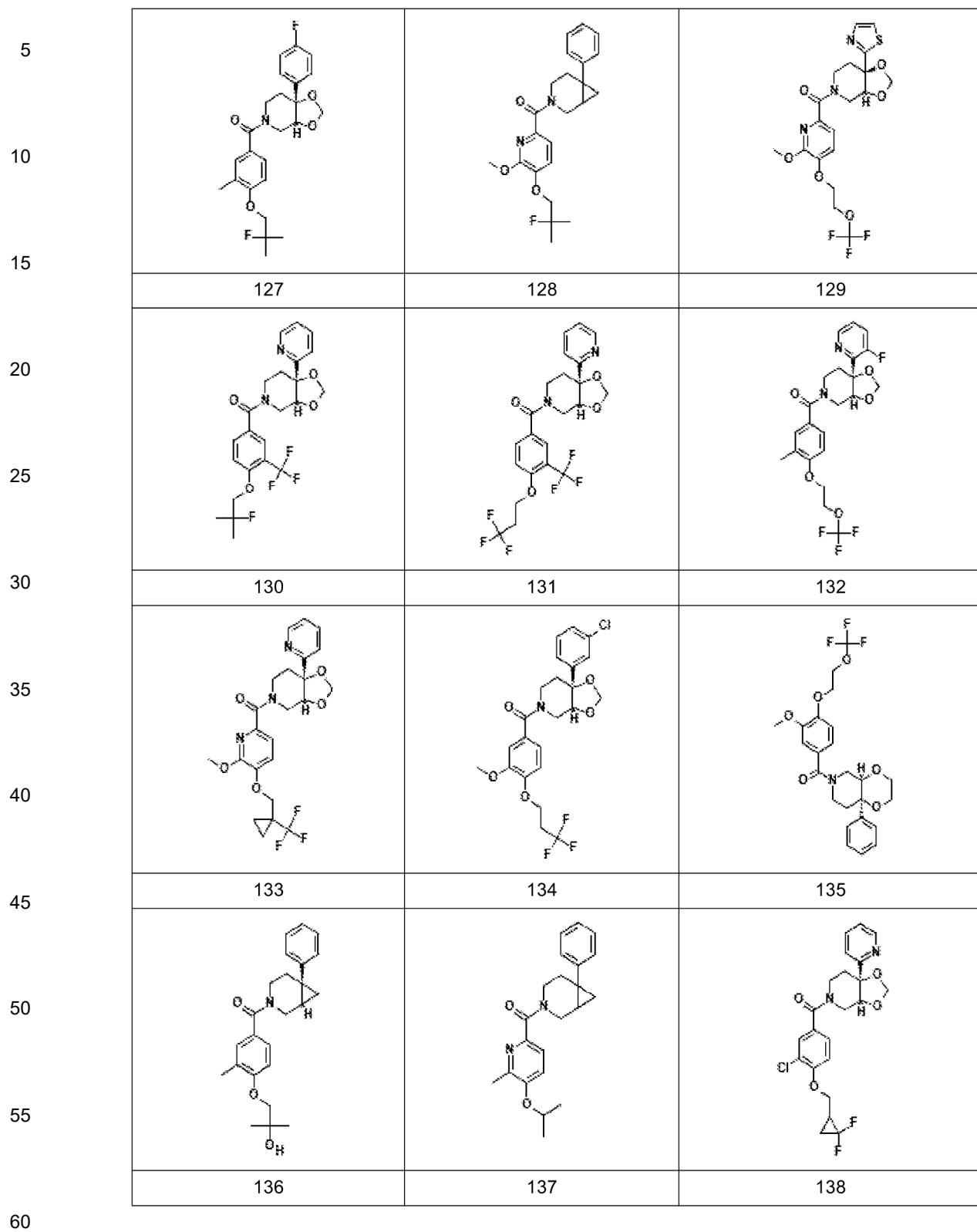
(Continuación)

		
103	104	105
		
106	107	108
		
109	110	111
		
112	113	114

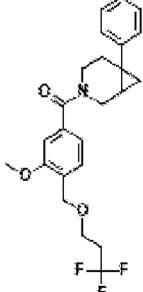
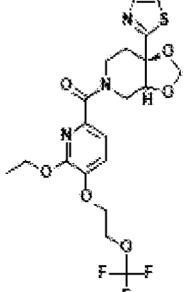
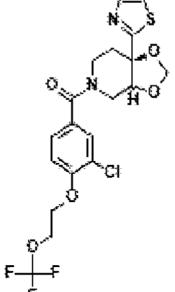
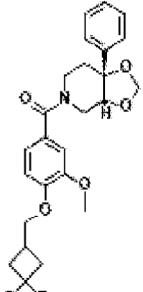
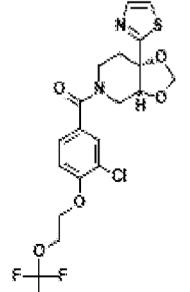
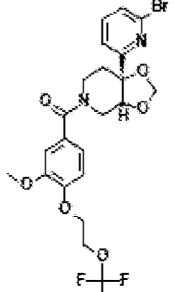
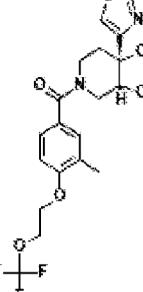
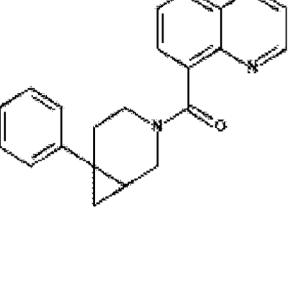
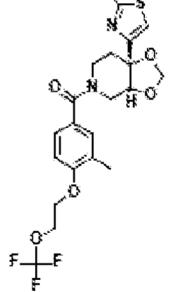
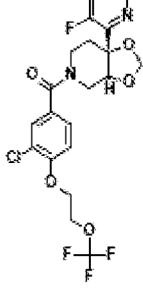
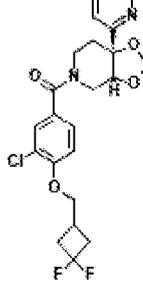
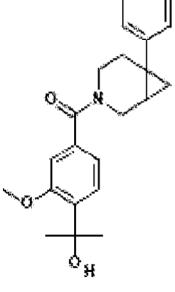
(Continuación)

		
115	116	117
		
118	119	120
		
121	122	123
		
124	125	126

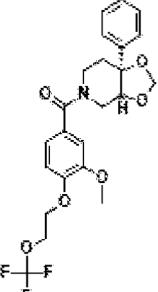
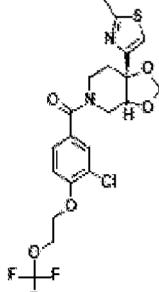
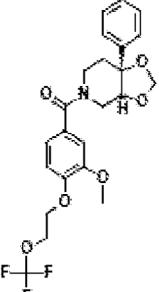
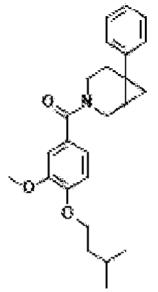
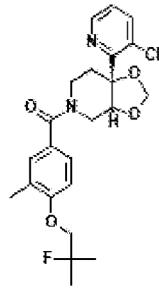
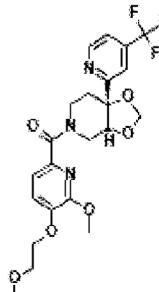
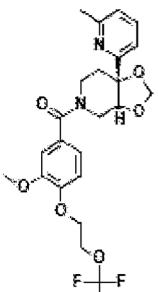
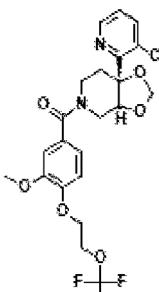
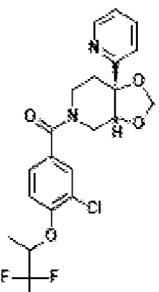
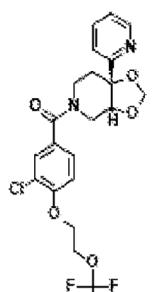
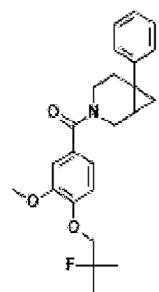
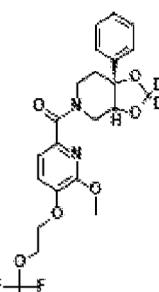
(Continuación)



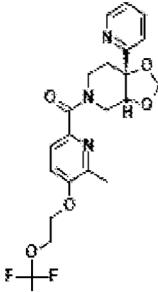
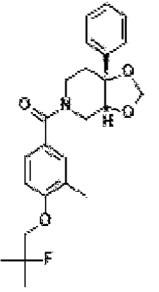
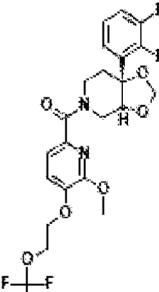
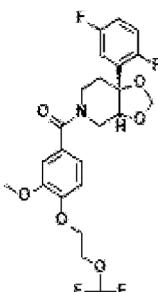
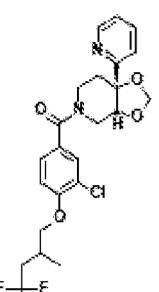
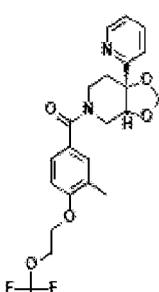
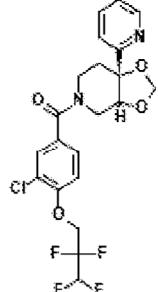
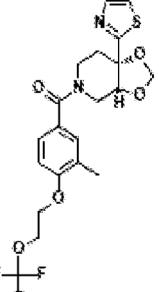
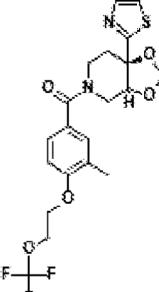
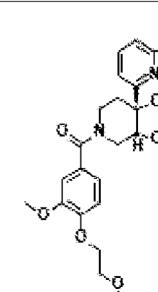
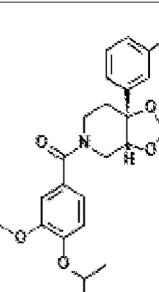
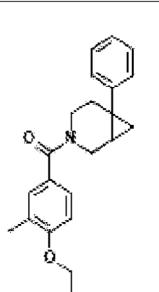
(Continuación)

		
139	140	141
		
142	143	144
		
145	146	147
		
148	149	150

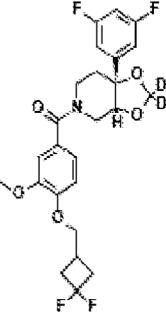
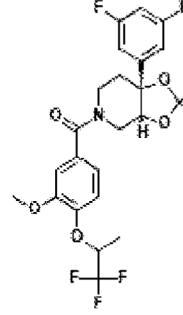
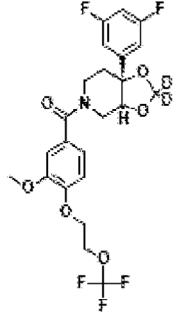
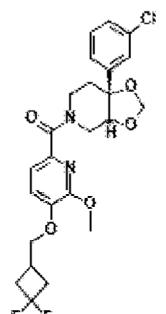
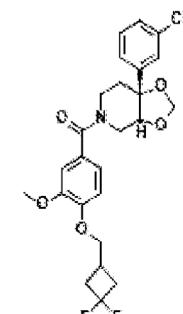
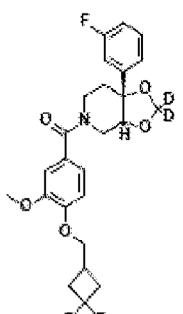
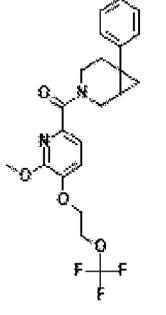
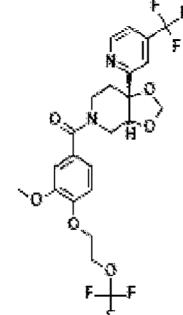
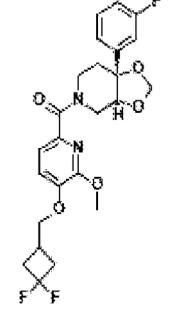
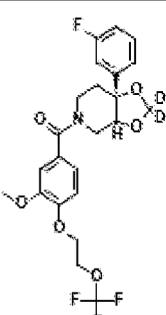
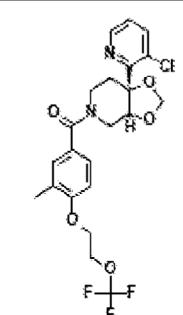
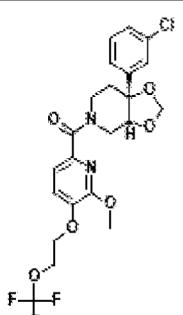
(Continuación)

		
151	152	153
		
154	155	156
		
157	158	159
		
160	161	162

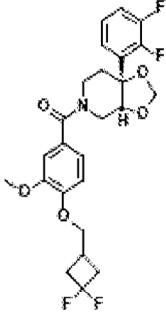
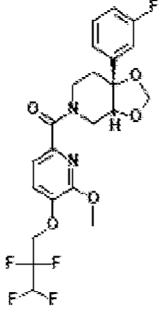
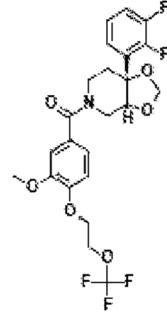
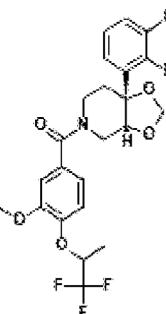
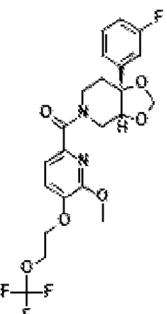
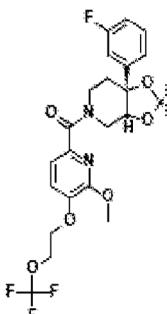
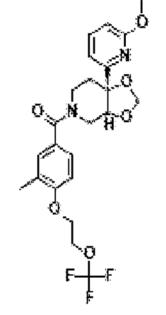
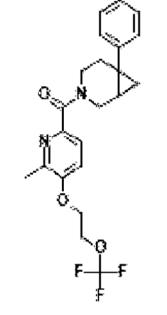
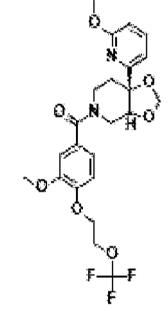
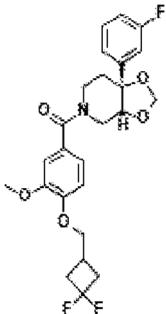
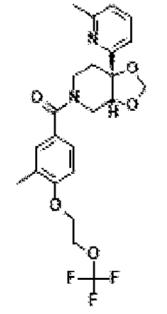
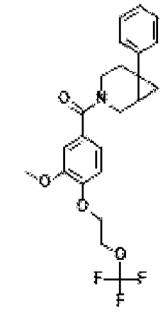
(Continuación)

		
163	164	165
		
166	167	168
		
169	170	171
		
172	173	174

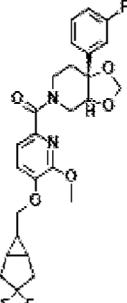
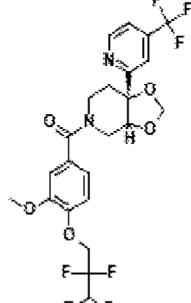
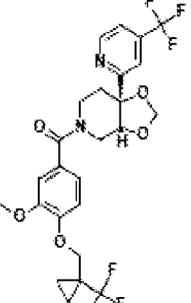
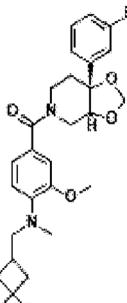
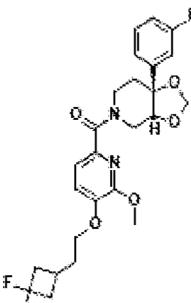
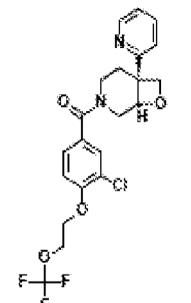
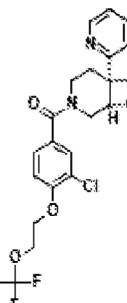
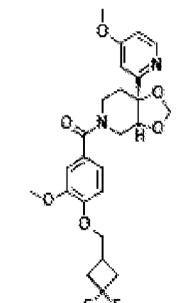
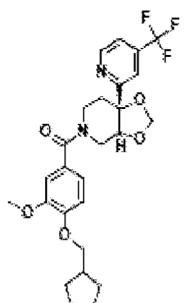
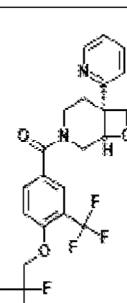
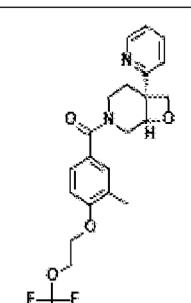
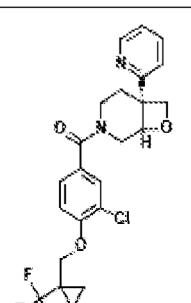
(Continuación)

		
175	176	177
		
178	179	180
		
181	182	183
		
184	185	186

(Continuación)

		
187	188	189
		
190	191	192
		
193	194	195
		
196	197	198

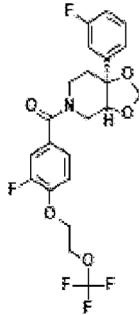
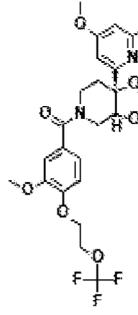
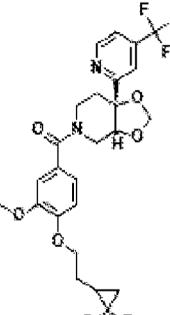
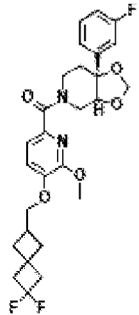
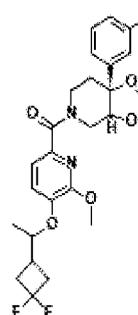
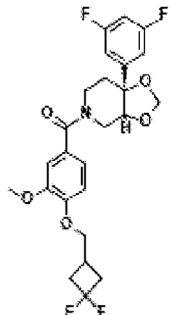
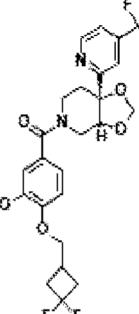
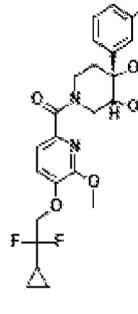
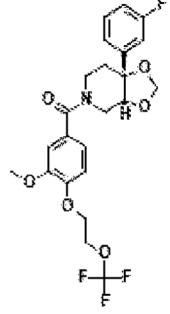
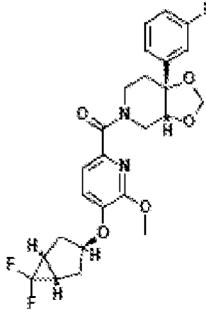
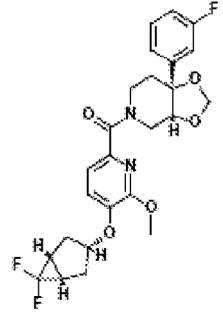
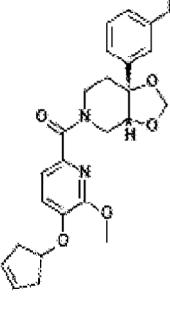
(Continuación)

		
199	200	201
		
202	203	204
		
205	206	207
		
208	209	210

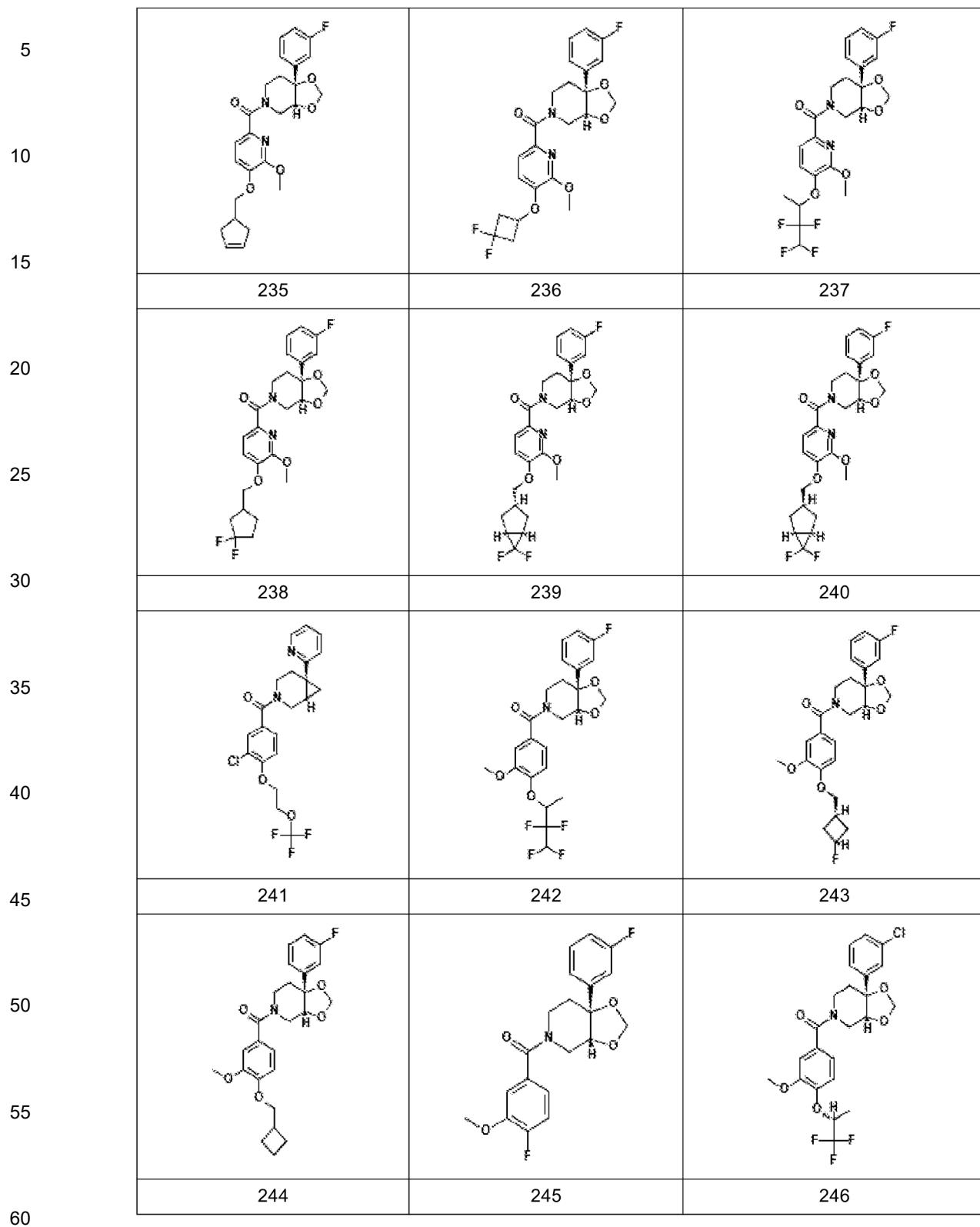
(Continuación)

211	212	213
214	215	216
217	218	219
220	221	222

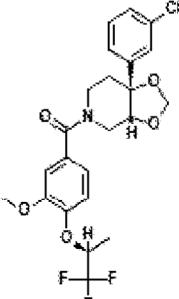
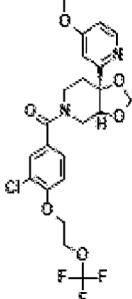
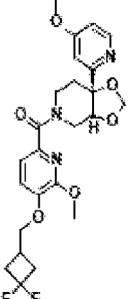
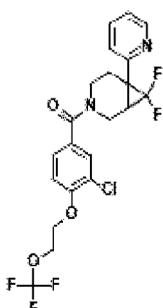
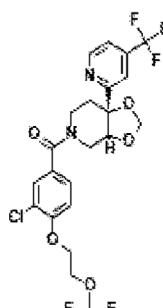
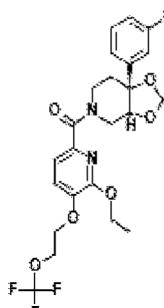
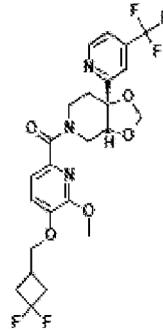
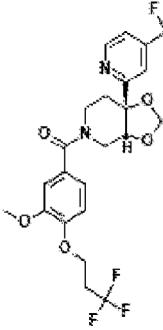
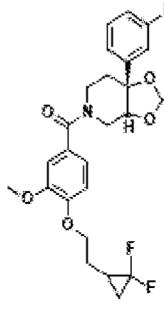
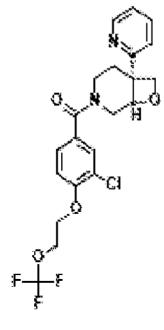
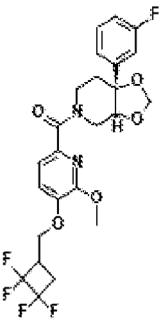
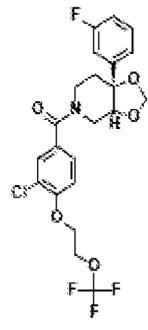
(Continuación)

		
223	224	225
		
226	227	228
		
229	230	231
		
232	233	234

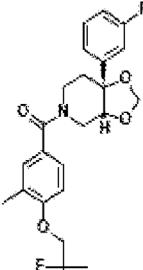
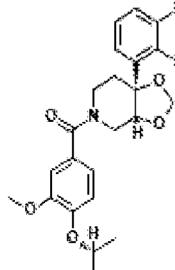
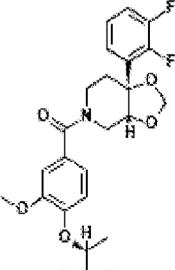
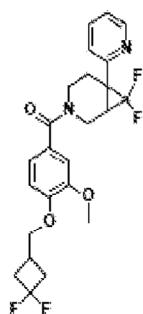
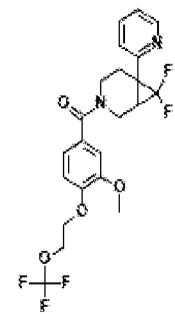
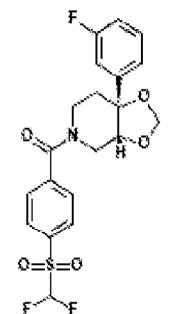
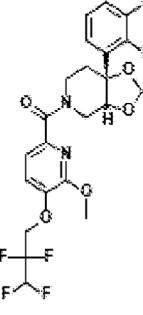
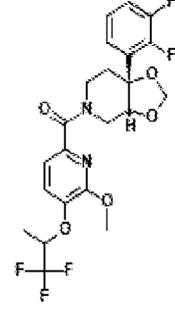
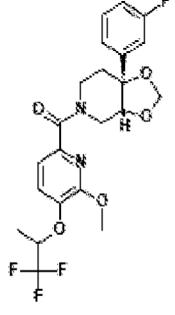
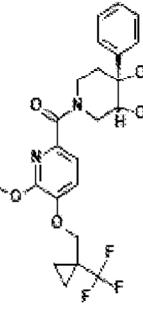
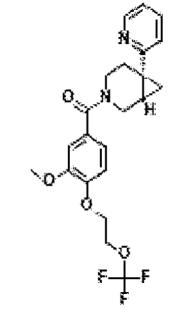
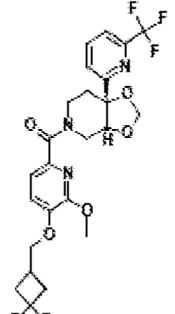
(Continuación)



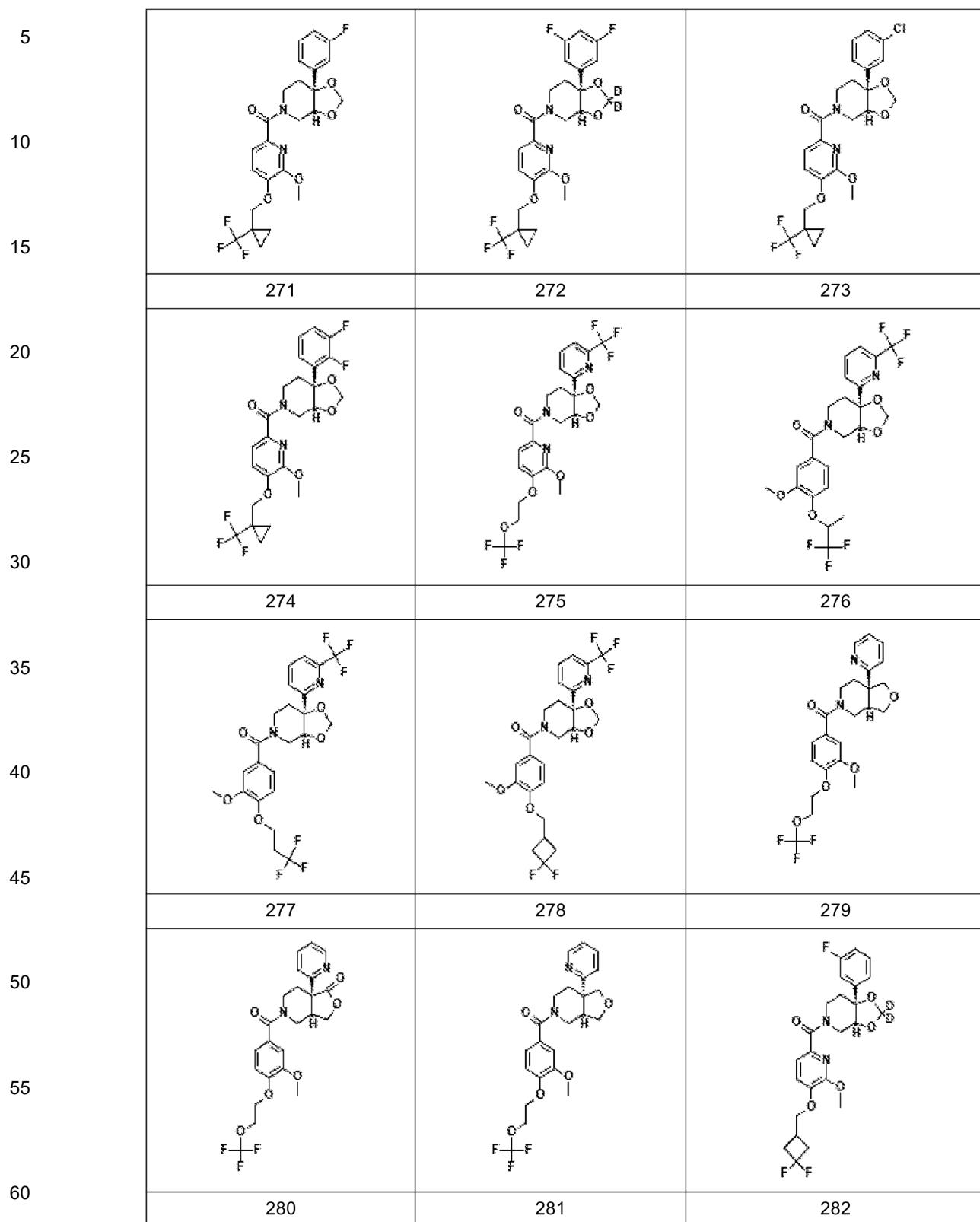
(Continuación)

		
247	248	249
		
250	251	252
		
253	254	255
		
256	257	258

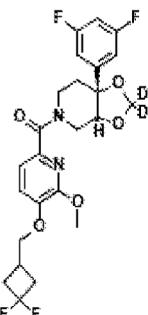
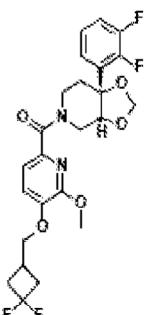
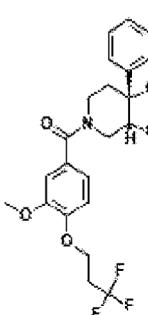
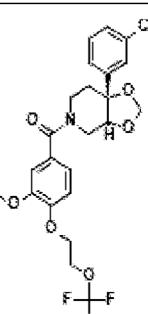
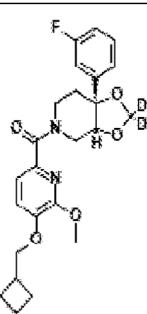
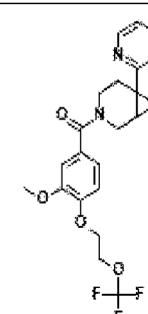
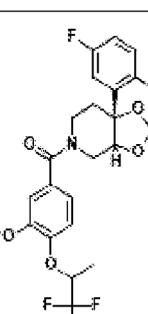
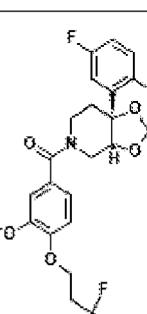
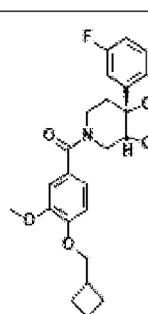
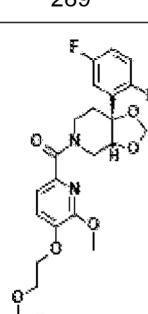
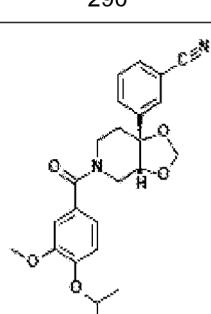
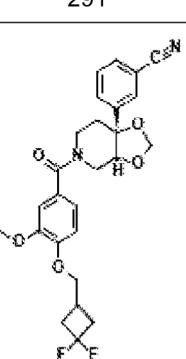
(Continuación)

		
259	260	261
		
262	263	264
		
265	266	267
		
268	269	270

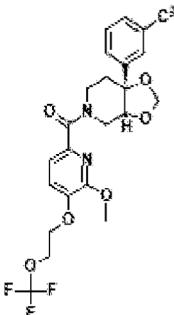
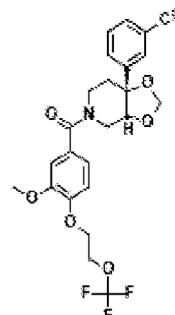
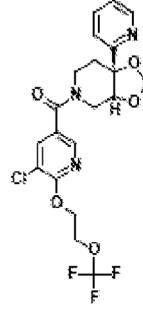
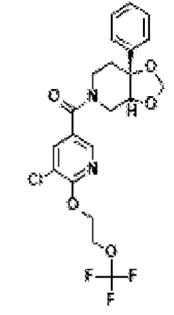
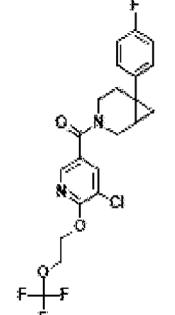
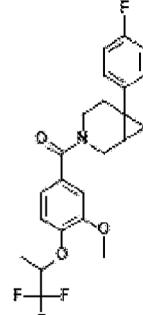
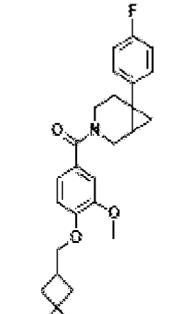
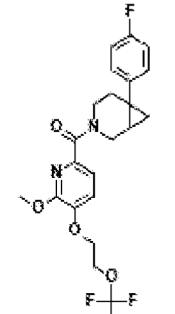
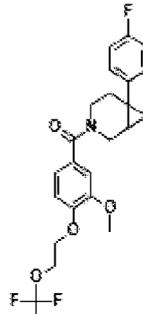
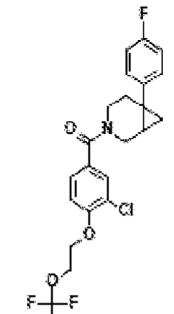
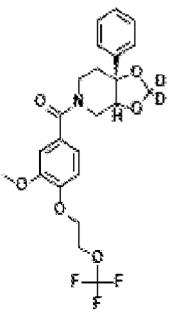
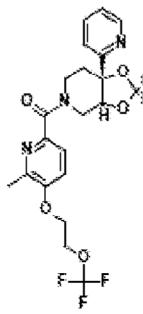
(Continuación)



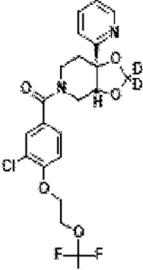
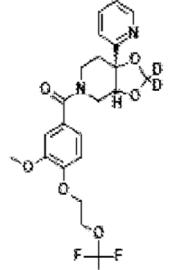
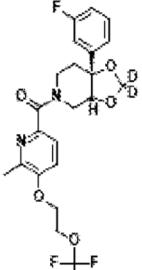
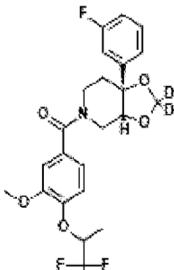
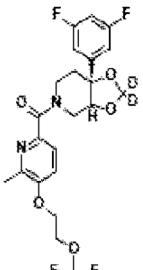
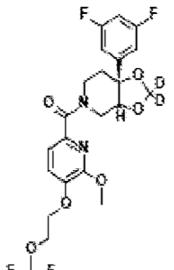
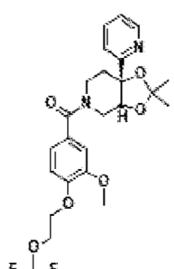
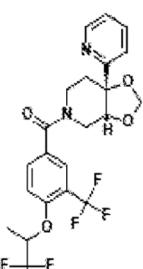
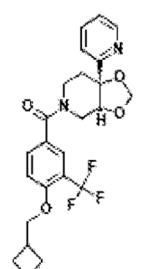
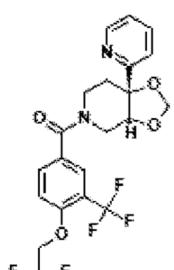
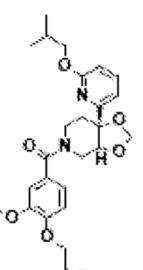
(Continuación)

		
283	284	285
		
286	287	288
		
289	290	291
		
292	293	294

(Continuación)

		
295	296	297
		
298	299	300
		
301	302	303
		
304	305	306

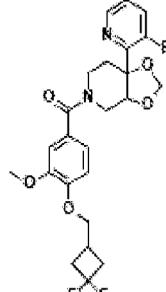
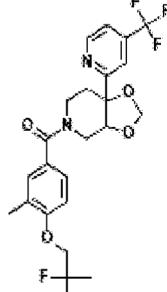
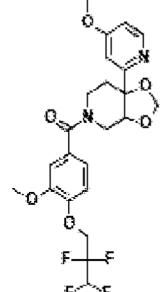
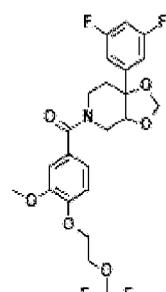
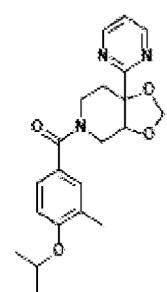
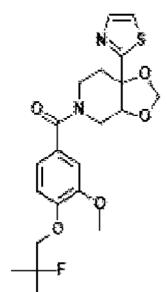
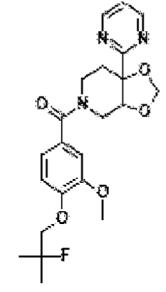
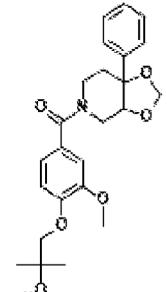
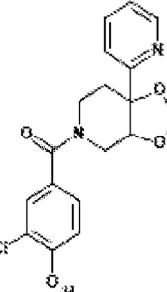
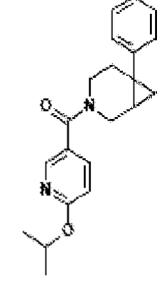
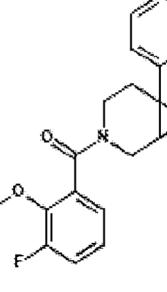
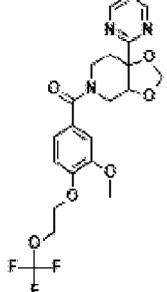
(Continuación)

		
307	308	309
		
310	311	312
		
313	314	315
		
316	317	

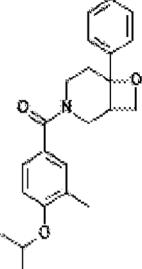
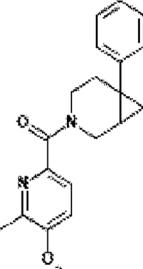
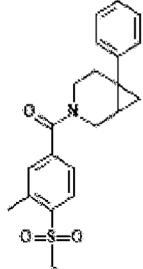
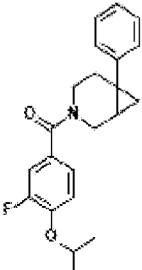
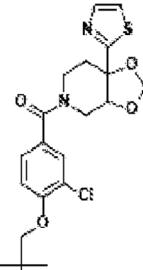
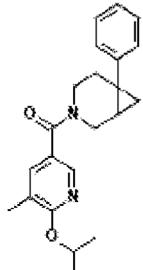
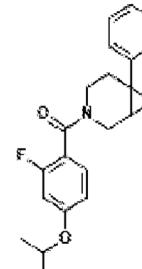
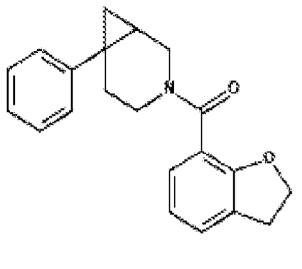
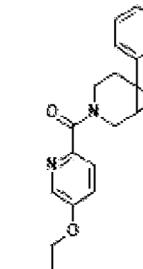
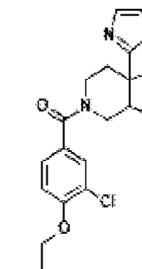
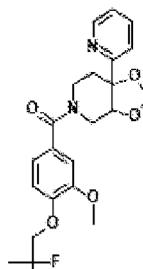
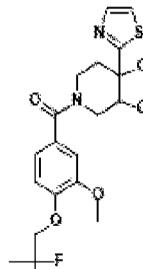
19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de

315	316	317
-----	-----	-----

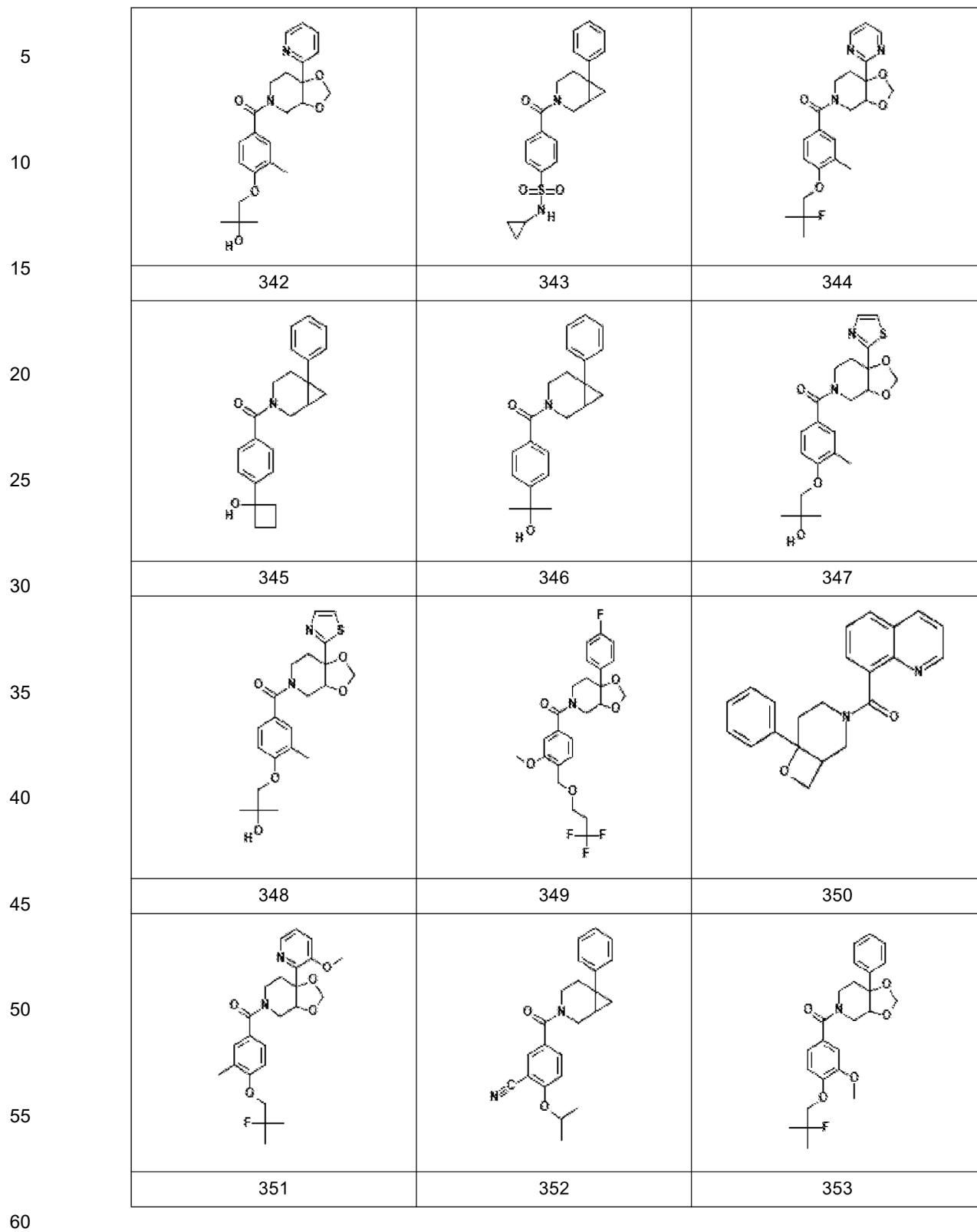
(Continuación)

			
5	318	319	320
10			
15			
20			
25			
30	321	322	323
35			
40			
45			
50	324	325	326
55			
60			
65	327	326	329

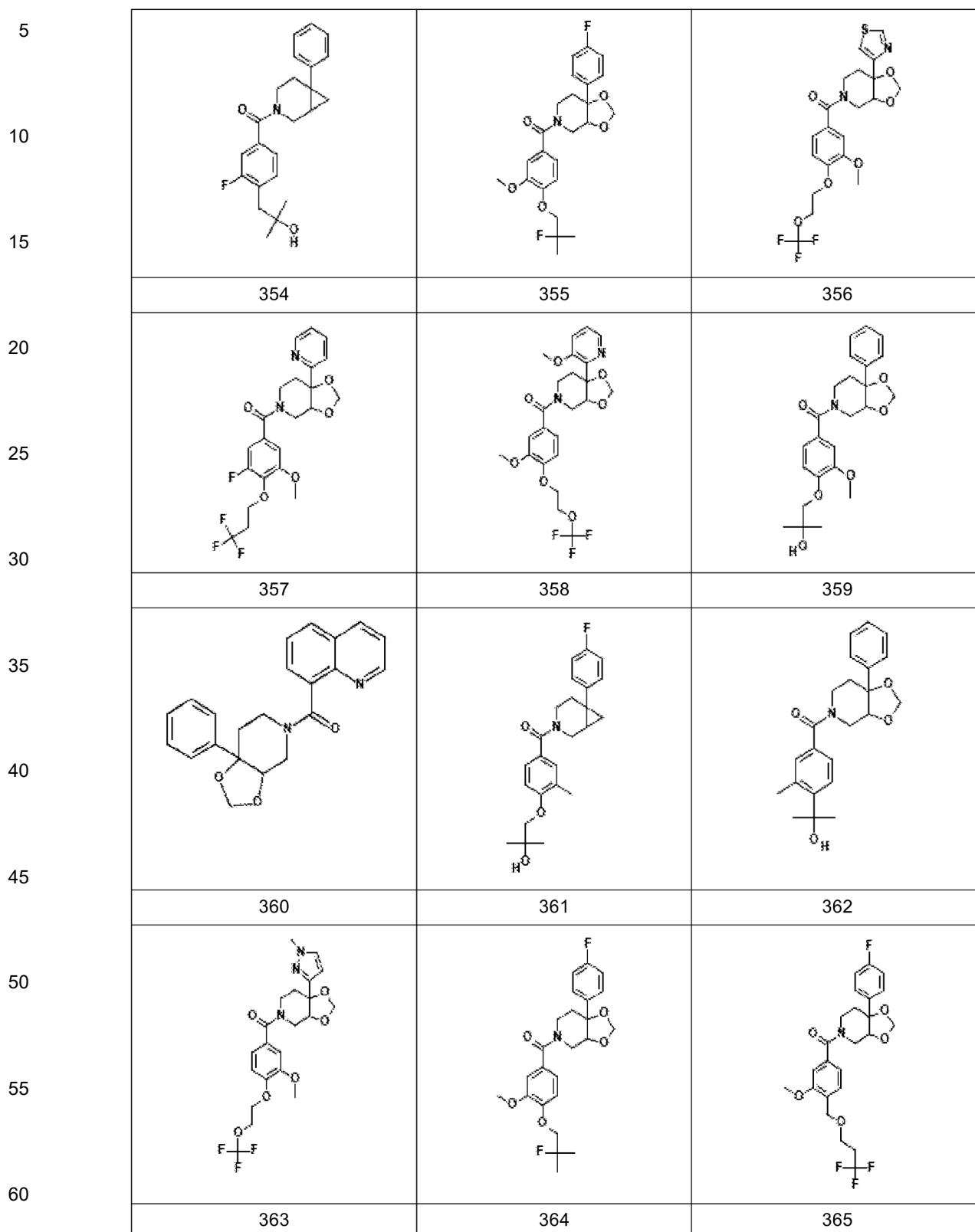
(Continuación)

		
5 10 15 330	331	332
		
20 25 30 333	334	335
		
35 40 45 50 55 336	337	338
		
60 65 339	340	341

(Continuación)



(Continuación)



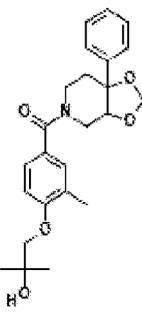
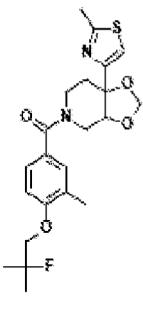
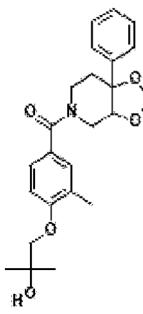
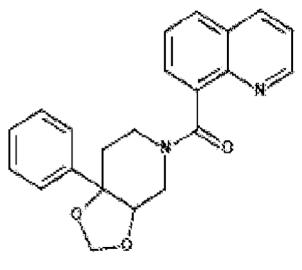
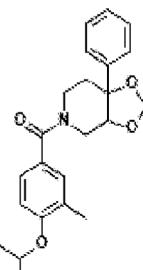
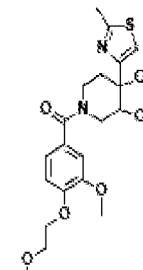
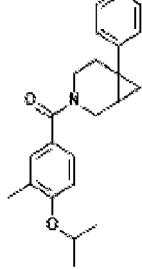
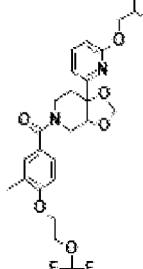
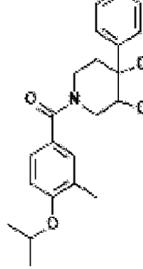
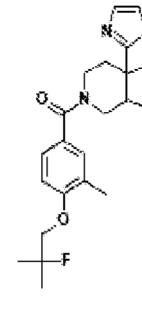
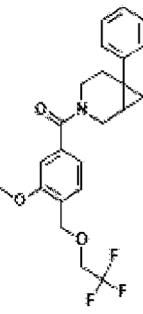
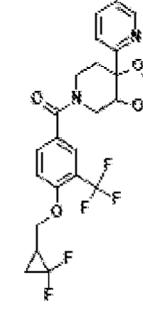
(Continuación)

5 10 15 366	367	368
20 25 30 369	370	371
35 40 45 372	373	374
50 55 60 375	376	377

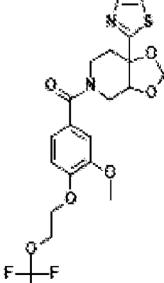
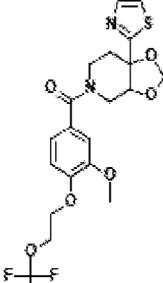
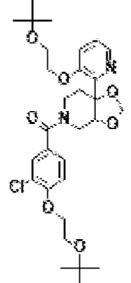
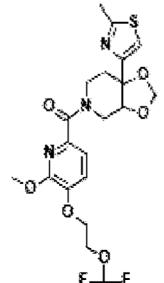
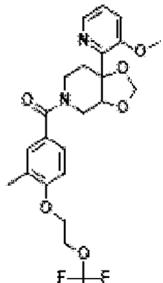
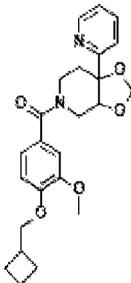
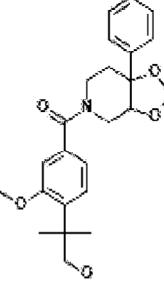
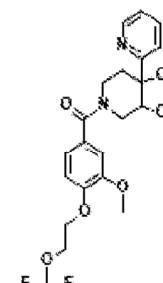
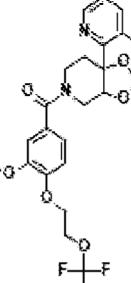
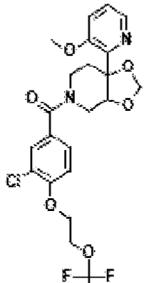
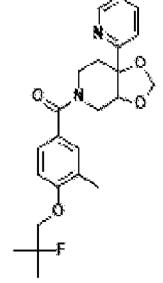
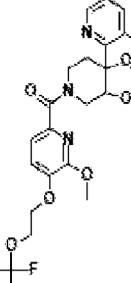
(Continuación)

5			
10			
15	378	379	380
20			
25			
30	381	382	383
35			
40			
45	384	385	386
50			
55			
60	387	388	369

(Continuación)

		
390	391	392
		
393	394	395
		
396	397	398
		
399	400	401

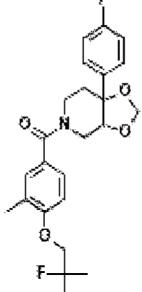
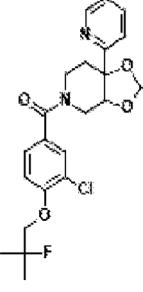
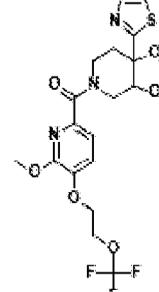
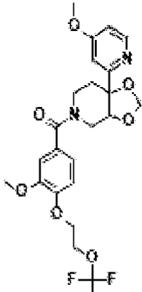
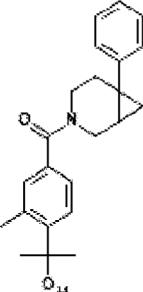
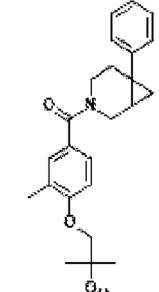
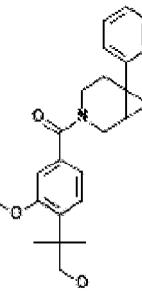
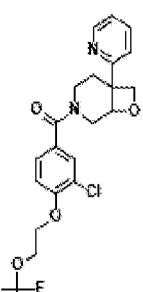
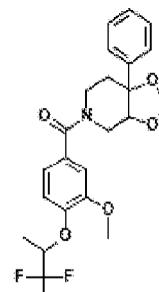
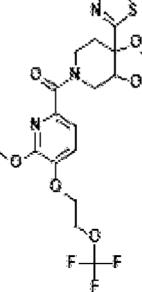
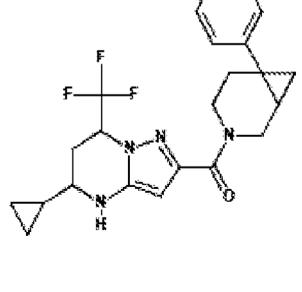
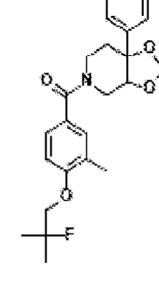
(Continuación)

		
402	403	404
		
405	406	407
		
408	409	410
		
411	412	413

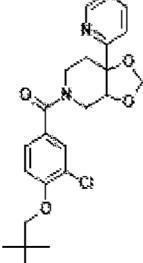
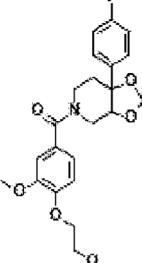
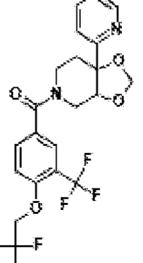
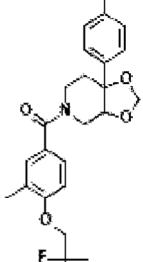
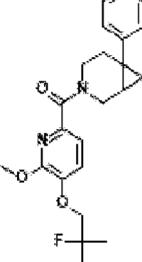
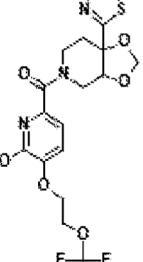
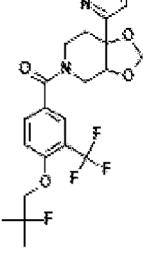
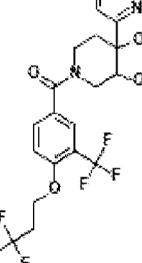
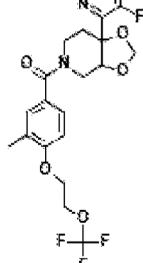
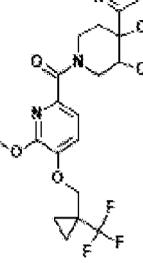
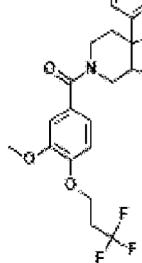
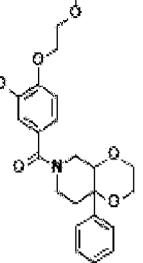
(Continuación)

414	415	416
417	416	419
420	421	422
423	424	425

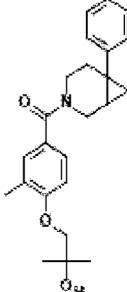
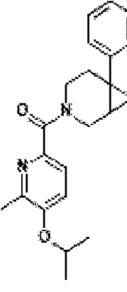
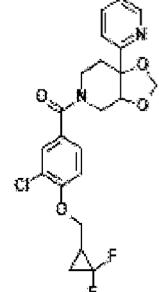
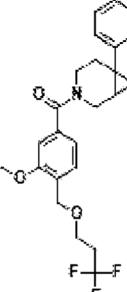
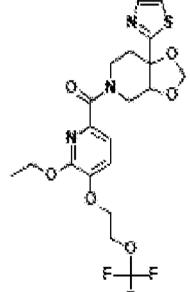
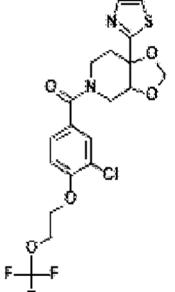
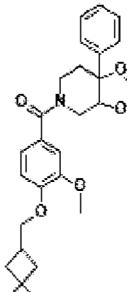
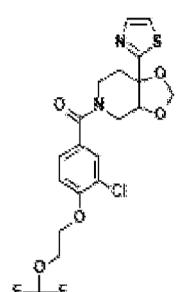
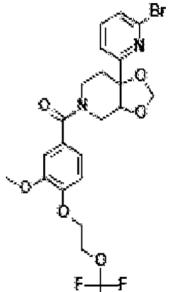
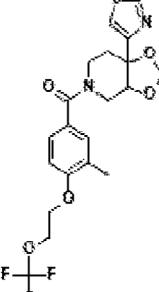
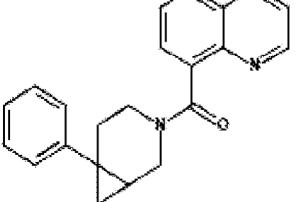
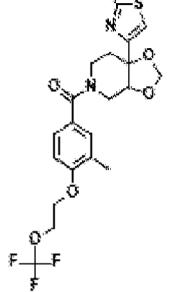
(Continuación)

		
426	427	428
		
429	430	431
		
432	433	434
		
435	436	437

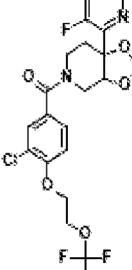
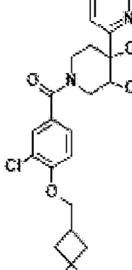
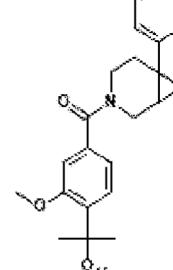
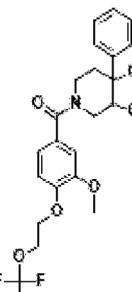
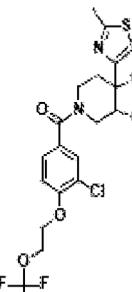
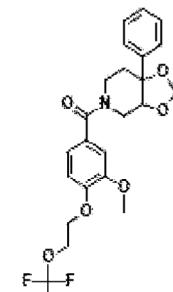
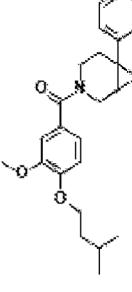
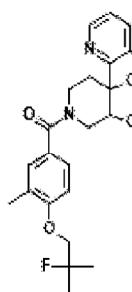
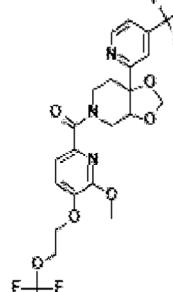
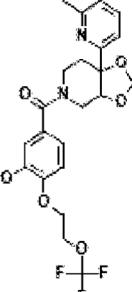
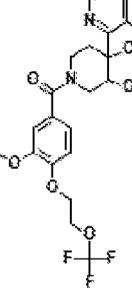
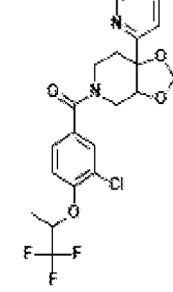
(Continuación)

		
438	439	440
		
441	442	443
		
444	445	446
		
447	448	449

(Continuación)

		
450	451	452
		
453	454	455
		
456	457	458
		
458	460	461

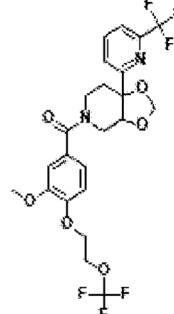
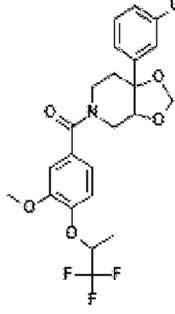
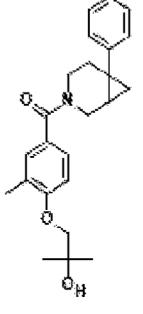
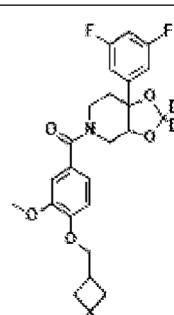
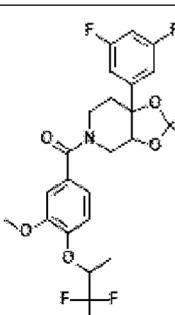
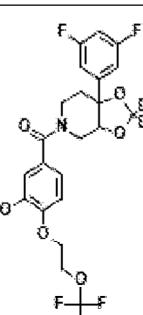
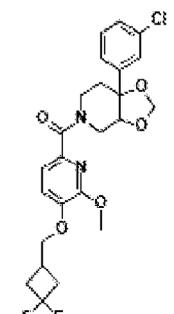
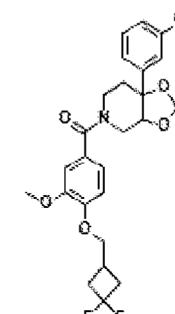
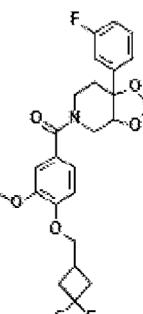
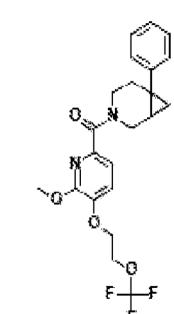
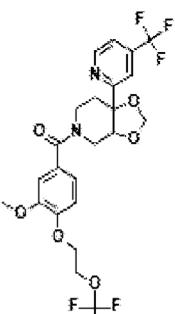
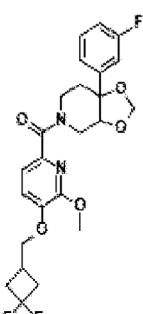
(Continuación)

 <p>462</p>	 <p>463</p>	 <p>464</p>
 <p>465</p>	 <p>466</p>	 <p>467</p>
 <p>468</p>	 <p>469</p>	 <p>470</p>
 <p>471</p>	 <p>472</p>	 <p>473</p>

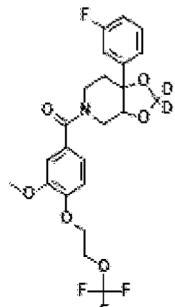
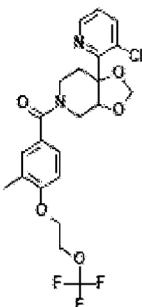
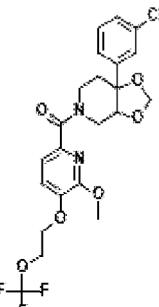
(Continuación)

<p>474</p>	<p>475</p>	<p>476</p>
<p>477</p>	<p>478</p>	<p>479</p>
<p>480</p>	<p>481</p>	<p>482</p>
<p>483</p>	<p>484</p>	<p>485</p>

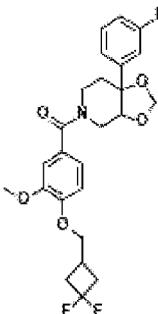
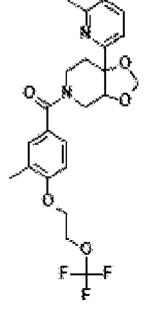
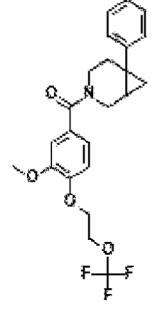
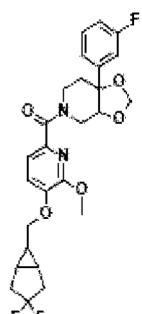
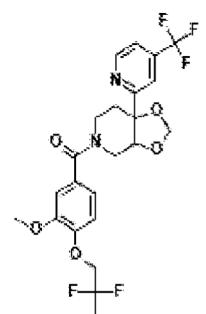
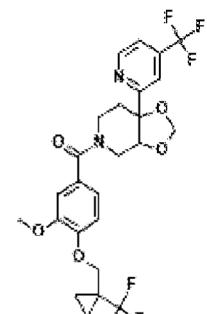
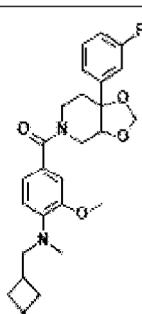
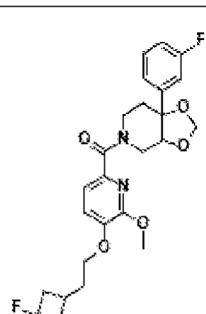
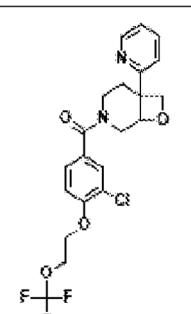
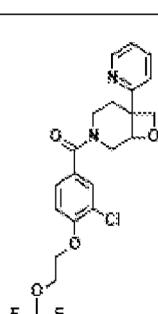
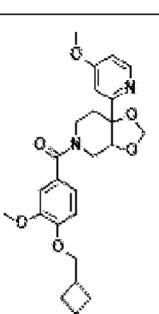
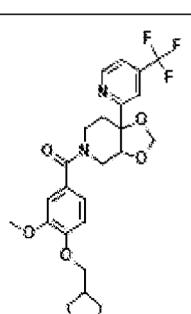
(Continuación)

 <p>486</p>	 <p>487</p>	 <p>488</p>
 <p>489</p>	 <p>490</p>	 <p>491</p>
 <p>492</p>	 <p>493</p>	 <p>494</p>
 <p>495</p>	 <p>496</p>	 <p>497</p>

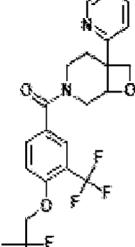
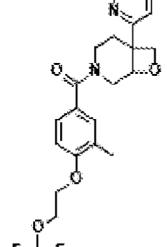
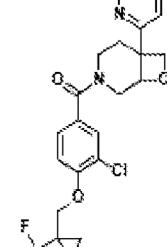
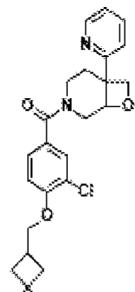
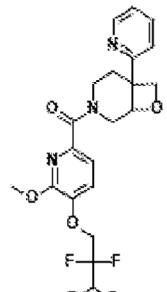
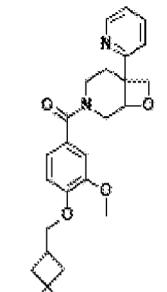
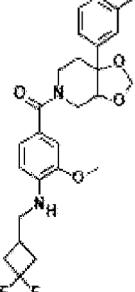
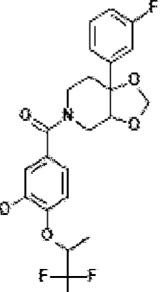
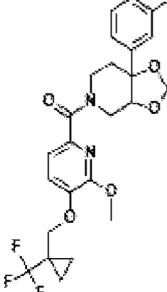
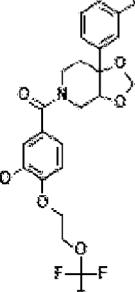
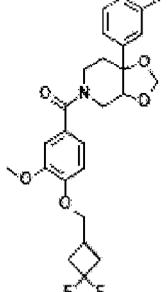
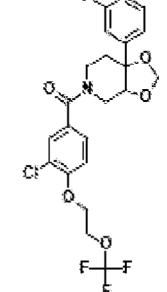
(Continuación)

			
5	498	499	500
10			
15			
20			
25			
30	501	502	503
35			
40			
45	504	505	506
50			
55			
60	507	508	509

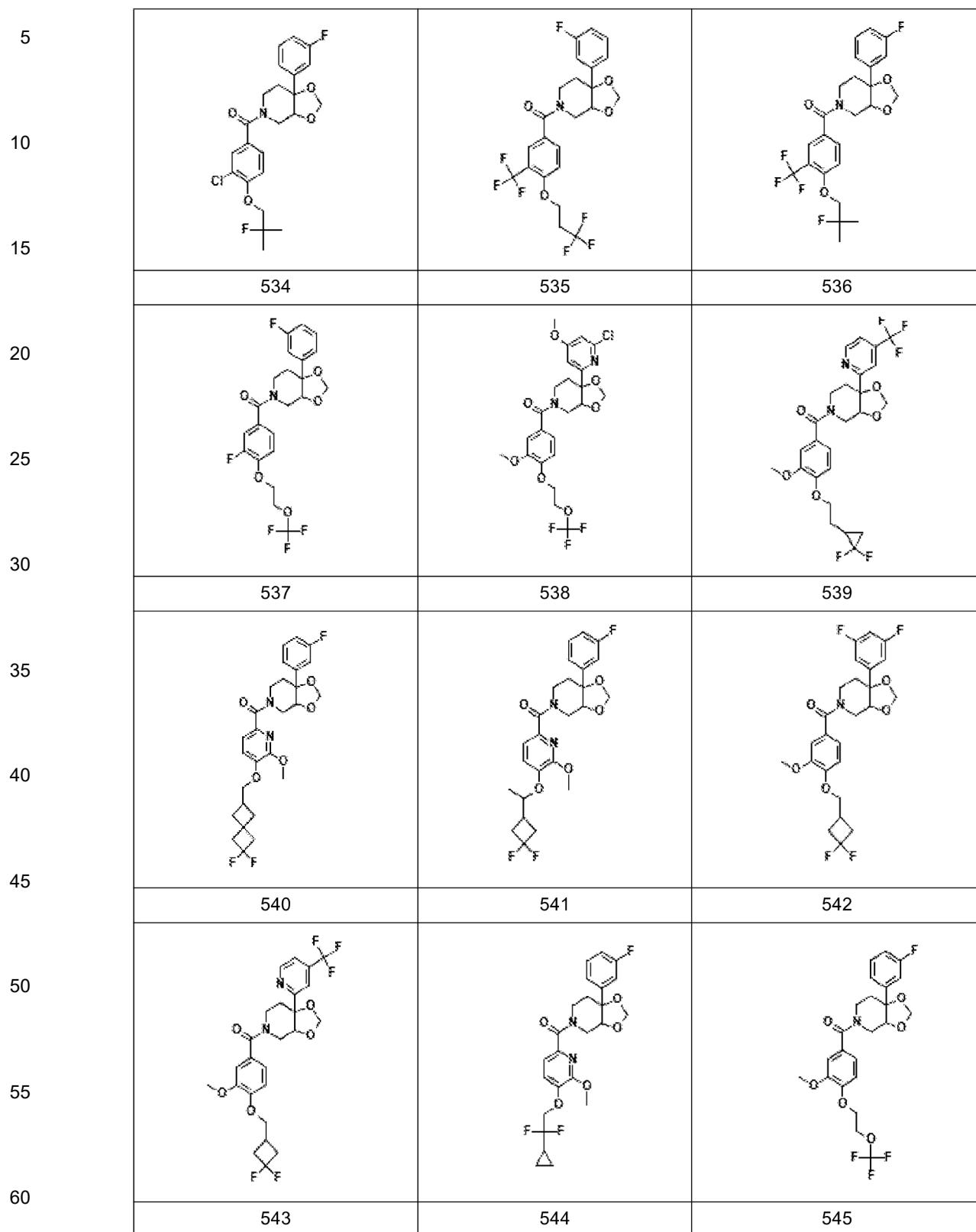
(Continuación)

 510	 511	 512
 513	 514	 515
 516	 517	 518
 519	 520	 521

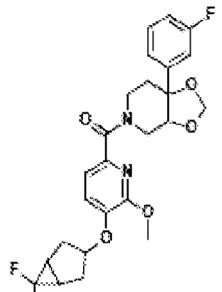
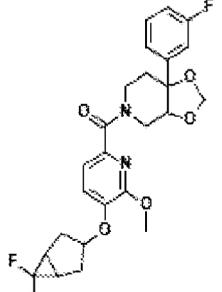
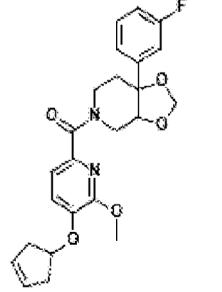
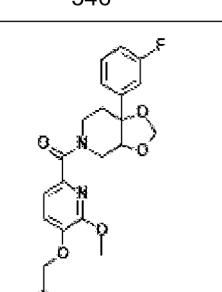
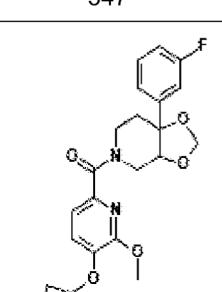
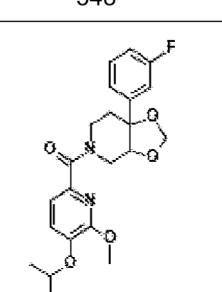
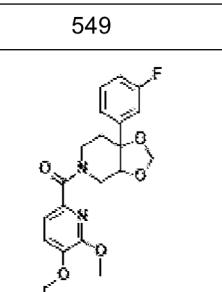
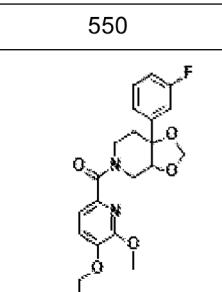
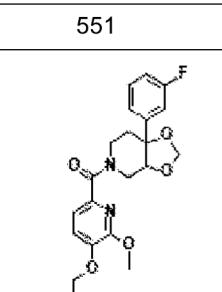
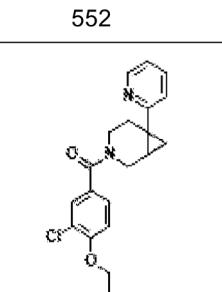
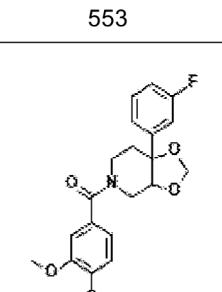
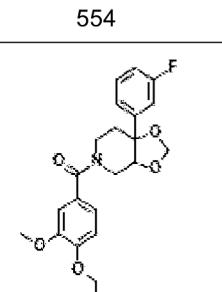
(Continuación)

		
522	523	524
		
525	526	527
		
528	529	530
		
531	532	533

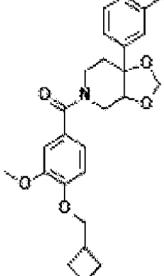
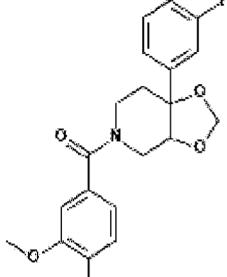
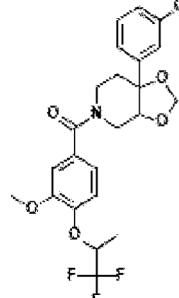
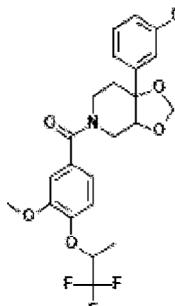
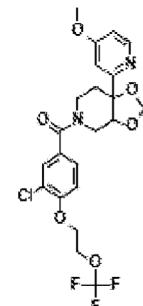
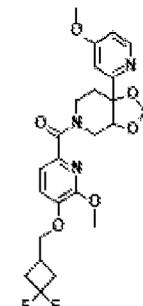
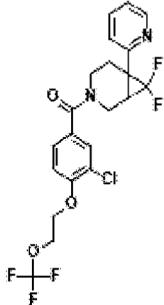
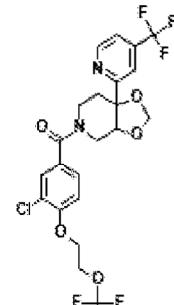
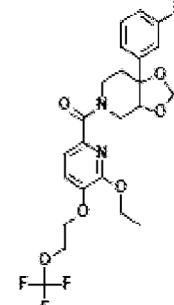
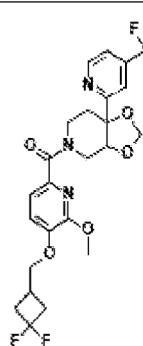
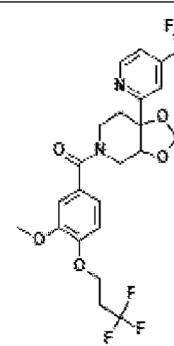
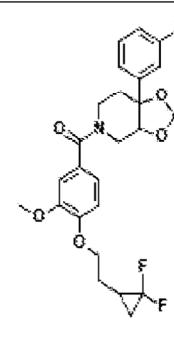
(Continuación)



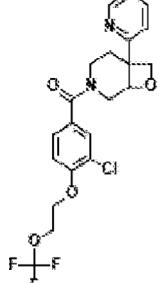
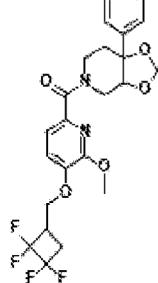
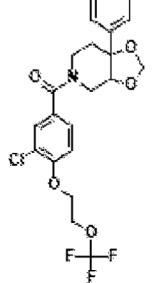
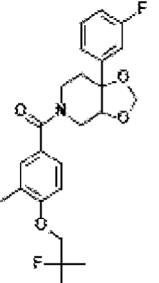
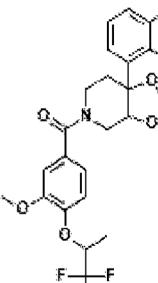
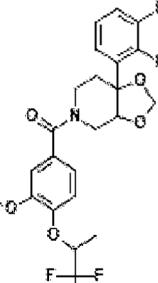
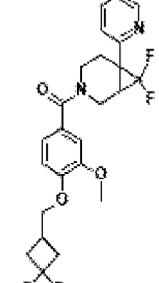
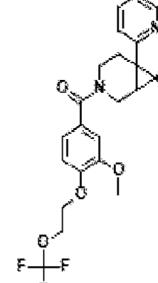
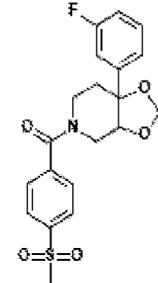
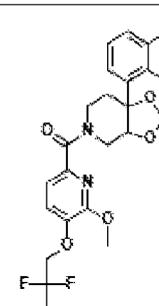
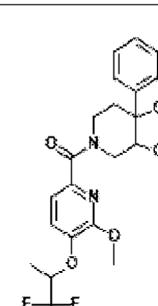
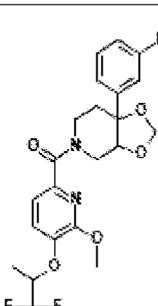
(Continuación)

 546	 547	 548
 549	 550	 551
 552	 553	 554
 555	 556	 557

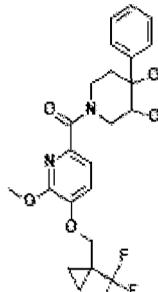
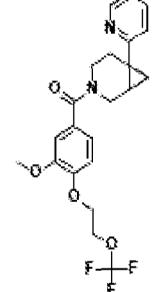
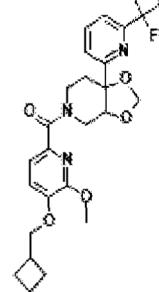
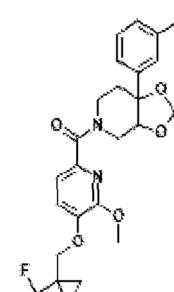
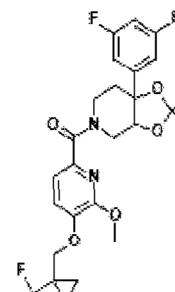
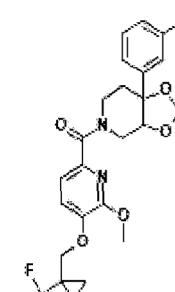
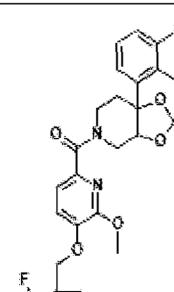
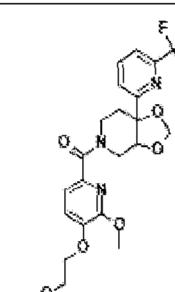
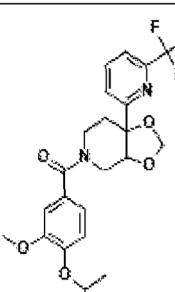
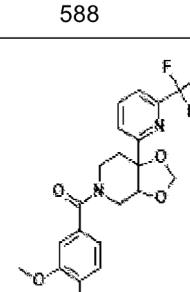
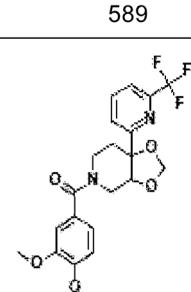
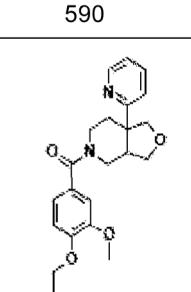
(Continuación)

		
558	559	560
		
561	562	563
		
564	565	566
		
567	568	569

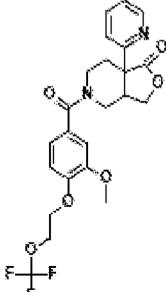
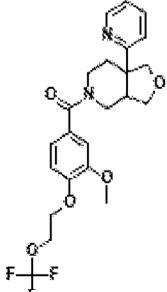
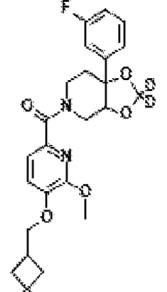
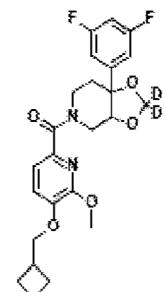
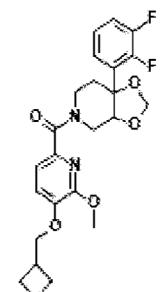
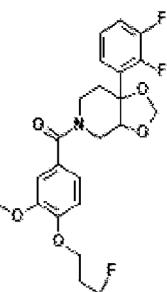
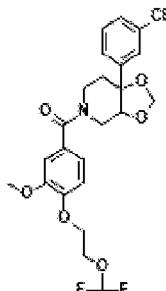
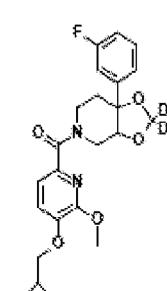
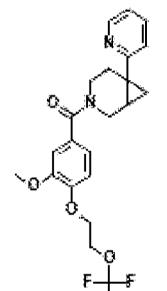
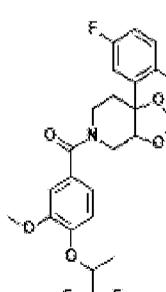
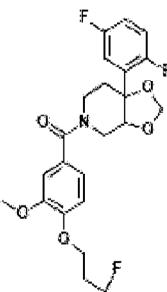
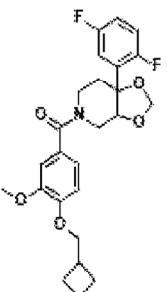
(Continuación)

 <p>570</p>	 <p>571</p>	 <p>572</p>
 <p>573</p>	 <p>574</p>	 <p>575</p>
 <p>576</p>	 <p>577</p>	 <p>578</p>
 <p>579</p>	 <p>580</p>	 <p>581</p>

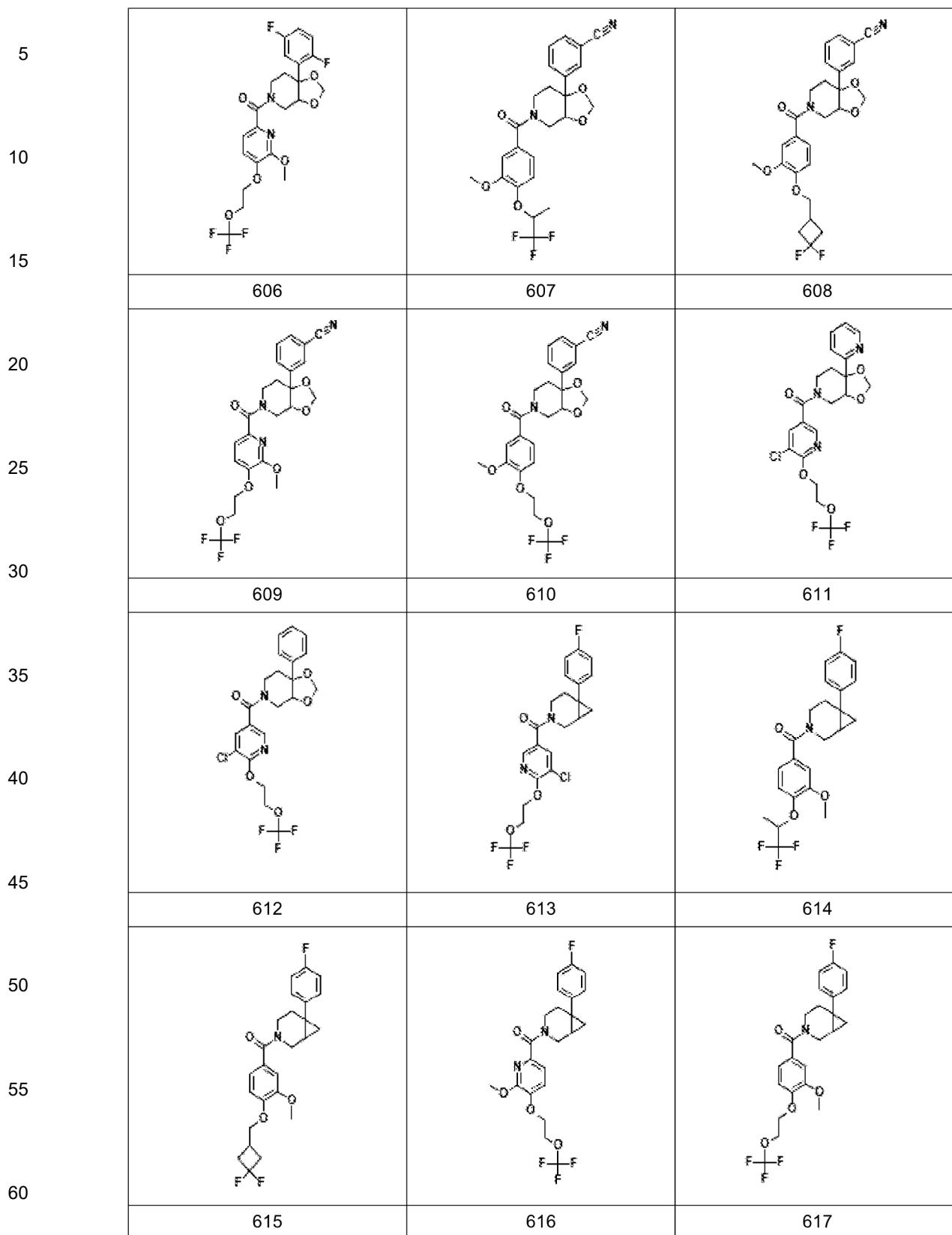
(Continuación)

		
582	583	584
		
585	586	587
		
588	589	590
		
591	592	593

(Continuación)

		
594	595	596
		
597	598	599
		
600	601	602
		
603	604	605

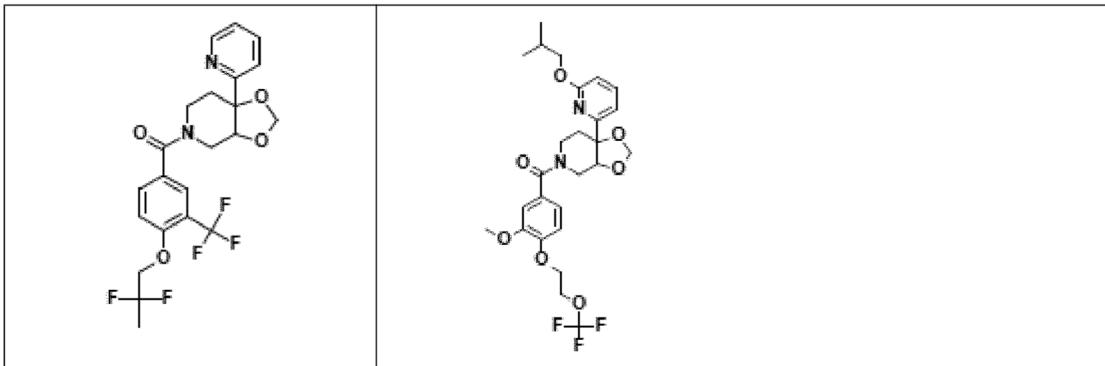
(Continuación)



(Continuación)

<p>618</p>	<p>619</p>	<p>620</p>
<p>621</p>	<p>622</p>	<p>623</p>
<p>624</p>	<p>625</p>	<p>626</p>
<p>627</p>	<p>628</p>	

(Continuación)



- 20 **20.** Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 **21.** Un compuesto o composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para usar en un método de tratamiento o disminución de la severidad del dolor en un sujeto que padece dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, dolores de cabeza en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o condiciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos, ansiedad, depresión, trastorno bipolar, miotomía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, síndrome del intestino irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico, dolor por cáncer, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, amiotrófico esclerosis lateral, angina inducida por esfuerzo o ejercicio, palpitaciones, hipertensión, migraña o motilidad gastrointestinal anormal, o opcionalmente en donde dicho método se usa para tratar o disminuir la severidad del dolor en un sujeto afectado por dolor de cáncer de fémur; dolor óseo crónico no maligno; artritis reumatoide; osteoartritis; estenosis espinal; dolor lumbar neuropático; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia dolor de la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico, dolor abdominal; pancreático; dolor de SII; dolor de cabeza crónico y agudo; migraña; dolor de cabeza por tensión, dolores de cabeza en racimo; dolor neuropático crónico y agudo, neuralgia posherpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada al VIH; neuralgia trigeminal; neuropatía de Charcot-Marie Tooth; neuropatías sensoriales hereditarias; lesión del nervio periférico; neuromas dolorosos descargas ectópicas proximales y distales; radiculopatía; dolor neuropático inducido por quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor posmastectomía; dolor central; dolor de lesión de la médula espinal; dolor post accidente cerebrovascular; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor fantasma dolor intratable; dolor agudo, dolor postoperatorio agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor en las articulaciones; dolor mecánico de espalda baja; dolor de cuello; tendinitis dolor por lesiones/ejercicio; dolor visceral agudo, dolor abdominal; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias dolor de pecho, dolor cardíaco; dolor pélvico, dolor cólico renal, dolor obstétrico agudo, dolor de parto; dolor de cesárea; dolor inflamatorio agudo, quemaduras y traumatismos; dolor agudo intermitente, endometriosis; dolor agudo de herpes zoster; anemia falciforme; pancreatitis aguda; dolor irruptivo; dolor orofacial, dolor de sinusitis, dolor dental; dolor de esclerosis múltiple (EM); dolor en la depresión; dolor de lepra; Dolor de la enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor de Guillain-Barré; piernas dolorosas y dedos en movimiento; síndrome de Hagnlund; dolor de eritromelalgia; dolor de la enfermedad de Fabry; enfermedad de la vejiga y urogenital, incontinencia urinaria; vejiga de hiperactividad; síndrome de vejiga dolorosa; cistitis intersticial (IC); prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (SDRC), tipo I y tipo II; dolor generalizado, dolor extremo paroxístico, prurito, tinnitus o dolor inducido por angina.

30 **22.** El compuesto o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el método para tratar o disminuir la gravedad del dolor implica inhibir un canal de iones de sodio dependiente de voltaje.

35 **23.** El compuesto o composición para usar de acuerdo con la reivindicación 22, en donde el canal de iones de sodio dependiente de voltaje es NaV1.