

INHIBIDORES DE ALDOSTERONA SINTASA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de heteroarilo que son útiles como inhibidores de aldosterona sintasa (CYP11B2) y, por consiguiente, útiles para tratar una variedad de enfermedades que son mediadas o sostenidas por la actividad de aldosterona, que incluyen enfermedad renal, nefropatía diabética, enfermedades cardiovasculares y trastornos fibróticos. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, procesos para preparar estos compuestos e intermediarios útiles en estos procesos.

ANTECEDENTES

La aldosterona es una hormona esteroidea que tiene actividad mineralocorticoide. Es producida principalmente por la glomerulosa adrenal en respuesta a la angiotensina II, la hormona adrenocorticotrópica y mayores niveles de potasio sérico. Un papel fisiológico primario de la aldosterona en el riñón consiste en mantener el equilibrio de sodio y potasio mediante la regulación del intercambio catiónico (reabsorción de Na^+ y secreción de K^+) en el nefrón distal. Sin embargo, la aldosterona también demostró ser una hormona proinflamatoria y profibrótica en vasos sanguíneos, corazón y riñones. Los efectos de aldosterona sobre la expresión génica están mediados por ligación con el receptor mineralocorticoide (MR) y una vía del receptor de hormona nuclear canónica. Sin embargo, la hormona también produce respuestas rápidas no genómicas que incluyen regulación aguda de la actividad de transportadores iónicos tubulares, por ejemplo, intercambiadores de Na^+/H^+ (NHEs), H^+ -ATPasa, ENaC y Na^+/K^+ ATPasa (D. W. Good, 2007, Hypertension, 49, 728-739). Es probable que algunos de estos efectos estén mediados por vías independientes de MR. Por el contrario, el MR puede unirse a ligandos alternativos, que incluyen desoxicorticosterona, corticosterona, cortisol y progesterona. Así, se prevé que la inhibición de la síntesis de aldosterona tenga un perfil farmacodinámico distinto del observado en antagonistas de MR.

La aldosterona se sintetiza en la zona glomerulosa de las glándulas adrenales, donde una enzima individual, CYP11B2 (aldosterona sintasa), cataliza la conversión en 3 etapas de 11-desoxicorticosterona (11-DOC) en aldosterona, por medio de corticosterona y 18-hidroxycorticosterona. La actividad de aldosterona sintasa adrenal

se regula mediante los niveles de angiotensina II y K^+ y mediadores no identificados derivados de adipocitos. También se han detectado bajos niveles de aldosterona sintasa en el corazón y el SNC, a pesar de que la relevancia fisiológica es incierta, tal vez en relación con los efectos paracrinós. Se cree que la aldosterona sistémica esencialmente deriva por completo de las glándulas adrenales.

Más allá de su papel en la regulación del equilibrio de sodio y potasio, la aldosterona demostró tener acciones proinflamatorias y profibróticas en múltiples tejidos que incluyen el riñón, vasos sanguíneos y el corazón. Se han informado en la literatura efectos nocivos de los niveles inapropiados de aldosterona sobre la presión sanguínea y la función y estructura cardíaca, renal, cerebral y vascular, que incluyen: i) aumento de la retención de sodio a través de la inducción de la bomba de Na^+/K^+ ATPasa en los túbulos distales que derivan en una expansión del volumen y alta presión sanguínea, ii) disfunción endotelial, iii) estrés oxidativo, iv) hipertrofia renal y cardíaca, v) proliferación de fibroblastos y, vi) síntesis excesiva de la matriz extracelular que resulta en fibrosis renal, cardíaca y vascular.

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

A pesar de que muchos de los efectos conocidos de la aldosterona son mediados a través de la activación del receptor mineralocorticoide (MR) y una gran parte de las pruebas que favorecen el direccionamiento de esta vía provienen de experimentos con antagonistas de MR, se informan efectos mediados no por MR y los ratones knockout para MR y la aldosterona sintasa presentan diferentes fenotipos (Makhanova et al. 2006, Berger et al. 1998, Funder 2007). Estas observaciones también sugieren que los inhibidores de aldosterona sintasa pueden tener un perfil diferente y ofrecen ventajas en comparación con antagonistas de MR.

Por ejemplo, varias acciones de aldosterona no son inhibidas por antagonistas de MR, incluso los efectos potencialmente nocivos sobre la vasculatura (mayor resistencia vascular periférica), el corazón (efectos sobre la repolarización miocárdica) y el sistema endocrino (menor secreción de insulina). Por otra parte, el antagonismo

de MR lleva a un incremento de la aldosterona circulante, que se prevé aumenta la señalización de aldosterona por medio de vías no MR y, potencialmente, la superación parcial del bloqueo de MR propiamente dicho.

Las actuales estrategias terapéuticas se enfocan en el lento avance y las condiciones de tratamiento subyacentes de la nefropatía diabética: control de la glucosa en sangre y control de alta presión sanguínea. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB) mostraron un beneficio renal en pacientes diabéticos. Hasta ahora, los representantes de la clase de inhibidores de ACE y de la clase de ARB fueron aprobados para el tratamiento de nefropatía diabética. Estas terapias representan un beneficio limitado para los pacientes con nefropatía diabética.

A pesar de que el uso de inhibidores de ACE y ARB representa el estándar de cuidado actual para pacientes con nefropatía diabética, los pacientes progresivamente pierden la función renal mientras consumen estas medicaciones, como se ve en estudios de IDNT (E. J. Lewis et al., 2001, N. Engl. J. Med., 345, 851-860) y RENAAL (B.M. Brenner et al., 2001, N. Engl. J. Med., 345, 861-869), que informaban acerca de una disminución con el tiempo de la tasa de filtración glomerular, que es una medición precisa del avance de la enfermedad renal crónica en pacientes tratados por medio de estos métodos convencionales. En la enfermedad renal crónica en etapa 5, se requiere terapia de reemplazo renal, en forma de diálisis o trasplante.

También se puede pronosticar que la inhibición de la aldosterona sintasa ofrece ventajas como terapia aditiva con inhibidores de ACE y ARB. Notablemente, 25 – 50 % de los pacientes que reciben estos agentes experimentan “descomposición de aldosterona” en donde los niveles de aldosterona inicialmente reducidos por estos tratamientos regresan eventualmente a los niveles de pretratamiento. Este fenómeno no ocurriría con inhibición directa de la aldosterona sintasa y podría mejorar la eficacia en la terapia de combinación.

Aún persiste una alta necesidad médica no satisfecha de tratamiento de nefropatía diabética, para detener o retroceder el avance de la enfermedad direccionando específicamente los mecanismos patofisiológicos subyacentes asociados con inflamación crónica y fibrosis, independientemente de la causa original de la enfermedad, y cuando se administra junto con terapias actuales. Los estudios descritos con anterioridad y en la literatura proporcionan pruebas de que la síntesis de los inhibidores de aldosterona será útil para el tratamiento de enfermedad renal diabética, que incluye nefropatía diabética; enfermedad renal no diabética que incluye

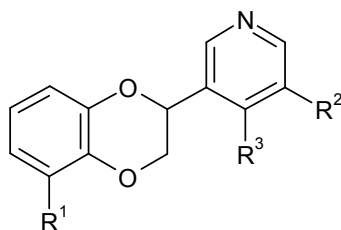
glomerulosclerosis, glomerulonefritis, nefropatía IGA, síndrome nefrítico y glomerulosclerosis segmentaria focal (FSGS); enfermedades cardiovasculares que incluyen hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, síndrome de Cohn, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, disfunción ventricular izquierda, rigidez ventricular izquierda y fibrosis, anomalías de llenado ventricular izquierdo, rigidez arterial, aterosclerosis y morbilidad cardiovascular asociada con hiperaldosteronismo primario o secundario; hiperplasia adrenal e hiperaldosteronismo primario y secundario.

BREVE SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona nuevos compuestos que inhiben la aldosterona sintasa y, por consiguiente, son útiles para tratar una variedad de enfermedades y trastornos que se pueden aliviar mediante la reducción de los niveles de aldosterona, que incluyen enfermedad renal, nefropatía diabética, enfermedades cardiovasculares y trastornos fibróticos. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, métodos de uso de estos compuestos en el tratamiento de varias enfermedades y trastornos, procesos para preparar estos compuestos e intermediarios útiles en estos procesos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

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



I

en donde:

R¹ se selecciona de -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃) y -CN;

R² es -(X)-R⁴, en donde

-(X)- es un enlace, -CH₂- u -O-; y

R⁴ se selecciona de

-H;

alquilo C₁-₃, opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos seleccionados de -F, -OH y -SO₂alquilo C₁-₃;

halógeno;

-CN;
 -SO₂alquilo C₁₋₃;
 -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂;
 -NHC(O)R⁵ o -N(CH₃)C(O)R⁵, siempre que -(X)- sea -CH₂- y en donde R⁵ se selecciona de cicloalquilo C₃₋₆ y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos -F ;
 -NHSO₂alquilo C₁₋₃;
 -CH(ciclopropil)NHSO₂alquilo C₁₋₃;
 -OCH₂C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, siempre que -(X)- sea -CH₂-;
 -S(=O)(=NH)CH₃, siempre que -(X)- sea -CH₂-;
 heterociclilo seleccionado de tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, 1,1-dioxo[1,2]-tiazina, morfolinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, azetidinilo, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de -C(O)alquilo C₁₋₃, halógeno, -OH, oxo y alquilo C₁₋₃;
 -C(O)-heterociclilo, siempre que -(X)- sea -CH₂, en donde dicho heterociclilo se selecciona de morfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo y piperidin-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de -F y -OH;
 cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con -CN u -OH; y
 fenilo, opcionalmente sustituido con -SO₂NH₂; y
 R³ es H o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con -OH; o
 R² y R³ forman juntos un anillo cicloalquilo fusionado de cinco miembros opcionalmente sustituido con -OH;
 o una de sus sales o estereoisómeros.

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

R¹ es -C(O)NH₂ o -CN;

R² es -(X)-R⁴, en donde

-(X)- es un enlace y

R⁴ se selecciona de

-CH₃;

-CF₃;

-CHF₂;

-CH₂OH;

-CH(OH)CH₃;

-CH(OH)CF₃;

-F;

-CN;

heterociclilo seleccionado de tetrahidropiraniilo y pirrolidinilo, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de alquilo C₁₋₃, halógeno, -OH y oxo;

cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con -CN u -OH; y

fenilo, opcionalmente sustituido con -SO₂NH₂; o

-(X)- es O, y

R⁴ se selecciona de

alquilo C₁₋₃;

-CH₂SO₂alquilo C₁₋₃; y

heterociclilo seleccionado de tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo y azetidiniilo, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de -C(O)alquilo C₁₋₃, halógeno, -OH, oxo y alquilo C₁₋₃; o

X es (-CH₂-) y

R⁴ se selecciona de

-SO₂alquilo C₁₋₃;

-C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂;

-NHC(O)R⁵ o -N(CH₃)C(O)R⁵, en donde R⁵ se selecciona de ciclopropilo y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos -F;

-OCH₂C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂;

-NHSO₂alquilo C₁₋₃;

-S(=O)(=NH)CH₃;

heterociclilo seleccionado de pirrolidinilo, 1,1-dioxo[1,2]-tiazina, morfolinilo y oxazolidinilo, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos seleccionados de -C(O)alquilo C₁₋₃, halógeno, -OH, oxo y alquilo C₁₋₃; y

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

R³ es H o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con -OH;

o una de sus sales o estereoisómeros.

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

R^2 es $-(X)-R^4$, en donde

$-(X)-$ es un enlace y

R^4 se selecciona de

$-\text{CF}_3$;

$-\text{CHF}_2$;

$-\text{CH}_2\text{OH}$;

$-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$;

$-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$;

$-\text{F}$;

$-\text{CN}$;

heterociclilo seleccionado de tetrahidropiraniilo y pirrolidinilo, en donde dicho heterociclilo está sustituido con uno a tres grupos seleccionados de alquilo C_{1-3} , $-\text{F}$, $-\text{OH}$ y oxo;

cicloalquilo C_{3-6} , sustituido con $-\text{CN}$ u $-\text{OH}$; y

fenilo, opcionalmente sustituido con $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; y

R^3 es H o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$;

o una de sus sales o estereoisómeros.

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

R^2 es $-(X)-R^4$, en donde

$-(X)-$ es O, y

R^4 se selecciona de

alquilo C_{1-3} ;

$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{alquilo } \text{C}_{1-3}$; y

heterociclilo seleccionado de tetrahidropiraniilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo y azetidinilo, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con $-\text{C}(\text{O})\text{alquilo } \text{C}_{1-3}$; y

R^3 es H o alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$;

o una de sus sales o estereoisómeros.

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

R^2 es $-(X)-R^4$, en donde

X es $(-\text{CH}_2-)$ y

R^4 se selecciona de

-SO₂alquilo C₁₋₃;

-C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂;

-NHC(O)R⁵ o -N(CH₃)C(O)R⁵, en donde R⁵ se selecciona de ciclopropilo y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno a tres grupos -F ;

-OCH₂C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂;

-NHSO₂alquilo C₁₋₃;

-S(=O)(=NH)CH₃;

heterociclilo seleccionado de pirrolidinilo, 1,1-dioxo[1,2]-tiazina, morfolinilo y oxazolidinilo, en donde dicho heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados de oxo y alquilo C₁₋₃; y

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

R^3 es H o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con -OH;

o una de sus sales o estereoisómeros.

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

R^1 es -C(O)NH₂;

o una de sus sales o estereoisómeros.

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

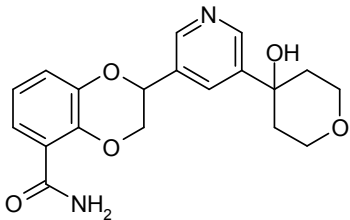
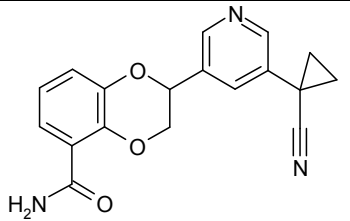
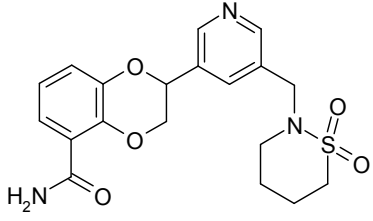
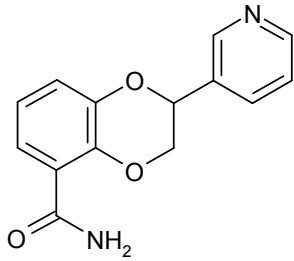
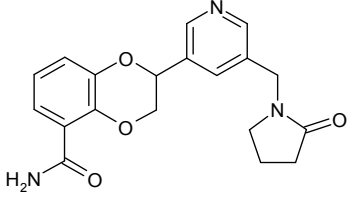
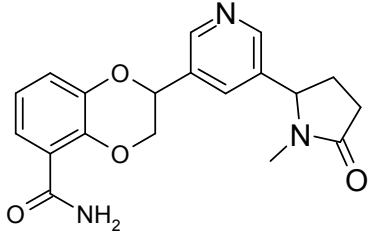
R^1 es -CN;

o una de sus sales o estereoisómeros.

En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula general I o uno de sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables para usar en un método terapéutico como se describe en la presente con anterioridad y con posterioridad.

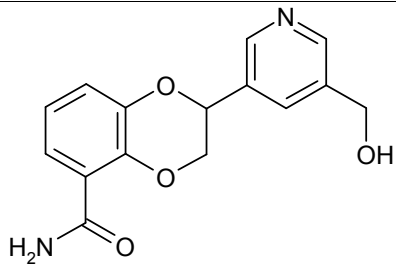
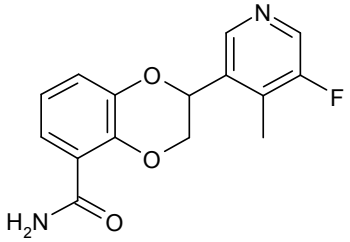
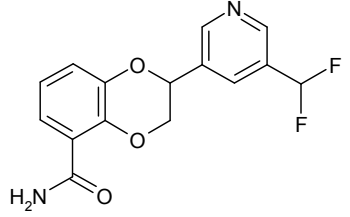
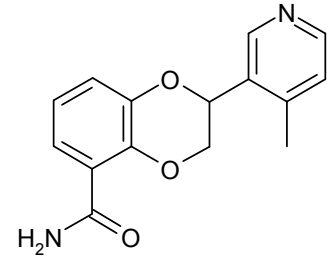
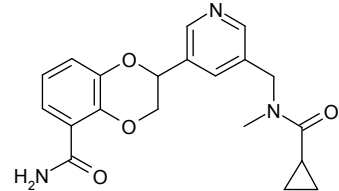
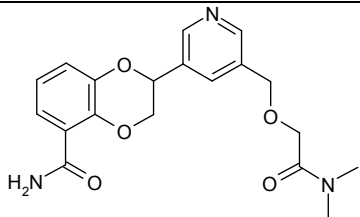
La Tabla 1 muestra compuestos representativos de la invención que se pueden hacer por medio de los métodos descritos en los esquemas de síntesis generales, los ejemplos y los métodos conocidos en el arte.

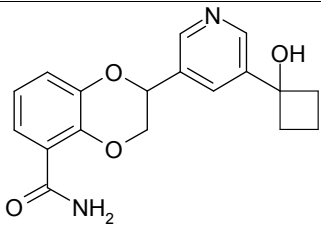
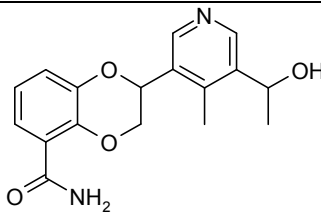
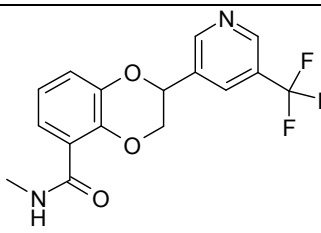
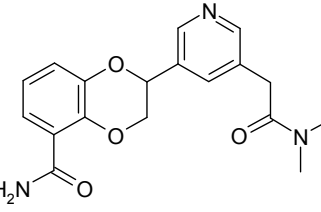
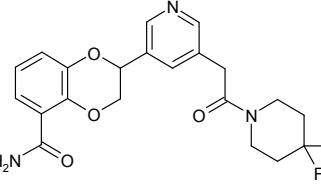
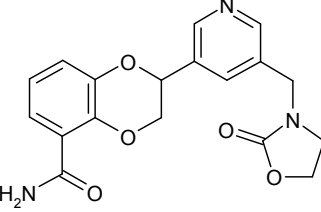
Tabla 1

Comp	Estructura	Nombre
1		amida de ácido 2-[5-(4-Hidroxi-tetrahydro-piran-4-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
2		amida de ácido 2-[5-(1-Ciano-ciclopropil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
3		amida de ácido 2-[5-(1,1-Dioxo-1λ ⁶ ,-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
4		amida de ácido 2-Piridin-3-il-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
5		amida de ácido 2-[5-(2-Oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
6		amida de ácido 2-[5-(-1-Metil-5-oxo-pirrolidin-2-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico

Comp	Estructura	Nombre
7		amida de ácido 2-[5-((R)-1-Acetil-piperidin-3-iloxy)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
8		amida de ácido 2-(5-Metansulfonilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
9		amida de ácido 2-(5-Trifluorometil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
10		amida de ácido 2-[5-(Tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
11		amida de ácido 2-[5-(1-Hidroxi-ciclohexil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
12		amida de ácido 2-[5-(1-Acetil-piperidin-4-iloxy)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico

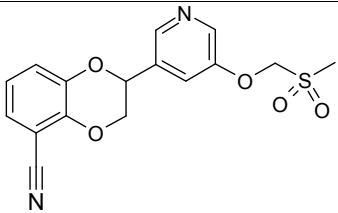
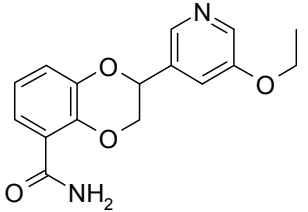
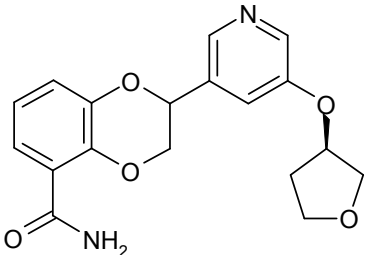
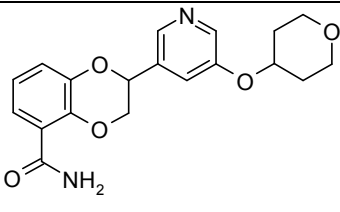
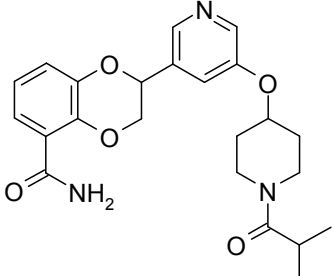
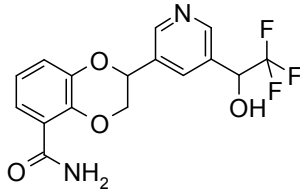
Comp	Estructura	Nombre
13		amida de ácido 2-[5-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
14		amida de ácido 2-{5-[(Ciclopropancarbonil-amino)-metil]-piridin-3-il}-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
15		amida de ácido 2-[5-(3-Oxo-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
16		amida de ácido 2-[5-(4-Sulfamoil-fenil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
17		amida de ácido 2-[5-((S)-1-Acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
18		amida de ácido 2-[5-((R)-1-Acetil-pirrolidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
19		amida de ácido 2-[5-(1-Acetil-azetidin-3-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico

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

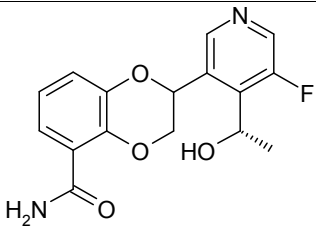
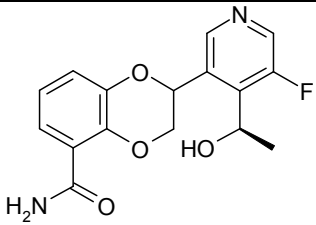
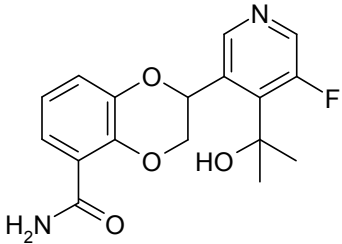
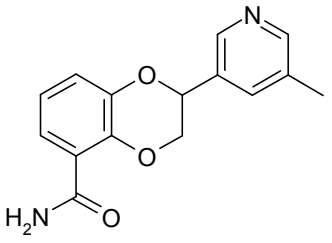
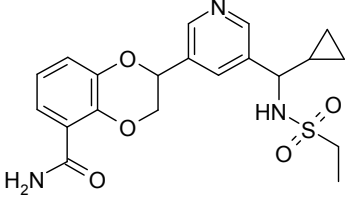
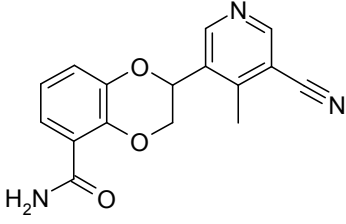
Comp	Estructura	Nombre
26		amida de ácido 2-[5-(1-Hidroxi-ciclobutil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
27		amida de ácido 2-[5-(1-Hidroxi-etil)-4-metil-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
28		metilamida de ácido 2-(5-Trifluorometil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico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

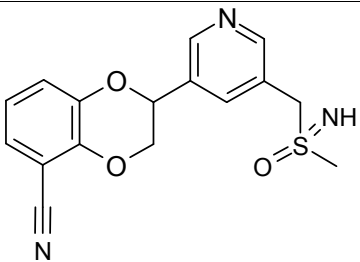
Comp	Estructura	Nombre
32		amida de ácido 2-[5-(4-Fluoro-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
33		metilamida de ácido 2-[5-(1-Acetil-piperidin-4-iloxy)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
34		2-[5-(2-Oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo
35		2-[5-(1-Metil-5-oxo-pirrolidin-2-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo
36		2-[5-(3-Oxo-morfolin-4-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo
37		2-(5-Metansulfonilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo

Comp	Estructura	Nombre
38		2-[5-(1-Acetil-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo
39		[5-(5-ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido ciclopropancarboxílico
40		4-[5-(5-Ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-il]-bencensulfonamida
41		2-[5-(1,1-Dioxo-1lambda6-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo
42		2-[5-(5-Ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetoxi]-N,N-dimetil-acetamida
43		2-[5-(2-Morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo

Comp	Estructura	Nombre
44		2-(5-Metansulfonilmetoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo
45		amida de ácido 2-(5-etoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
46		amida de ácido 2-{5-[(R)-(Tetrahidrofuran-3-il)oxi]-piridin-3-il}-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
47		amida de ácido 2-[5-(Tetrahidropiran-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
48		amida de ácido 2-[5-(1-isobutiril-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
49		amida de ácido 2-[5-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico

Comp	Estructura	Nombre
50		2-[5-(4-Hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo
51		amida de ácido 2-(5-Fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
52		amida de ácido 2-(7-Hidroxi-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-4-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
53		N-[5-(5-Ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-2,2,2-trifluoro-acetamida
54		[5-(5-ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etansulfónico
55		2-{5-[2-((R)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piridin-3-il}-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo

Comp	Estructura	Nombre
56		amida de ácido 2-[5-Fluoro-4-((S)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
57		amida de ácido 2-[5-Fluoro-4-((R)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
58		amida de ácido 2-[5-Fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
59		amida de ácido 2-(5-Metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
60		amida de ácido 2-[5-(ciclopropil-etansulfonilamino-metil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico
61		amida de ácido 2-(5-ciano-4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico

Comp	Estructura	Nombre
62		2-(5-((imino(metil)oxo-λ ⁶ -sulfanil]metil)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo

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

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

A menos que se indique específicamente otra cosa, a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas, un nombre o fórmula química dada comprenden tautómeros y todos los estereoisómeros, ópticos y geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y sus racematos, así como mezclas en diferentes proporciones de los enantiómeros separados, mezclas de diastereómeros o mezclas de cualquiera de las formas anteriores en las que existen tales isómeros y enantiómeros, así como sales, que incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos como, por ejemplo, hidratos que incluyen solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

Algunos de los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en más de una forma tautomérica. La invención incluye métodos de uso de todos estos tautómeros.

Los compuestos de la invención también incluyen sus formas isotópicamente rotuladas. Una forma isotópicamente rotulada de un agente activo de una combinación de la presente invención es idéntica a dicho agente activo, excepto por el hecho de que uno o varios átomos de dicho agente activo fueron reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico de dicho átomo que usualmente se halla en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que son asequibles en comercios y que se pueden incorporar en un agente activo de una combinación de la presente invención de acuerdo con procedimientos bien establecidos, incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S,

^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Un agente activo de una combinación de la presente invención, uno de sus profármacos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de cada uno que contiene uno o varios de los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos está contemplado dentro del alcance de la presente invención.

La invención incluye derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I). Un "derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal o éster farmacéuticamente aceptable o cualquier otro compuesto que, después de la administración al paciente, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto útil para la invención o un metabolito farmacológicamente activo o uno de sus residuos farmacológicamente activos. Un metabolito farmacológicamente activo puede entenderse como cualquier compuesto de la invención capaz de ser metabolizado enzimática o químicamente. Esto incluye, por ejemplo, compuestos derivados hidroxilados u oxidados de la fórmula (I).

Como se usa en la presente, "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a derivados de los compuestos mencionados en donde el compuesto principal es modificado preparando sus sales de ácidos o bases. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Por ejemplo, estas sales incluyen acetatos, ascorbatos, bencensulfonatos, benzoatos, besilatos, bicarbonatos, bitartratos, bromuros/bromhidratos, edetatos, camsilatos, carbonatos, cloruros/clorhidratos, citratos, edisilatos, etandisulfonatos, estolatos, esilatos, fumaratos, gluceptatos, gluconatos, glutamatos, glicolatos, glicolilarsnilatos, hexilresorcinatos, hidrabaminas, hidroximaleatos, hidroxinaftoatos, yoduros, isotionatos, lactatos, lactobionatos, malatos, maleatos, mandelatos, metansulfonatos, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfatos, mucatos, napsilatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pantotenatos, fenilacetatos, fosfatos/difosfatos, poligalacturonatos, propionatos, salicilatos, estearatos, subacetatos, succinatos, sulfamidas, sulfatos, tannatos, tartratos, teoclatos, toluensulfonato, trietyoduros, amonio, benzatinas, cloroprocainas, colinas, dietanolaminas, etilendiaminas, megluminas y procaínas. Otras sales farmacéuticamente aceptables se pueden formar con cationes de metales tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc y similares (también ver Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden

synthetizar del compuesto principal que contiene un resto básico o ácido por medio de métodos químicos convencionales. En general, estas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o ácido apropiados en agua o en un diluyente orgánico como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo o una de sus mezclas.

Las sales de otros ácidos distintos a los mencionados con anterioridad que, por ejemplo, son de utilidad para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoroacetato) también comprenden una parte de la invención.

Además, dentro del alcance de la invención está el uso de profármacos de los compuestos de la fórmula (I). Los profármacos incluyen aquellos compuestos que, después de la transformación química simple, se modifican para producir los compuestos de la invención. Las transformaciones químicas simples incluyen hidrólisis, oxidación y reducción. Específicamente, cuando un profármaco se administra a un paciente, el profármaco se puede transformar en un compuesto revelado en la presente con anterioridad, impartiendo así el efecto farmacológico deseado.

Los compuestos de la invención son sólo aquellos que están contemplados como "químicamente estables" como será apreciado por un experto en el arte. Por ejemplo, los peróxidos o un compuesto que tendría una "valencia pendiente" o un "carbanión" no son compuestos contemplados por los métodos de la invención revelados en la presente.

Para todos los compuestos revelados en la presente con anterioridad en esta solicitud, en el caso de que la nomenclatura esté en conflicto con la estructura, se ha de entender que el compuesto se define por la estructura.

Todos los términos como se usa en la presente en esta memoria descriptiva, a menos que se establezca otra cosa, se han de entender en su significado común como se conocen en el estado de la técnica. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₄" es un radical monovalente hidrocarbonado alifático saturado que contiene 1-4 carbonos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), *n*-butilo o *t*-butilo; "alcoxi C₁₋₄" es un alquilo C₁₋₄ con un oxígeno terminal, tales como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi. Todos los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo se han de entender como ramificados o no ramificados, ciclados o no ciclados, donde sea estructuralmente posible y a menos que se especifique otra cosa. Otras definiciones más específicas son las siguientes:

La expresión "alquilo C_{1-n}", en donde *n* es un número entero de 2 a *n*, ya sea solo o en combinación con otro radical denota un radical hidrocarbonado acíclico,

saturado, ramificado o lineal con 1 a n átomos de C. Por ejemplo, la expresión alquilo C_{1-5} comprende los radicales H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ y $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$.

La expresión "alquileo C_{1-n} " en donde n es un número entero de 1 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, denota un radical alquilo divalente acíclico, de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a n átomos de carbono. Por ejemplo, la expresión alquileo C_{1-4} incluye $-(CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2)-$, $-(CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH_2-CH_2)-$, $-(C(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH_3)-CH_2)-$, $-(CH_2-CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)-$, $-(CH_2-CH_2-CH(CH_3))-$, $-(CH(CH_3)-CH_2-CH_2)-$, $-(CH_2-CH(CH_3)-CH_2)-$, $-(CH_2-C(CH_3)_2)-$, $-(C(CH_3)_2-CH_2)-$, $-(CH(CH_3)-CH(CH_3))-$, $-(CH_2-CH(CH_2CH_3))-$, $-(CH(CH_2CH_3)-CH_2)-$, $-(CH(CH_2CH_2CH_3))-$, $-(CHCH(CH_3)_2)-$ y $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$.

La expresión "cicloalquilo C_{3-n} ", en donde n es un número entero de 4 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, denota un radical hidrocarbonado cíclico, saturado, no ramificado con 3 a n átomos de C. Por ejemplo, la expresión cicloalquilo de C_{3-7} incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

La expresión "heteroátomo" como se usa en la presente se ha de entender como átomos distintos de carbono tales como O, N, S y P.

En todos los grupos alquilo o cadenas de carbono, uno o varios átomos de carbono puede ser reemplazados opcionalmente por heteroátomos: O, S o N, se ha de entender que si N no está sustituido, entonces es NH, se ha de entender también que los heteroátomos puede reemplazar ya sea átomos de carbono terminal o átomos de carbono internos dentro de una cadena de carbono ramificada o no ramificada. Tales grupos se pueden sustituir como se describe en la presente con anterioridad por grupos tales como oxo para dar como resultado definiciones tales como, entre otros, alcóxicarbonilo, acilo, amido y tioxo.

La expresión "arilo" como se usa en la presente, ya sea sola o en combinación con otro radical, denota un grupo monocíclico aromático carbocíclico que contiene 6 átomos de carbono que se puede también fusionar con un segundo grupo carbocíclico de 5 ó 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye, pero sin limitación, fenilo, indanilo, indenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, tetrahidronaftilo y dihidronaftilo.

La expresión "heteroarilo" significa un heteroarilo monocíclico aromático de 5 a

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

La expresión "heterociclilo" significa un radical heterocíclico monocíclico de 4-8 miembros no aromático estable o un radical heterocíclico bicíclico fusionado, bicíclico en puente o heterocíclico espirocíclico estable no aromático de 6 a 11 miembros. El heterociclo de 5 a 11 miembros consiste en átomos de carbono y uno o varios, con preferencia, uno a cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede ser saturado o parcialmente insaturado. Los ejemplos no limitativos de radicales heterocíclicos monocíclicos de 4-8 miembros no aromáticos incluyen tetrahydrofuranilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y azepinilo. Los ejemplos no limitativos de radicales bicíclicos fusionados de 6 a 11 miembros no aromáticos incluyen octahidroindolilo, octahidrobenzofuranilo y octahidrobenzotiofenilo. Los ejemplos no limitativos de radicales bicíclicos en puente de 6 a 11 miembros no aromáticos incluyen 2-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo y 3-azabicyclo[3,2,1]octanilo. Los ejemplos no limitativos de radicales heterocíclicos no espirocíclicos de 6 a 11 miembros no aromáticos incluyen 7-aza-espiro[3,3]heptanilo, 7-espiro[3,4]octanilo y 7-aza-espiro[3,4]octanilo. La expresión "heterociclilo" pretende incluir todas las posibles formas isoméricas.

La expresión "halógeno" como se usa en la presente memoria descriptiva se ha de entender como bromo, cloro, flúor o yodo. Las definiciones "halogenado", "parcial o totalmente halogenado"; "parcial o totalmente fluorado", "sustituido con uno o varios átomos de halógeno", incluyen, por ejemplo, derivados mono-, di- o trihalo en uno o varios átomos de carbono. Para alquilo, un ejemplo no limitativo sería -CH₂CHF₂, -CF₃ etc.

Cada alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo o sus análogos descritos en la presente se ha de entender como opcionalmente parcial o totalmente

halogenado.

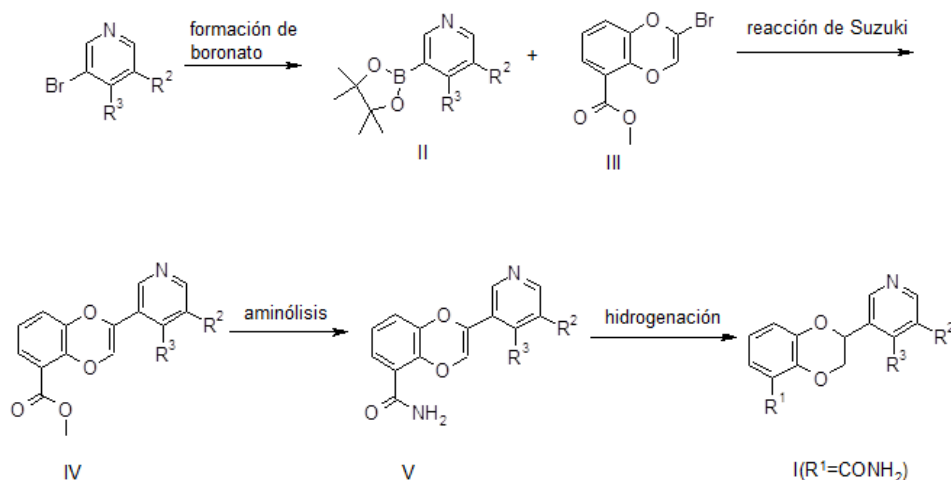
Como se usa en la presente, “nitrógeno” o N y “azufre” o S incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno y azufre y la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico. Por ejemplo, para un radical -S-alquilo C_{1-6} , a menos que se especifique otra cosa, esto se ha de entender como que incluye -S(O)-alquilo C_{1-6} y -S(O)₂-alquilo C_{1-6} , del mismo modo, -S-R_a puede estar representado como fenil-S(O)_m- cuando R_a es fenilo y cuando m es 0, 1 ó 2.

MÉTODOS DE SÍNTESIS GENERALES

Los compuestos de la invención se pueden preparar por medio de los métodos y ejemplos presentados más abajo y métodos conocidos por los expertos en el arte. Los métodos que se describen en la presente pretenden ser ilustrativos y habilitantes de la presente invención sin restringir el alcance de su objeto, los compuestos y los ejemplos reivindicados. Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos pueden variar según los reactivos particulares utilizados. A menos que se especifique otra cosa, los solventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en el arte. Los procedimientos específicos se proporcionan más abajo. Los intermediarios usados en las síntesis de abajo son asequibles en comercios o se pueden preparar fácilmente por medio de métodos conocidos por los expertos en el arte. El avance de la reacción se puede controlar por medio de métodos convencionales tales como cromatografía de capa fina (TLC) o cromatografía líquida de alta presión-espectometría de masa (HPLC-MS). Los intermediarios y productos se pueden purificar por medio de métodos conocidos en el arte, incluyendo cromatografía en columna, HPLC, TLC preparativa, cromatografía líquida supercrítica (SFC) y recristalización.

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

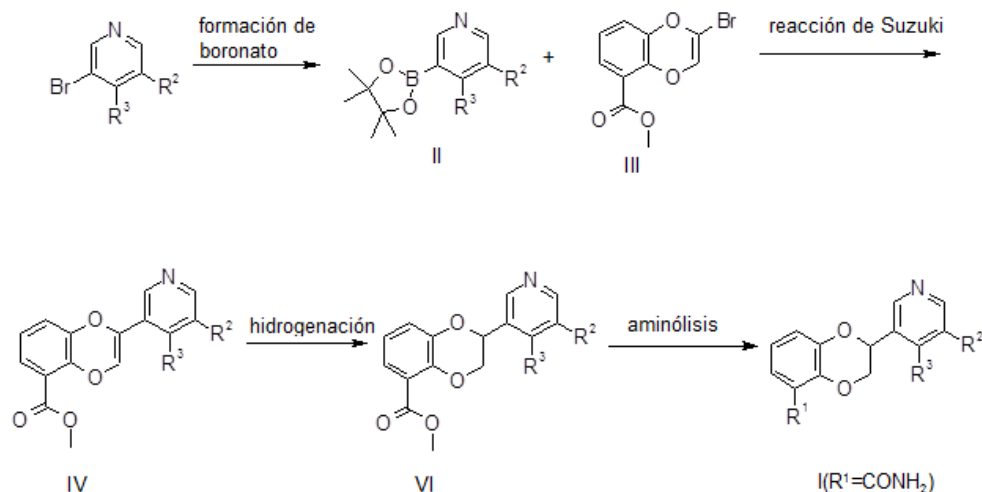
Esquema 1



Como se ilustra en el Esquema 1, un bromuro heteroaromático apropiado se puede convertir en éster boronato II por medio de la reacción de acoplamiento catalizada con paladio con un éster diborílico tal como bis(pinacolato)diboro. La reacción de Suzuki con bromuro de vinilo III (intermediario 1) proporciona IV. La aminólisis del éster IV proporciona amida V. La hidrogenación sobre paladio sobre carbón proporciona el compuesto deseado de la fórmula I (R¹=CONH₂).

Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 2.

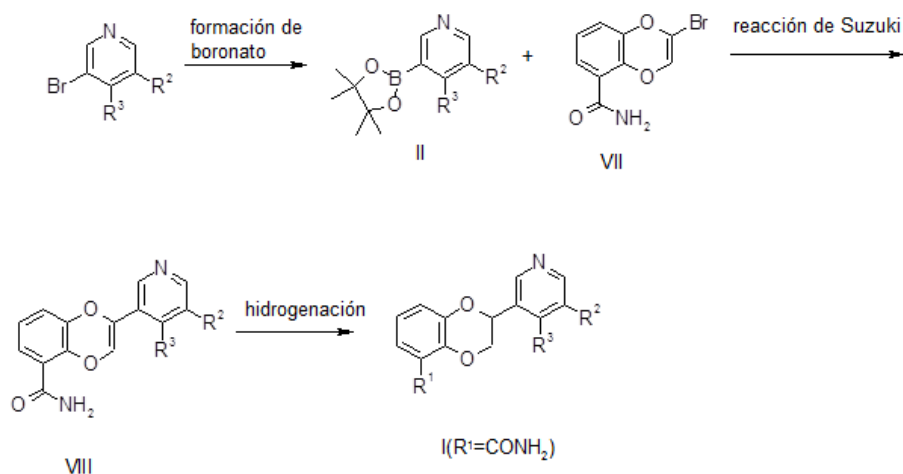
Esquema 2



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

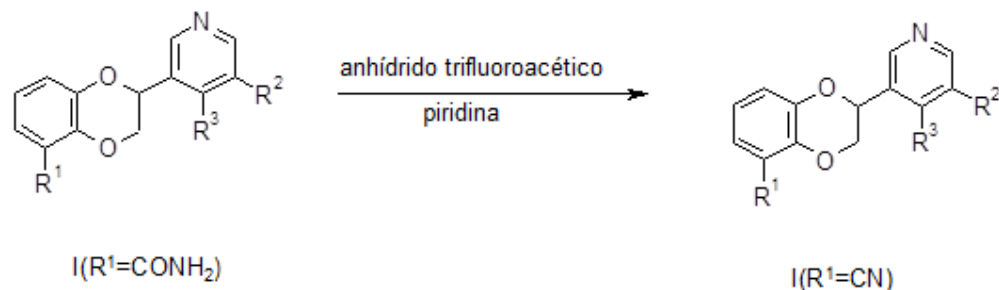
Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden preparar como se ilustra

en el Esquema 3.

Esquema 3

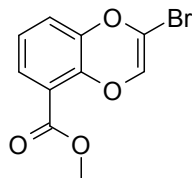
Como se ilustra en el Esquema 3, un bromuro heteroaromático apropiado se puede convertir en un éster boronato II por medio de la reacción de acoplamiento catalizada con paladio con un éster diborílico tales como bis(pinacolato)diboro. La reacción de Suzuki con bromuro de vinilo VII (intermediario 2) proporciona VIII. La hidrogenación en paladio sobre carbón proporciona el compuesto deseado de la fórmula I (R¹=CONH₂).

Los compuestos de la fórmula I R¹= -CN se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula 1 R¹= -CONH₂ haciendo reaccionar con un reactivo deshidratante apropiado tal como anhídrido trifluoroacético en presencia de una base como se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4**EJEMPLOS DE SÍNTESIS**

Síntesis de intermediarios

Intermediario 1: éster metílico de ácido 2-bromo-benzof[1,4]dioxin-5-carboxílico



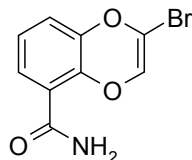
Etapa A: A una suspensión de ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (49,7 g, 275,6 mmol) en 1000 mL de MeOH, se añade cloruro de acetilo (40,0 ml, 560,5 mmol) gota a gota. Después de la adición completa, la reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se concentra al vacío y el residuo se disuelve en EtOAc y se lava con NaHCO₃ sat. La capa acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan bajo Na₂SO₄, se filtran y se concentran para obtener 50,7 g de éster metílico de ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

Etapa B: A una mezcla de éster metílico de ácido 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (50,7 g, 261,1 mmol) en tetracloruro de carbono (300 ml) se añade 2,2'-azobis(isobutirionitrilo) (125 mg, 0,7 mmol) y N-bromosuccinimida (90,0 g, 505,7 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo usando una lámpara (cubierta con lámina de aluminio) durante 24 horas. Después de este tiempo, se añaden otros 100,0 g (561,8 mmol) de N-bromosuccinimida, 175 mg (1,1 mmol) de 2,2'-azobis(isobutirionitrilo) y 100 mL de tetracloruro de carbono. La mezcla de reacción se agita en las mismas condiciones durante otras 24 horas. Después de este tiempo, se añaden otros 40,0 g (224,7 mmol) de N-bromosuccinimida y 100 mg (0,6 mmol) de 2,2'-azobis(isobutirionitrilo). La mezcla de reacción se agita en las mismas condiciones durante otras 72 horas tras lo cual la reacción parecía completa. A la mezcla de reacción, se añade 1 L de éter. El sólido resultante se filtra y se lava con éter. Las capas orgánicas combinadas se concentran y el sólido crudo se disuelve en 20% de EtOAc/heptano y se purifica a través de un tapón de gel de sílice (500 g), eluyendo con 20% de EtOAc/heptano. Las fracciones de producto se recolectan y se concentran para obtener 86,5 g de éster metílico de ácido 2,3-dibromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

Etapa C: Una suspensión de éster metílico de ácido 2,3-dibromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (22,7 g, 64,5 mmol) en 200 mL de MeOH se calienta hasta 50 °C y se trata con 500 mL de metóxido de sodio (0,5 M en metanol, 250 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta 65 °C y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se trata con gel de sílice y se concentra. El residuo seco se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 0-15% de

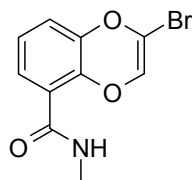
EtOAc/heptano para obtener 2,6 g del compuesto del título.

Intermediario 2: amida de ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico



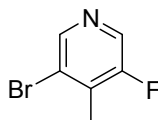
Un recipiente de reacción de 20 mL se carga con éster metílico de ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (1,2 g, 4,4 mmol) y solución de amoníaco 7 N en metanol (13,0 mL, 88,5 mmol). El recipiente se tapa y se calienta a 75 °C durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentra hasta sequedad. El sólido restante se diluye con MeOH (10 mL) y se sonica. La filtración da como resultado 1,00 g de amida de ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

Intermediario 3: metilamida de ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico



El compuesto del título se prepara de una manera similar al intermediario 2 reemplazando amoníaco con metilamina.

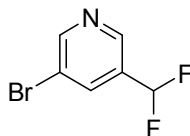
Intermediario 4: 3-bromo-5-fluoro-4-metil-piridina



Una solución de diisopropilamina (1,9 mL, 13,7 mmol) en 20 mL de THF se enfría hasta 0 °C y se trata con n-butil-litio (6,7 mL, 13,6 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 15 minutos, luego se enfría hasta -78 °C. 3-Bromo-5-fluoropiridina (2,0 g, 11,4 mmol) se añade gota a gota en forma de una solución en 20 mL de THF. Esta mezcla se agita a -78 °C durante 45 minutos. Una solución separada de yodometano (2,1 mL, 34,1 mmol) en 20 mL de THF se enfría hasta -78 °C. La solución aniónica se encanula luego en la solución de yodometano. Una vez completa la transferencia, la mezcla se agita a -78 °C durante 30 minutos. El baño enfriamiento se retira y la mezcla se agita durante 30 minutos y luego se neutraliza con solución saturada de NH₄Cl. La mezcla se diluye con EtOAc y agua. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 0-10 % de EtOAc/heptano para obtener 1,4 g

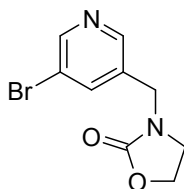
del compuesto del título.

Intermediario 5: 3-bromo-5-difluorometil-piridina



Una solución de 5-bromo-3-formilpiridina (1,5 g, 8,1 mmol) en 15,00 mL de DCM se enfría hasta -78 °C y luego se trata con trifluoruro de dietilaminoazufre (5,3 mL, 40,3 mmol) gota a gota. La solución se deja calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añade gota a gota a una solución fría agitada de NH₄OH diluido y se diluye con más DCM. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se reextrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 0-30 % de EtOAc/heptano para obtener 1,1 g del compuesto del título.

Intermediario 6 : 3-[(5-bromo-3-piridil)metil]oxazolidin-2-ona



Etapas A: Una solución de (5-bromo-3-piridil)metanol (7,0 g, 37,2 mmol) en 10 mL de DCM se enfría hasta 0 °C. Se añade trifetilfosfina (9,8 g, 37,2 mmol) seguido por la adición lenta de tetrabromuro de carbono (18,5 g, 55,8 mmol) porque la reacción es exotérmica. La mezcla se agita a 0 °C durante 3 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se absorbe con gel de sílice y se purifica por cromatografía flash en columna de sílice para obtener 7,5 g de 3-bromo-5-(bromometil)piridina.

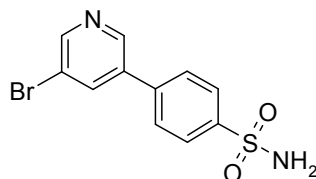
Etapas B: 2-Oxazolidona (0,6 g, 7,2 mmol) se disuelve en 20 mL de DMF y se enfría hasta 0 °C. Se añade 60% de hidruro de sodio (0,29 g, 7,2 mmol). Se observa burbujeo. La mezcla se agita durante 5 minutos. 3-Bromo-5-(bromometil)piridina (1,2 g, 4,8 mmol) en forma de una solución en 15 mL de DMF se añade lentamente. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se neutraliza con 10 mL de agua. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y se enjuaga con EtOAc (50 mL). La capa de EtOAc se concentra. El

producto crudo se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM para obtener 0,9 g del compuesto del título.

Los siguientes intermediarios se sintetizan de acuerdo con el procedimiento para el intermediario 6, sustituyendo los reactivos asequibles en comercios apropiados.

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

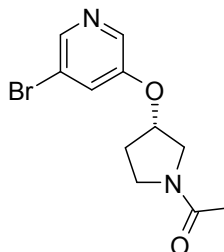
Intermediario 10: 4-(5-bromo-piridin-3-il)-bencensulfonamida



3,5-Dibromopiridina (1,0 g, 4,2 mmol), ácido (4-aminosulfonyl)bencenborónico (0,8 g, 4,2 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) y DCM (172 mg, 0,211 mmol), 20 mL de 1,4-dioxano y solución 2,0 M de carbonato de sodio (4,2 mL, 8,4 mmol) se combinan en un recipiente a presión. El recipiente se inunda con argón, se sella y se agita a 120 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc/agua. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y las capas se separan. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice

eluyendo con 50-100% de EtOAc/Heptano para obtener 0,6 g del compuesto del título.

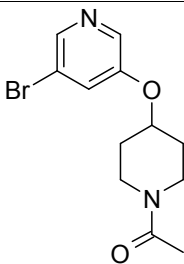
Intermediario 11: 1-[(S)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-il]-etanona



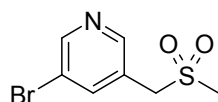
A una solución agitada de trifenilfosfina (28,9 g, 110 mmol) en 100 mL de THF enfriado hasta 0 °C se añade azodicarboxilato de diisopropilo (20,9 g, 103 mmol) y 5-bromo-piridin-3-ol (12,0 g, 69 mmol) en forma de una solución en 50 mL THF. Se añade lentamente 1-((R)-3-Hidroxi-ciclopentil)-etanona (8,8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

Los siguientes intermediarios se sintetizan de acuerdo con el procedimiento para el intermediario 10, sustituyendo los reactivos asequibles en comercios apropiados.

Intermediario	Estructura	Nombre
12		1-[(R)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-pirrolidin-1-il]-etanona
13		1-[3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-azetidin-1-il]-etanona

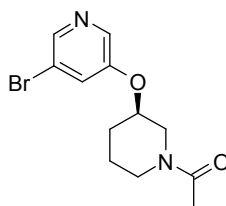
Intermediario	Estructura	Nombre
14		1-[4-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-piperidin-1-il]-etanona

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



Etapa A: A una solución enfriada (0 °C) de (5-bromo-piridin-3-il)-metanol (5,0 g, 26,6 mmol) y trifenilfosfina (8,4 g, 31,9 mmol) en 130 mL de DCM se añade tetrabromuro de carbono (13,2 g, 39,9 mmol). La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla se concentra y se purifica por cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con 0-40% de EtOAc en heptano para obtener 6,1 g de 3-bromo-5-bromometil-piridina. Etapa B: 3-Bromo-5-bromometil-piridina (100 mg, 0,4 mmol), metansulfinato de sodio (122 mg, 1,2 mmol) y 1 mL de DMF se combinan en un vial de reacción. El vial se sella y la reacción se agita a 65 °C en un bloque de calentamiento durante 1 hora. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con EtOAc (30 mL), se lava con agua (3 x 15 mL) y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con 0-100% de EtOAc en heptano para obtener 70 mg del compuesto del título.

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



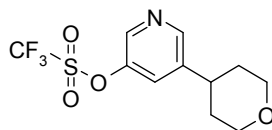
Etapa A: A una solución enfriada (0 °C) de PPh₃ (1,2 g, 4,5 mmol) en 50 mL de THF se añade azodicarboxilato de diisopropilo (0,81 mL, 4,1 mmol), gota a gota. Después de agitar a 0 °C durante 15 minutos, se añaden 5-bromo-piridin-3-ol (441 mg, 2,5 mmol) y éster ter-butilico de ácido (S)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (500 mg, 2,5 mmol) y la mezcla se calienta y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se

concentra y se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice para dar 596 mg de éster ter-butilico del ácido (R)-3-(5-bromo-piridin-3-iloxi)-piperidin-1-carboxílico.

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

Etapla C: A una solución de sal de clorhidrato de 3-bromo-5-((R)-piperidin-3-iloxi)-piridina (525 mg, 1,8 mmol) en 10 mL de DMF se añade cloruro de acetilo (0,19 mL, 2,7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,4 mL, 8,0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se divide entre H₂O y EtOAc y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan, se secan y se concentran. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice para proporcionar 271 mg del compuesto del título.

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



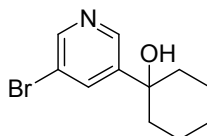
Etapla A: 5-Bromo-piridin-3-ol (15 g, 86,2 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-pirano (27 g, 129,3 mmol), acetato de potasio (12,7 g, 129,3 mmol) y Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,3 g, 1,7 mmol) se combinan en 150 mL de dioxano y 30 mL de agua. La reacción se calienta a reflujo durante 16 horas. La reacción se concentra hasta sequedad. El residuo se divide entre H₂O y EtOAc y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secan y se concentran. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice para proporcionar 10,5 gramos de 5-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-piridin-3-ol.

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

Etapla C: A una solución de 5-(tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-ol (500 mg, 2,8 mmol),

DMAP (13 mg, 0,1 mmol) y trietilamina (0,78 mL, 5,6 mmol) en 20 mL de DCM se añade anhídrido triflico (0,47 mL, 2,8 mmol) gota a gota. La reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluye con NaOH 1 N. Las capas se separan y la capa de DCM se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 5-50% de EtOAc en heptanos para dar 415 mg del compuesto del título.

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

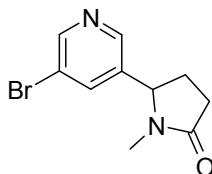


A 3,5-dibromopiridina (1,5 g, 6,3 mmol) en 6 mL de THF a -20 °C se añade solución 1,3 M de *i*-PrMgCl_LiCl (4,7 mL, 6,1 mmol) en una porción. La mezcla se deja bajo agitación durante 30 minutos, calentando hasta -10 °C. La mezcla se enfría hasta -20 °C y ciclohexanona (0,79 mL, 7,6 mmol) se añade. La reacción se neutraliza con 50 mL de NH₄Cl acuoso saturado y se diluye con 200 mL EtOAc. La fase orgánica se lava con 2 x 100 mL de H₂O y 1 x 100 mL de salmuera. La fase orgánica se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 0-10% de MeOH/CH₂Cl₂ para dar 560 mg del compuesto del título.

Los siguientes intermediarios se sintetizan de acuerdo con el procedimiento para el intermediario 18, sustituyendo ya sea reactivos asequibles en comercios o los intermediarios apropiados descritos con anterioridad.

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

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

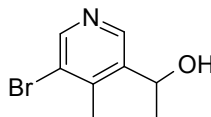


Etapa A: 3-Bromo-5-(pirrolidin-2-il)piridina (400 mg, 1,8 mmol), 4 mL de ácido acético glacial y 1 mL de agua se añade a un vial de reacción. Bromo (0,8 mL) se añade gota a gota. El vial se sella y la reacción se calienta hasta 90 °C en un baño de aceite y se continúa agitando a esa temperatura durante 3 horas. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente. Agua (15 mL) se añade a la mezcla de reacción enfriada y la mezcla se satura con carbonato de potasio sólido. La mezcla se extrae con EtOAc (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 0-6% de MeOH en DCM para obtener 0,65 g de 3,3-dibromo-5-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona.

Etapa B: Se suspende borhidruro de sodio (0,74 g, 19,6 mmol) en 17 mL de etanol y se añade polvo metálico de telurio (1,25 g, 9,8 mmol) en porciones. La mezcla se calienta a reflujo durante 15 minutos y la mezcla se vuelve de un color púrpura claro. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente. 3,3-Dibromo-5-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona (0,65 g, 1,6 mmol) disuelto en 5 mL de etanol se añade lentamente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y se lava con MeOH. El filtrado se concentra. El producto crudo resultante se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 0-6% de MeOH en DCM para obtener 290 mg de 5-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona.

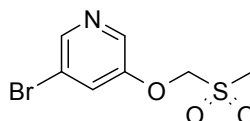
Etapa C: A una solución de 5-(5-bromo-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona (202 mg, 0,84 mmol) en 5 mL de THF se añade 60% de NaH (50 mg, 1,3 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos y yoduro metílico (0,078 mL, 1,3 mmol) luego se añade gota a gota. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla luego se concentra y se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice para dar 157 mg del compuesto del título. Los enantiómeros se separan usando SFC quiral (Chiralpak AD-H, 30% (1:1 Isopropanol + 0,5% de TFA:Hexanos):CO₂, 70 mL/min, 140 bar, 25 °C).

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



A una solución de 3,5-dibromo-4-metil-piridina (2,0 g, 8,0 mmol) en 100 mL de THF enfriado en un baño de N₂ líquido / etanol a menos de -100 °C se añade n-butil-litium 2,5 M en solución de hexanos (3,2 mL, 8,0 mmol). Esto se agita durante 5 minutos, luego se añade acetaldehído puro (4,5 mL, 8,0 mmol) de una sola vez. La reacción se deja calentar hasta -78 °C durante 30 minutos. La temperatura se mantiene a -78 °C añadiendo hielo seco al baño. La reacción se mantiene a -78 °C durante 1 hora. La reacción se neutraliza con NH₄Cl sat a -78 °C. La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se diluye con EtOAc y agua. La capa orgánica se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 20-100% de EtOAc en heptanos para dar 0,88 g del compuesto del título. SFC quiral (LUX Cellulose-4, 12% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO₂, 70 mL/min, 120 bar, 40 °C) de 2,5 g de 1-(5-bromo-4-metil-piridin-3-il)-etanol da 0,98 g de enantiómero A y 0,98 g de enantiómero B.

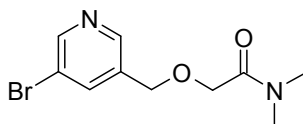
Intermediario 23: 3-bromo-5-metansulfonilmetoxi-piridina



Etapla A: A una solución de 5-bromo-piridin-3-ol (500 mg, 2,9 mmol) en 5 mL de DMF se añade hidruro de sodio 60% de dispersión en aceite mineral (230 mg, 5,8 mmol). La reacción se agita durante 15 minutos al añadir sulfuro de clorometilmetilo (0,24 mL, 2,9 mmol). La reacción se agita durante 1 hora, luego se diluye con EtOAc y agua. La capa orgánica se concentra hasta sequedad para dar 330 mg de 3-bromo-5-metilsulfanilmetoxi-piridina.

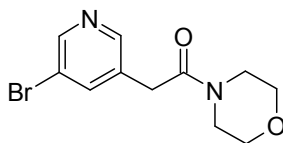
Etapla B: A una solución de 3-bromo-5-metilsulfanilmetoxi-piridina (330 mg, 1,4 mmol) en 10 mL de DCM se añade ácido 3-cloroperbenzoico 77% (608 mg, 3,5 mmol). La reacción se deja bajo agitación durante la noche. La mezcla se neutraliza con NaOH 1 N. Las capas se separan y la capa orgánica se concentra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

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



(5-Bromo-piridin-3-il)-metanol (2,0 g, 11 mmol) se añade una solución a 0 °C de 60% de NaH (0,51 g, 12,8 mmol) en 150 mL de THF. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se enfría hasta 0 °C. 2-Cloro-N,N-dimetil-acetamida (1,42 g, 12 mmol) se añade a la mezcla. El baño enfriamiento se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se neutraliza con salmuera (0,5 mL) y se filtra a través de un taco de tierra de diatomeas. El filtrado se concentra, se diluye con DCM, se trata con MgSO₄ y se filtra otra vez a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentra y el producto crudo se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 0-6% de MeOH/DCM a 1,95 g del compuesto del título.

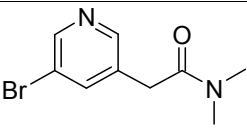
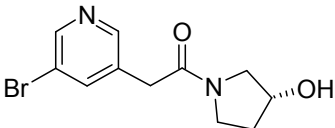
Intermediario 25: 2-(5-bromo-3-piridil)-1-morfolino-etanona

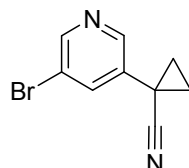


A la solución de ácido 5-bromo-3-piridinacético (500 mg, 2,3 mmol) en 3 mL de DMF se añade TBTU (1,1 g, 3,4 mmol). Morfolina (0,61 mL, 6,9 mmol) se añade gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluye con 50 mL de EtOAc, se lava con agua (3x5 mL) y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra. El producto crudo resultante se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 0-4,5% de MeOH/DCM para obtener 381 mg del compuesto del título.

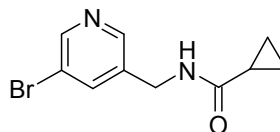
Los siguientes intermediarios se sintetizan de acuerdo con el procedimiento para el intermediario 25, sustituyendo ya sea reactivos asequibles en comercios o los intermediarios apropiados descritos con anterioridad.

Intermediario	Estructura	Nombre
26		2-(5-bromo-3-piridil)-1-(4,4-difluoro-1-piperidil)etanona

Intermediario	Estructura	Nombre
27		2-(5-bromo-piridin-3-il)-N,N-dimetil-acetamida
28		2-(5-bromo-piridin-3-il)-1-(R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-etanona

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

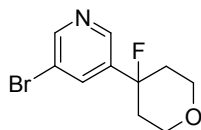
A una suspensión de (5-bromo-piridin-3-il)-acetonitrilo (1,0 g, 5,1 mmol) en 50% de NaOH (20 mL) se añade 1-bromo-2-cloro-etano (764 mg, 5,3 mmol) y cloruro de benciltriethylamonio (15 mg, 0,1 mmol). La mezcla resultante se calienta hasta 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añade EtOAc. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc fresco. Las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran. El producto se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice para obtener 626 mg del compuesto del título.

Intermediario 30: (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-amida de ácido ciclopropancooxílico

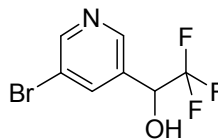
A una solución agitada de ácido ciclopropancooxílico (0,58 g, 6,7 mmol) en 50 mL de DMF se añade HATU (3,1 g, 8,0 mmol) seguido por (5-bromo-piridin-3-il)-metilamina (1,3 g, 6,7 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (7,5 mL, 42,8 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas tras lo cual se concentra hasta un volumen bajo, se vierte en 150 mL de agua y se extrae con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran. El residuo restante se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 0-8% de MeOH/DCM para dar 1,10 g del compuesto del título.

El siguiente intermediario se sintetiza de acuerdo con el procedimiento para el intermediario 30, sustituyendo el reactivo asequible en comercios apropiado.

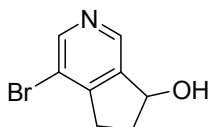
Intermediario	Estructura	Nombre
31		(5-bromo-piridin-3-ilmetil)-metil-amida del ácido ciclopropancooxílico

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

Una solución de trifluoruro de (dietilamino)azufre (0,63 g, 3,9 mmol) en 6,0 mL de DCM se enfría hasta -78°C y se trata con una solución de 4-(5-bromo-piridin-3-il)-tetrahidro-piran-4-ol (1,0 g, 3,9 mmol) en 15 mL de DCM. La reacción se agita a -78°C durante 2 horas, luego se calienta hasta temperatura ambiente y se vierte en hielo. La mezcla se agita hasta fundir el hielo en cuyo momento las capas se separan. La fase acuosa se extrae una vez más con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera y luego se secan (MgSO_4). La capa orgánica se filtra y se concentra para dar 0,90 g del compuesto del título.

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

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

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

Etapa A: Una solución de diisopropilamina (3,37 mL, 23,9 mmol) en 100 mL de THF se enfría hasta 0°C y luego se trata con n-butil-litio (11,95 mL, 23,9 mmol). La mezcla se agita a 0°C durante 15 minutos, luego se enfría hasta -78°C . 5-bromonicotinato de metilo (4,70 g, 21,7 mmol) se añade como solución en 20 mL de THF gota a gota. La mezcla se agita a -78°C durante 30 minutos, luego se trata con acrilato de metilo (4,89 mL, 54,3 mmol) en 20 mL de THF gota a gota. La mezcla se agita a -78°C durante 1,5 horas, luego se neutraliza con 50 mL de 10% de ácido acético. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad. El sólido crudo se trata con 54 mL de HCl 6 N

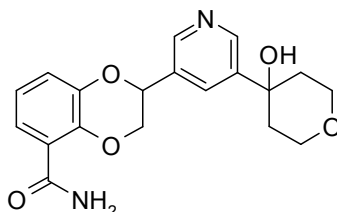
y se agita a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría en hielo, se alcaliniza hasta pH 7-8 con NaOH 5 N y se extrae dos veces con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 20-50% de EtOAc/heptano da 817 mg de 4-bromo-5,6-dihidro-[2]pirindin-7-ona.

Etapa B: Una mezcla de 4-bromo-5,6-dihidro-[2]pirindin-7-ona (1,96 g, 9,2 mmol) en 100 mL de etanol se enfría hasta 0 °C y luego se trata con borhidruro de sodio (454,58 mg, 12,0 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y el solvente se evapora. El sólido crudo se extrae en EtOAc/agua y las capas se separan. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 50-100% de EtOAc/heptano da 1,5 g del compuesto del título.

Síntesis de final los compuestos

Las condiciones quirales de SFC para la resolución enantiomérica se establecen en la Tabla 2. Cuando no se establece la estereoquímica absoluta, por definición, el enantiómero de primera elución se menciona como enantiómero A y el enantiómero de segunda elución se menciona como enantiómero B. Cuando un compuesto contiene dos estereocentros, los diastereómeros se designan AA, AB, BA y BB, donde la primera letra hace referencia al estereocentro de primera resolución y la segunda letra hace referencia al estereocentro de segunda elución en una secuencia de síntesis dada, con las designaciones A y B por orden de elución como antes. Los datos de LCMS se miden usando los métodos establecidos en la Tabla 3. Los datos de LCMS para los compuestos en la Tabla 1 se muestran en la Tabla 4. Los compuestos que se separaron en sus enantiómeros se muestran por entradas separadas en las Tablas 4 y 5 para el enantiómero A y el enantiómero B. Del mismo modo, los compuestos que se separaron en sus diastereómeros se muestran por entradas separadas para los diastereómeros AA, AB, BA y BB.

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



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

Etapa B: A la mezcla anterior de 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-3-il]-tetrahidro-piran-4-ol se añade éster metílico del ácido 2-bromobenzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (540 mg, 2,0 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (146 mg, 0,2 mmol) y solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (2,0 mL, 4,0 mmol). Ar se burbujea a través de la mezcla durante 5 minutos. El vial se tapa y se calienta a 80 °C durante 16 horas. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte en agua. Esto se extrae tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na_2SO_4), se filtran y se concentran hasta sequedad. El producto crudo se purifica por cromatografía flash de gel de sílice eluyendo con 1-5% de MeOH en DCM para proporcionar 290 mg de éster metílico del ácido 2-[5-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

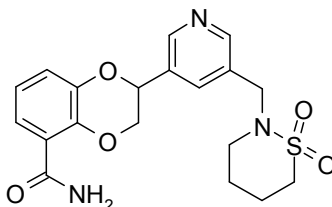
Etapa C: Una mezcla de éster metílico de ácido 2-[5-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (100 mg, 0,3 mmol) y 10% paladio sobre carbón, tipo Degussa (50 mg) en 1 mL de ácido acético se desgasifica y se coloca bajo un balón de hidrógeno. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. El catalizador se filtra y se lava con metanol. El filtrado se concentra hasta sequedad. El residuo se diluye con EtOAc y se lava con NaOH 1 N y salmuera. La capa de EtOAc se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra hasta sequedad. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 1-5% de MeOH en DCM para proporcionar 60 mg de éster metílico de ácido 2-[5-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

Etapa D: Una mezcla de éster metílico de ácido 2-[5-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-il)-

piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (400 mg, 1,1 mmol) y amoníaco 7 N en solución metanólica (3 mL, 20 mmol) se calienta en un tubo sellado a 70 °C durante 7 días. La reacción se concentra hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía flash en una columna Biotage KP-NH (1-5% de MeOH en DCM) para proporcionar 300 mg del compuesto del título. Los estereoisómeros se separan usando SFC quiral.

El compuesto 2 en la Tabla 1 se sintetiza de acuerdo con el procedimiento destacado en el Ejemplo 1, sustituyendo ya sea reactivos asequibles en comercios o los intermediarios apropiados descritos con anterioridad.

Ejemplo 2: amida de ácido 2-[5-(1,1-Dioxo-1λ⁶,-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (Compuesto 3, Tabla 1)



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

Etapas B: Se añade éster metílico de ácido 2-Bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (1,00 g, 3,7 mmol) a la mezcla de reacción de la etapa A, seguido por 5,0 mL de 1,4-dioxano y carbonato de sodio acuoso 2 M (3,7 mL, 7,4 mmol). El recipiente se inunda con argón y se sella. La mezcla se agita a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y agua y se filtra a través de tierra de diatomeas. Las capas se separan y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar 1,1 g de éster metílico de ácido dioxo-1λ⁶,-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

Etapas C: éster metílico de ácido 2-[5-(1,1-Dioxo-1λ⁶,-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (1,1 g, 2,6 mmol) y amoníaco 7 N en solución de MeOH (18,6 mL, 130,3 mmol) se combinan en un recipiente a presión. El recipiente se sella y se agita a 85 °C durante 16 horas. El sólido gris resultante se filtra para dar 656 mg de

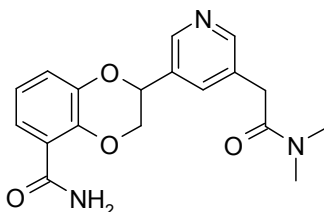
amida de ácido 2-[5-(1,1-dioxo-1λ⁶,-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

Etapa D: Se combina amida del ácido 2-[5-(1,1-Dioxo-1λ⁶,-[1,2]tiazinan-2-ilmetil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (630 mg, 1,6 mmol), 50 mL de ácido acético y 10% paladio sobre carbón (167 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentra y el sólido crudo se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 50-100% de EtOAc/10% de MeOH/EtOAc para dar 375 mg del compuesto del título. Los estereoisómeros se separan por SFC quiral.

Los compuestos 4 a 27 y los compuestos 51 y 59 en la Tabla 1 se sintetizan de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 2, sustituyendo ya sea reactivos asequibles en comercios o los intermediarios apropiados descritos con anterioridad.

El compuesto 28 en la Tabla 1 se sintetiza de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 2, sustituyendo el reactivo asequible en comercios apropiado y 33% de metilamina en etanol por amoníaco en metanol en la Etapa C.

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



Etapa A: Se combina 2-(5-Bromo-3-piridil)-N,N-dimetil-acetamida (0,8 g, 3,3 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,0 g, 4,1 mmol), acetato de potasio (1,3 g, 13,2 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,24 g, 0,3 mmol) y 37 mL de 1,4-dioxano en un recipiente a presión. El recipiente se inunda con argón y se sella. La mezcla se agita a 120 °C durante 45 minutos y se enfría hasta temperatura ambiente.

Etapa B: Se añade 2-Bromo-1,4-benzodioxin-5-carboxamida (0,9 g, 3,6 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,12 g, 0,17 mmol) y carbonato de sodio acuoso 2 M (3,3 mL, 6,6 mmol) a la mezcla de reacción de la etapa A. El recipiente se inunda con argón y se sella. La mezcla se agita a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y se enjuaga con 10% de MeOH en DCM (150 mL). El filtrado se concentra. El producto crudo resultante se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 0-6% de MeOH en DCM como el

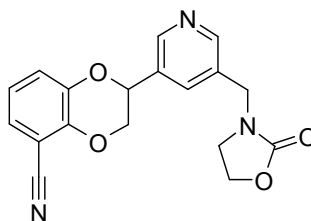
gradiente para obtener 0,39 g de 2-[5-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-3-piridil]-1,4-benzodioxin-5-carboxamida.

Etapa C: A una solución predesgasificada de 2-[5-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-3-piridil]-1,4-benzodioxin-5-carboxamida (0,62 g, 1,8 mmol) en 49 mL de ácido acético se añade 124 mg de 10% en peso de paladio sobre carbón. La mezcla resultante se evacúa y se rellena con H₂ (se repite dos veces). La mezcla se hidrogena luego durante 2 horas. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y se enjuaga con EtOAc. El filtrado se concentra. El residuo resultante se redisuelve en EtOAc. Solución saturada de NaHCO₃ (20 mL) y agua (10 mL) se añaden. Las dos capas se separan. La capa acuosa se extrae con EtOAc (4x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El producto crudo resultante se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM para obtener 0,43 g de 2-[5-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-3-piridil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxamida. Los estereoisómeros se separan por SFC quiral.

Los compuestos 30 a 32 en la Tabla 1 se sintetizan de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 3, sustituyendo ya sea reactivos asequibles en comercios o los intermediarios apropiados descritos con anterioridad.

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

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



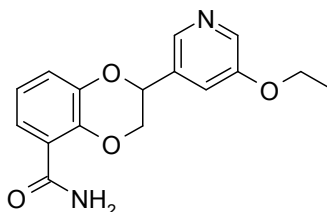
A una solución de amida de ácido 2-[5-(2-oxo-oxazolidin-3-ilmetil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, compuesto 31, enantiómero A (35 mg, 0,10 mmol) en 2,0 mL de 1,4-dioxano se añade piridina (0,16 mL, 1,97 mmol) seguido por anhídrido trifluoroacético (0,14 mL, 0,98 mmol). Después de 5 minutos, la reacción se vierte en 7,5 mL de agua y 7,5 mL de solución saturada de NaHCO₃. El producto se extrae en EtOAc (2x) y las capas orgánicas combinadas se lavan una vez con agua y luego se secan (MgSO₄). La capa orgánica se filtra y se concentra para dar el producto

crudo que se purifica por cromatografía flash en una columna Biotage KP-NH eluyendo con metanol en DCM para obtener 25 mg del compuesto del título.

Los compuestos 35 a 43 en la Tabla 1 se sintetizan de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 4, sustituyendo los compuestos apropiados descritos con anterioridad. Se utiliza SFC quiral para resolución enantiomérica para los ejemplos de materiales de partida racémicos y las condiciones se pueden hallar en la Tabla 2. Todos los otros ejemplos se preparan a partir de materiales de partida enantioméricamente puros.

El compuesto 44 en la Tabla 1 se sintetiza de acuerdo con los procedimientos en el Ejemplo 2 y el Ejemplo 4, sustituyendo el intermediario apropiado descrito con anterioridad.

Ejemplo 5: amida de ácido 2-(5-Etoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (Compuesto 45, Tabla 1)



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

Etapas B: Se disuelve éster metílico de ácido 2-(5-Benciloxi-piridin-3-il)-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (500 mg, 1,3 mmol) en 10 mL de DCM y 10 mL de metanol. Luego, se añade 5% de Pd sobre carbón (280 mg, 0,13 mmol). Un balón de hidrógeno se une al frasco de reacción y la mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno durante 1,5 horas. Luego la mezcla se filtra y el filtrado se concentra para dar 375 mg de éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

Etapas C: Etanol (0,041 mL, 0,70 mmol), éster metílico de ácido 2-(5-hidroxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (100 mg, 0,35 mmol) y trifenilfosfina (180 mg, 0,70 mmol) se disuelven en 3,0 mL de THF y se añade azodicarboxilato de diisopropilo (0,14 mL, 0,70 mmol). La mezcla se agita durante 5 horas y el solvente se remueve. El residuo se purifica por cromatografía flash en columna en gel de sílice para dar 79 mg de éster metílico de ácido 2-(5-etoxi-piridin-3-il)-2,3-dihidro-

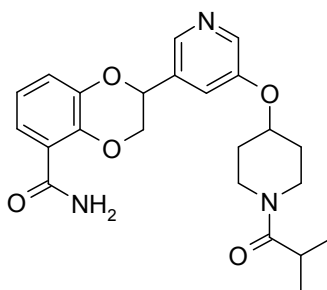
benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

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

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

Los compuestos 46 y 47 en la Tabla 1 se sintetizan de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 5, sustituyendo etanol en la Etapa C con los alcoholes asequibles en comercios apropiados.

Ejemplo 6: amida de ácido 2-[5-(1-isobutiril-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (Compuesto 48, Tabla 1)



Etapa A: Se sintetiza éster ter-butilico del ácido 4-[5-(5-Metoxycarbonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico de acuerdo con el Ejemplo 5, Etapa A a Etapa C, sustituyendo etanol en la Etapa C con éster ter-butilico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico asequible en comercios.

Etapa B: Se disuelve éster ter-butilico de ácido 4-[5-(5-Metoxycarbonil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-iloxi]-piperidin-1-carboxílico (380 mg, 0,80 mmol) en 5,0 mL de DCM y se añade 1,0 mL de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita durante 2 horas y todo el solvente se remueve. EtOAc (30 mL) se añade junto con 10 mL de

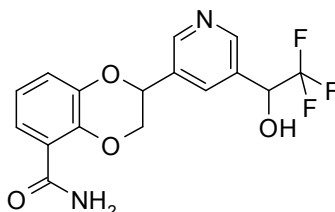
solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La mezcla se agita durante 10 min y la capa acuosa se separa y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas se combinan y se concentran para dar 300 mg de éster metílico de ácido 2-[5-(piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

Etapas C: Se disuelve éster metílico de ácido 2-[5-(Piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (300 mg, 0,80 mmol) en 5,0 mL de DCM. Luego se añaden cloruro de isobutirilo (0,16 mL, 1,52 mmol) y trietilamina (0,28 mL, 2,04 mmol). Después de agitar la mezcla durante 16 horas, se añaden 5 mL de solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL) junto con 15 mL de agua y 15 mL de DCM. La mezcla se agita durante 10 minutos y la capa acuosa se separa y se extrae con DCM. Las capas orgánicas se combinan y se concentran para dar el producto crudo. La purificación por cromatografía flash en columna en gel de sílice da 160 mg de éster metílico de ácido 2-[5-(1-isobutiril-piperidin-4-iloxi)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

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

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

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

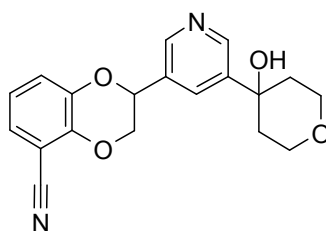


Etapa A: Se prepara amida del ácido 2-[5-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico a partir de 1-(5-bromo-piridin-3-il)-2,2,2-trifluoro-etanol y éster metílico de ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapa A a Etapa C. Los enantiómeros se separan usando SFC quiral (LUX Cellulose-2, 30% (1:1:1 MeOH:EtOH:*i*-PrOH+0,1%DEA):CO₂, 70 mL/min, 120 bar, 35 °C).

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

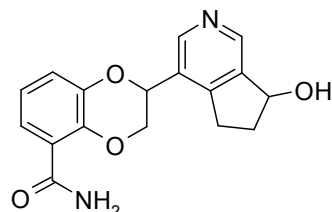
Etapa C: Amida de ácido 2-[5-(2,2,2-Trifluoro-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, enantiómero B (120 mg, 0,34 mmol) se hidrogena de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapa D para dar 90 mg de producto. SFC quiral de este material suministra 13 mg de 49BA y 15 mg de 49BB.

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



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

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

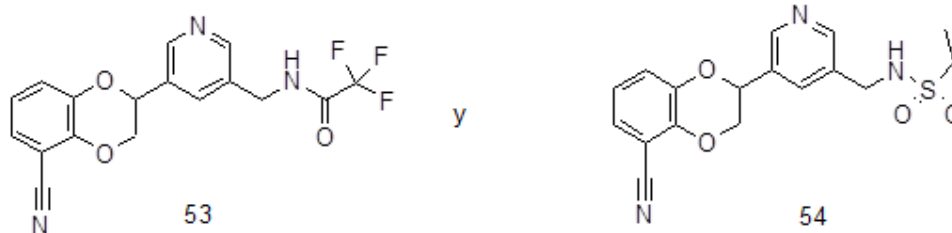


Etapa A: Se sintetiza éster metílico de ácido 2-(7-Hidroxi-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-4-il)-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico a partir de 4-bromo-6,7-dihidro-5H-[2]pirindin-7-ol y éster metílico de ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico de acuerdo con el Ejemplo 2, etapas A y B. Los enantiómeros se separan usando SFC (LUX Cellulose-1, 45% (MeOH)CO₂, 125 mL/min, 120 bar, 40 °C).

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

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

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



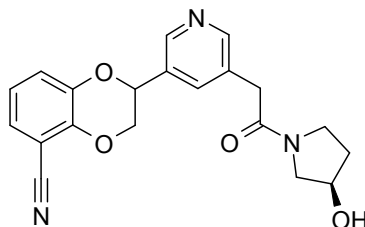
Etapa A: éster metílico de ácido 2-Bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico y éster ter-butílico de ácido (5-bromo-piridin-3-ilmetil)-carbámico se convierten en éster ter-butílico de ácido [5-(5-carbamoil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbámico de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapa A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

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

Etapa C: éster ter-butílico de ácido [5-(5-Ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-carbámico (140 mg, 0,4 mmol) se disuelve en 5 mL de DCM. El ácido

trifluoroacético (0,5 mL) se añade y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se retira para dar 100 mg de 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo. 2-(5-aminometil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo crudo (100 mg, 0,4 mmol) con contenido de ácido trifluoroacético residual se disuelve en 5 mL de THF. Se añaden N,N-Diisopropiletilamina (0,12 mL, 0,8 mmol) y cloruro de etansulfonilo (75 μ L, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante dos horas. Luego se concentra hasta sequedad y se purifica por cromatografía flash en una columna Biotage KP-NH eluyendo con EtOAc en heptanos para dar 26 mg de 53 y 40 mg de [5-(5-ciano-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-piridin-3-ilmetil]-amida de ácido etansulfónico(54). Los enantiómeros de 54 se separan usando SFC quiral.

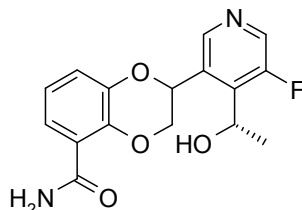
Ejemplo 11: 2-[5-[2-((R)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carbonitrilo (Compuesto 55, Tabla 1)



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

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

Ejemplo 12: amida de ácido 2-[5-Fluoro-4-((S)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (Compuesto 56, Tabla 1)



Etapa A: Se disuelve 3-Bromo-5-fluoro-piridina (13 g, 74 mmol) en 140 mL de THF seco y se enfría hasta hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Una solución de LDA (44 mL, 2,0 M en THF, 88 mmol) se añade y la mezcla se agita durante 2 horas a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego se añade solución de acetaldehído (30 mL, 5,0 M en THF, 150 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la reacción se continúa durante otros 30 minutos. Luego la solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 mL) se añade y la mezcla se calienta hasta temperatura ambiente. EtOAc (100 mL) se añade junto con 75 mL de agua. La capa acuosa se separa y se extrae con EtOAc (2x75 mL). Las capas orgánicas se combinan y se concentran para dar el producto crudo. La purificación por *cromatografía flash en columna* da 14 g del producto racémico. La separación quiral del producto racémico usando SFC quiral da 6,5 g de (R)-1-(3-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-etanol y 6,4 g de (S)-1-(3-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-etanol.

Etapa B: Se enfría una solución de (S)-1-(3-bromo-5-fluoro-piridin-4-il)-etanol (1,62 g, 7,4 mmol) en 25 mL de THF hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego se añade 60% de hidruro de sodio (736,23 mg, 18,4 mmol). La mezcla se agita a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora, luego se enfría hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. n-Butil-litio 1,08 M en hexanos (10,23 mL, 11,0 mmol) se añade, seguido por borato de triisopropilo (2,55 mL, 11,0 mmol). El baño enfriamiento se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego se neutraliza con 5,0 mL de solución 1:1 de H_2SO_4 conc.:agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente orgánico se evapora y la capa acuosa luego se neutraliza hasta pH 6-7. La capa acuosa se extrae con EtOAc (3X) y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran para dar (S)-4-fluoro-3-metil-2-oxa-6-aza-1-bora-indan-1-ol crudo.

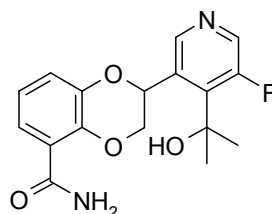
Etapa C: Se añade éster metílico de ácido 2-Bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (1,0 g, 3,7 mmol), (S)-4-fluoro-3-metil-2-oxa-6-aza-1-bora-indan-1-ol crudo (924 mg, 5,5 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y DCM (150,63 mg, 0,18 mmol), 1,4-dioxano (15,00 mL) y solución acuosa 2,0 M de Na_2CO_3 (3,69 mL, 7,4 mmol) a un recipiente a presión. El recipiente se inunda con argón, se sella y se agita a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura

ambiente, se diluye con EtOAc y 25 mL de agua y la mezcla se filtra en tierra de diatomeas. Las capas del filtrado se separan y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra. La purificación por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 50-100% de EtOAc/heptano) para dar 659 mg de éster metílico de ácido 2-[5-fluoro-4-((S)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

Etapas C y D: Se convierte éster metílico de ácido 2-[5-Fluoro-4-((S)-1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico en el compuesto de título de acuerdo con el Ejemplo 2, etapas C y D. Los enantiómeros de benzodioxano se separan por SFC quiral.

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

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

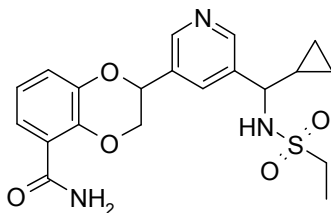


Etapas A: A una solución de amida de ácido 2-[5-fluoro-4-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (cpd **57**) (632,00 mg, 2,0 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (1,01 g, 2,4 mmol) en 35 mL de acetonitrilo se añade ácido trifluoroacético (0,15 mL, 2,0 mmol). La mezcla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

Etapas B: Se enfría una solución de amida de ácido 2-(4-acetil-5-fluoro-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (440,00 mg, 1,4 mmol) en 44 mL de THF hasta 0 °C y luego se trata con solución 2,0 M de bromuro de metilmagnesio en THF (2,3 mL, 6,6 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se neutraliza con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se diluye con EtOAc/agua. La capa acuosa se separa y se reextrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se

lavan con salmuera, se secan sobre MgSO_4 , se filtran y se concentran. La purificación por cromatografía en una columna Biotage KP-NH eluyendo con 50-100% de EtOAc da 125 mg del compuesto del título. Los enantiómeros se separan usando SFC quiral.

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



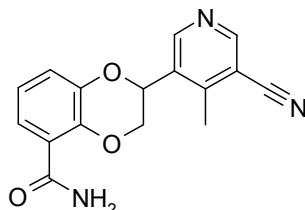
Etapa A: A una mezcla de 5-bromonicotinaldehído (0,50 g, 2,69 mmol) y etansulfonamida (0,37 g, 3,36 mmol) en 9,0 mL de tolueno se añade isopropóxido de titanio (IV) (1,59 mL, 5,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a 120 °C durante 3 horas tras lo cual se concentra hasta sequedad. El residuo restante se disuelve en 10 mL de THF y se enfría hasta -40 °C. Bromuro de ciclopropilmagnesio (16,13 mL, 8,1 mmol) se añade gota a gota y la mezcla de reacción se deja calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con solución acuosa saturada de NH_4Cl , luego salmuera. La capa orgánica se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra. El residuo restante se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 0-5% de MeOH/DCM para dar 0,59 g de [(5-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil-metil]-amida del ácido etansulfónico.

Etapa B: [(5-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil-metil]-amida del ácido etansulfónico y éster metílico de ácido 2-bromo-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico en amida de 2-[5-(ciclopropil-etansulfonilamino-metil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico de acuerdo con el Ejemplo 2, etapas A-C. Los enantiómeros se separan usando SFC (Regis (S,S) Whelk-O 1, 40%(EtOH+1% de Isopropilamina): CO_2 , 80 mL/min, 100 bar, 25 °C).

Etapa C: Se hidrogena amida de ácido 2-[5-(Ciclopropil-etansulfonilamino-metil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, enantiómero A de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapa D. La SFC quiral da como resultado 60AA y 60AB.

Etapa D: Se hidrogena amida de ácido 2-[5-(Ciclopropil-etansulfonilamino-metil)-piridin-3-il]-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, enantiómero B de acuerdo con el Ejemplo 2, Etapa D. La SFC quiral da como resultado 60BA y 60BB.

Ejemplo 15: amida de ácido 2-(5-Ciano-4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (Compuesto 61, Tabla 1)



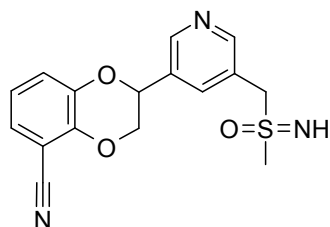
Etapa A: A una solución agitada de ácido 5-bromo-4-metil-nicotínico (1,75 g, 8,10 mmol) en 20 mL de DMF se añade CDI (1,97 g, 12,2 mmol). La mezcla se calienta a 65 °C durante 0,75 hora tras lo cual se enfría hasta temperatura ambiente y se trata con hidróxido de amonio (10,1 ml, 81,0 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se vierte en agua (150 ml) y el producto se extrae en EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran. El residuo crudo se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 0-6% de MeOH/DCM para obtener 1,4 g de 5-bromo-4-metil-nicotinamida.

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

Etapa C: A una solución agitada de éster metílico de ácido 2-(5-carbamoyl-4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico (180 mg, 0,55 mmol) en 10,0 mL de 1,4-dioxano y piridina (0,89 ml, 10,9 mmol) se añade anhídrido trifluoroacético (0,77 ml, 5,5 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Después de la adición completa, la reacción se agita durante 5 minutos tras lo cual se vierte en agua y NaHCO₃ (sat., 1:1, 150 mL). La mezcla se diluye con EtOAc y las capas se separan. La capa orgánica se lava once con agua y luego se seca (MgSO₄). La filtración y la concentración dieron 160 mg de éster metílico de ácido 2-(5-ciano-4-metil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico.

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

Ejemplo 16: 2-(5-[[Imino(metil)oxo-λ⁶-sulfanil]metil]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo (Compuesto 62, Tabla 1)



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

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

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

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

diastereómeros BA y BB.

Etapa E: A una solución de éster metílico de ácido 2-(5-metansulfonilmetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, diastereómeros BA y BB (600 mg, 1,7 mmol) en 30 mL de DCM se añade secuencialmente 2,2,2-trifluoroacetamida (390 mg, 3,5 mmol), óxido de magnesio (278 mg, 6,9 mmol), dímero de acetato de rodio (II) (53 mg, 0,1 mmol) y diacetato de yodobenceno (835 mg, 2,6 mmol). La reacción se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de este tiempo, la reacción se recarga con los reactivos usando los equivalentes originales. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se filtra y los sólidos se lavan con DCM. Los filtrados combinados se concentran y el residuo crudo restante se purifica por cromatografía flash en columna de gel de sílice eluyendo con 5-100% de EtOAc/heptano para dar 160 mg de 2-(5-[[metil(oxo)[(trifluoroacetil)imino]-λ⁶-sulfanil]metil]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxilato de metilo, mezcla de diastereómeros BA y BB.

Etapa F: Un recipiente de reacción de microondas de 20 mL se carga con 2-(5-[[metil(oxo)[(trifluoroacetil)imino]-λ⁶-sulfanil]metil]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxilato de metilo, diastereómeros BA y BB (160 mg, 0,4 mmol) y amoníaco 7 N en metanol (8 mL). El recipiente se tapa y se calienta a 85 °C durante 2 días. Después de este tiempo, la reacción se enfría y se concentra. El crudo se purifica por HPLC (5-60% ACN/H₂O, 20 minutos, solventes modificados con TFA) y las fracciones con contenido de producto se concentran para dar 2-(5-[[imino(metil)oxo-λ⁶-sulfanil]metil]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxamida, mezcla de diastereómeros BA y BB.

Etapa G: A una mezcla de 2-(5-[[imino(metil)oxo-λ⁶-sulfanil]metil]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxamida, diastereómeros BA y BB (220 mg, 0,5 mmol) en 25 mL de dioxano se añade piridina (0,77 mL, 9,5 mmol) y anhídrido trifluoroacético (0,67 mL, 4,8 mmol) gota a gota. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos tras lo cual la reacción se concentra hasta sequedad. El residuo restante se trata con MeOH 7 N en amoníaco (50 mL) y la mezcla se concentra. El residuo restante se purifica por HPLC (10-100% de CH₃CN/H₂O durante 20 minutos, 0,1% de TFA) para dar 70 mg de 2-(5-[[imino(metil)oxo-λ⁶-sulfanil]metil]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo. Los diastereómeros BA y BB se resuelven por SFC quiral para obtener 62BA y 62BB.

Etapa H: Se convierte éster metílico de ácido (2-(5-Hidroximetil-piridin-3-il)-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-carboxílico, enantiómero A en 2-(5-[[imino(metil)oxo-λ⁶-

sulfanil]metil]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbonitrilo, mezcla de diastereómeros AA y AB de acuerdo con el procedimiento anterior, Ejemplo 16, etapas B a G. Los diastereómeros AA y AB se resuelven por SFC quiral para obtener 62AA y 62BB.

Tabla 2: Condiciones de separación de SFC quiral

Comp #	Columna	Fase Móvil	Tasa de flujo (mL/min)	Presión (bar)	Temp (°C)
1	ChiralPak IC	32%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA + 0.1% DEA):CO ₂	85	110	40
2	RegisPack	30%(2:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	130	120	35
3	RegisPack	45%(EtOH):CO ₂	125	120	35
4	ChiralPak IC	31%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA + 1% DEA):CO ₂	84	130	40
5	RegisPack	25%(1:1:1MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	75	125	40
6A	LUX Cellulose-3	25%(1:1:1MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	155	120	35
6B	LUX Cellulose-3	25%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	150	120	35
7	LUX Cellulose-1	27%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	85	120	40
8	ChiralPak IC	40% (MeOH):CO ₂	85	120	40
9	LUX Cellulose-1	28%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	145	120	40
10	ChiralPak AD-H	32% (MeOH):CO ₂	90	120	40
11	RegisPack	25% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	110	130	40
12	LUX Cellulose-3	18%(1:1:1MeOH:EtOH:IPA+0.1%DEA):CO ₂	70	120	35
13	LUX Cellulose-1	32%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA+0.1%DEA):CO ₂	85	120	35
14	ChiralPak IA	33%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA+0.1%DEA):CO ₂	110	120	35
15	LUX Cellulose-1	30%((1:1:1MeOH:EtOH:IPA)+0.1%DEA):CO ₂	90	120	35
16	LUX Cellulose-3	40%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	135	120	35
17	LUX Cellulose-3	20%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	140	120	35
18	LUX Cellulose-1	35% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	140	120	35
19	LUX Cellulose-1	35% 3:1:1(MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	35
21	LUX Cellulose-1	25% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	90	130	40
23	LUX Cellulose-1	28% (6:7:7MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	40
24	ChiralPak AD-H	65% (1:1 MeOH:IPA+0.2% isopropilamina):CO ₂	65	100	25
25	LUX Cellulose-1	30%(67%MeOH:33%(1:1EtOH:IPA)+0.1% DEA):CO ₂	65	120	35
26	RegisPack	25% (MeOH):CO ₂	70	120	40
27	LUX Cellulose-2	40% (MeOH):CO ₂	80	120	35
28	ChiralPak IC	16%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	90	120	40
29	RegisPack	15%(11:5:4 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	90	120	40
30	RegisPack	25%(2:1 IPA:MeOH):CO ₂	85	120	40
32	LUX Cellulose-1	30% (4:3:3 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	40
33	LUX Cellulose-3	15%(1:1:1MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	115	120	40
36	LUX Cellulose-3	25%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	120	120	40
43	LUX Cellulose-3	28%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	115	120	40
44	LUX Cellulose-3	20%(85:15 MeOH:IPA):CO ₂	85	130	40
45	LUX Cellulose-1	30%(1:1:1MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	110	140	40
48	LUX Cellulose-3	20% 1:1:1(MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	40
49A	ChiralPak IC	25% 1:1:1(MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	120	120	35
49B	ChiralPak IC	25% 1:1:1(MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	120	120	35
51	LUX Cellulose-1	40%(1:1 MeOH:IPA):CO ₂	120	120	40
52A	RegisPack	25% (6:3:1 IPA:MeOH:EtOH):CO ₂	80	120	40
52B	RegisPack	25% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	40
54	LUX Cellulose-3	20%(2:3:3 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	65	130	40

Comp #	Columna	Fase Móvil	Tasa de flujo (mL/min)	Presión (bar)	Temp (°C)
55	LUX Cellulose-3	25%(2:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	85	120	40
56	Chiracel OD-H	30% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	115	120	35
57	ChiralPak IA	30% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	120	120	35
58	LUX Cellulose-1	22% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	80	120	40
59	ChiralPak AD-H	45% (3:1 ACN:MeOH+ 0.2% Isopropilamina):CO ₂	80	100	25
60A	RegisPack	35% 1:1:1 (MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	145	120	35
60B	RegisPack	30% (1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	140	120	35
61	ChiralPak AD-H	26%(1:1:1 MeOH:EtOH:IPA):CO ₂	90	120	40
62A	RegisPack	45%(MeOH):CO ₂	80	120	40
62B	LUX Cellulose-4	31% (65:35 MeOH:IPA):CO ₂	70	140	40

Tabla 3: Métodos de LC/MS

Método	Fase móvil A	Fase móvil B	Gradiente			Flujo (mL/min.)	Columna
A	0,1% de ácido fórmico en agua	0,1% de ácido fórmico en Acetonitrilo	Tiempo (min)	% de A	% de B	0,5	Thermo Scientific, Aquasil C18, 50 x 2,1 mm, 5 µ
			0	90,0	10,0		
			0,5	90,0	10,0		
			1,5	1,0	99,0		
			2,5	1,0	99,0		
			3,3	90,0	10,0		
			4,0	90,0	10,0		
B	95% de agua 5% de acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico	Acetonitrilo+ 0,05% de ácido fórmico	90% de A a 100% de B en 1,19 minutos, mantenido al 100% de B a 1,70 minutos			0,8	BEH 2,1x50 mm C18, 1,7 µm de diámetro de partícula
C	95% de agua 5% de acetonitrilo + 2,5 mM de bicarbonato de amonio	Acetonitrilo	90% de A a 100% de B en 1,19 minutos mantenido al 100% de B a 1,70 minutos			0,8	BEH 2,1x50 mm C18, 1,7 µm de diámetro de partícula
D	95% de agua 5% de acetonitrilo + 2,5 mM de bicarbonato de amonio	Acetonitrilo	90% de A a 100% de B en 4,45 minutos mantenido al 100% de B a 4,58 minutos			0,8	BEH 2,1x50 mm C18, 1,7 µm de diámetro de partícula
E	95% de agua 5% de acetonitrilo + 0,05% de ácido fórmico	Acetonitrilo+ 0,05% de ácido fórmico	95% de A a 100% de B en 3,65 minutos, mantenido al 100% de B a 4,95 minutos			0,6	HSS T3 2,1x100 mm, 1,8 µm de diámetro de partícula
F	95% de agua 5% de acetonitrilo + 0,05 % de ácido fórmico	Acetonitrilo+ 0,05% de ácido fórmico	100% de A mantenido durante 1,00 minuto, 100% de A a 95% de B en 4,50 minutos mantenido al 100% de B a 4,91 minutos			0,6	HSS T3 2,1x100 mm, 1,8 µm de diámetro de partícula

Tabla 4: Datos de LC/MS

Comp N.º	Masa hallada	Tiempo de retención (Min)	Método de LCMS	Comp N.º	Masa hallada	Tiempo de retención (Min)	Método de LCMS
1A	357,2	0,37	B	33A	412,0	0,58	C
1B	357,2	0,37	B	33B	412,0	0,57	C
2A	322,4	0,61	B	34A	338,0	0,64	C
2B	321,9	0,62	B	34B	338,0	0,61	C
3A	404,0	0,57	C	35A	336,1	0,63	B
3B	404,0	0,56	C	35B	336,0	0,66	B
4A	257,1	1,66	A	36A	352,2	1,23	A
4B	257,2	1,66	A	36B	352,2	1,22	A
5A	354,2	1,23	A	37A	331,0	0,64	B
5B	354,2	1,23	A	37B	331,2	0,64	B
6AA	354,2	0,44	B	38A	380,3	1,31	A
6AB	353,9	0,44	B	38B	380,3	1,31	A
6BA	354,0	0,44	B	39A	336,0	0,68	C
6BB	354,0	0,44	B	39B	336,0	0,68	C
7A	398,0	0,53	B	40A	394,9	0,81	B
7B	397,9	0,53	B	40B	394,9	0,85	B
8A	349,2	1,16	A	41A	386,2	0,74	B
8B	349,2	1,16	A	41B	386,3	0,74	B
9A	325,0	0,76	B	42A	354,0	1,21	D
9B	325,0	0,76	B	42B	354,0	1,19	D
10A	341,4	0,48	B	43A	366,2	1,24	A
10B	340,9	0,47	B	43B	366,2	1,24	A
11A	355,1	0,56	B	44A	346,8	0,69	B
11B	355,1	0,56	B	44B	346,9	0,69	B
12A	398,2	0,53	B	45A	300,8	0,6	B
12B	397,8	0,51	B	45B	300,9	0,6	B
13A	384,3	1,14	A	46A	343,2	0,54	B
13B	384,3	1,14	A	46B	342,9	0,54	B
14A	354,0	0,5	B	47A	356,9	0,58	B
14B	354,0	0,5	B	47B	356,8	0,58	B

Comp N.º	Masa hallada	Tiempo de retención (Min)	Método de LCMS	Comp N.º	Masa hallada	Tiempo de retención (Min)	Método de LCMS
15A	369,6	0,42	B	48A	426,3	0,66	B
15B	369,7	0,42	B	48B	426,0	0,66	B
16A	412,1	1,19	A	49AA	354,9	0,59	B
16B	412,1	1,19	A	49AB	354,9	0,59	B
17A	383,8	0,51	C	49BA	354,9	0,6	B
17B	384,0	0,52	C	49BA	354,9	0,6	B
18A	384,0	0,52	C	50B	339,2	0,59	B
18B	384,0	0,52	C	51A	275,2	0,62	C
19A	370,2	0,5	C	51B	275,2	0,62	C
19B	369,9	0,5	C	52AA	313,1	0,48	C
20A	286,9	0,43	C	52AB	313,1	0,46	C
20B	286,9	0,43	C	52BA	313,1	0,46	C
21A	289,3	0,66	B	52BB	313,1	0,47	C
21B	289,0	0,66	B	53	363,8	0,78	B
22A	307,3	0,65	B	54A	359,9	0,65	B
22B	307,3	0,63	C	54B	359,9	0,65	B
23A	270,9	1,15	A	55A	366,3	1,29	A
23B	271,1	1,16	A	55B	366,3	1,28	A
24A	368,0	0,57	C	56A	319,2	1,2	A
24B	368,0	0,57	C	56B	319,2	1,2	A
25A	372,2	0,49	C	57A	319,2	1,2	A
25B	372,2	0,49	C	57B	319,2	1,2	A
26A	327,2	0,48	B	58A	332,9	0,7	C
26B	327,2	0,47	B	58B	332,9	0,7	C
27A	315,7	2,04	F	59A	270,9	0,62	C
27B	315,5	2,12	F	59B	271,3	0,41	B
28A	339,2	1,32	A	60AA	418,0	1,64	E
28B	339,2	1,32	A	60AB	418,0	1,62	E
29A	342,0	0,48	C	60BA	418,0	1,65	E
29B	342,0	0,48	C	60BB	418,0	1,63	E

Comp N.º	Masa hallada	Tiempo de retención (Min)	Método de LCMS	Comp N.º	Masa hallada	Tiempo de retención (Min)	Método de LCMS
30A	418,0	0,61	C	61A	296,0	0,6	C
30B	417,9	0,61	C	61B	296,0	0,6	C
31A	355,9	0,56	D	62AA	330,1	2,66	F
31B	355,9	0,59	D	62AB	330,1	2,66	F
32A	359,3	1,26	A	62BA	330,1	0,55	B
32B	359,3	1,26	A	62BB	330,1	0,55	B

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Preparación de mitocondria adrenal de cynomolgus

El ensayo de inhibición de la aldosterona sintasa y cortisol sintasa emplea mitocondria de la glándula adrenal de cynomolgus como la fuente de aldosterona sintasa (CYP11B2) y cortisol sintasa (CYP11B1). Las mitocondrias se preparan de glándulas adrenales de mono cynomolgus congeladas de acuerdo con el método A descrito en J. D. McGarry et al. (Biochem. J., 1983, 214, 21-28), con una resuspensión final en el tampón AT descrito en R. Yamaguchi et al. (Cell Death and Differentiation, 2007, 14, 616-624), congelada como alícuotas en nitrógeno líquido y almacenada a -80 °C hasta usar. La actividad de CYP11B2 y CYP11B1 en estas preparaciones se define como la cantidad de enzima que genera 1 pmol de producto en una hora en las condiciones descritas.

Inhibición de la aldosterona sintasa

Los compuestos de la invención se pueden evaluar respecto de la inhibición de la aldosterona sintasa por medio del siguiente ensayo:

Se realizaron ensayos en formato de 96 cavidades en un volumen final de 60 µL/cavidad, con contenido de 100 mM de fosfato de potasio, pH 7,4, 1% (v/v) de DMSO y adicionalmente, 2 µM de corticosterona y 50 unidades de actividad de CYP11B2. Las reacciones se inician por adición de NADPH a 1 mM y se deja proceder durante 90 minutos a 37 °C. Las reacciones se terminan por adición de 60 µL de MeCN con contenido de un estándar interno para espectrometría de masa. Cien microlitros luego se transfirió a una placa de filtro de vidrio y se centrifuga a 570 x g durante 5 minutos y el filtrado se recolecta. El producto de reacción aldosterona se cuantifica por espectrometría de masa. Para determinar el valor blanco del ensayo (0% de actividad), se omite NADPH de algunas reacciones.

La inhibición dependiente de la dosis se cuantifica por inclusión del compuesto a varias concentraciones. La actividad máxima (100%) se define por reacciones con contenido de NADPH, pero sin compuesto. Las actividades en cada concentración se expresan como un porcentaje de la actividad máxima (eje y) y se grafican respecto de la concentración del compuesto (eje x) y la concentración correspondiente al 50% de actividad (IC_{50}) determinada usando el programa de ajuste de curvas XLFit usando un modelo lógico de 4 parámetros.

Inhibición de la síntesis de cortisol

Se llevan a cabo ensayos respecto de la aldosterona sintasa, excepto por el uso de 150 unidades de CYP11B1, 11-desoxicortisol como sustrato y el cortisol se midió como producto

Los compuestos representativos de la presente invención se ensayaron respecto de la actividad en los ensayos anteriores. Los compuestos preferidos tienen una $IC_{50} < 1,000$ nM y, con mayor preferencia, los compuestos tienen una $IC_{50} < 100$ nM en este ensayo. Como ejemplos, los datos de los compuestos representativos de la Tabla 1 se muestran en la Tabla 5. Los datos para los enantiómeros individuales se indican por entradas separadas para los enantiómeros A y B.

Tabla 5: Datos biológicos

Comp N.º	Inhibición de Cyp11B2 IC ₅₀ (nM)	Inhibición de Cyp11B1 IC ₅₀ (nM)		Comp N.º	Inhibición de Cyp11B2 IC ₅₀ (nM)	Inhibición de Cyp11B1 IC ₅₀ (nM)
1A	570	>100000		33A	7400	>30000
1B	33	24000		33B	280	>30000
2A	120	60		34A	9	8500
2B	17	230		34B	100	>30000
3A	140	>30000		35A	8	530
3B	33	5600		35B	33	6200
4A	68	3100		36A	100	>30000
4B	22	2500		36B	14	5800
5A	310	>30000		37A	61	25000
5B	39	22000		37B	12	8000
6AA	26	2200		38A	66	15000
6AB	70	10000		38B	6	700
6BA	190	>30000		39A	11	7300
6BB	1000	>30000		39B	220	>30000
7A	>30,000	>30000		40A	300	>30000
7B	47	19000		40B	70	11000
8A	>30,000	>30000		41A	110	24000
8B	28	13000		41B	8	3900
9A	110	5200		42A	110	18000
9B	10	2200		42B	10	1300
10A	66	3400		43A	25	22000
10B	14	230		43B	460	>30000
11A	180	24000		44A	9	2200
11B	19	4400		44B	81	13000
12A	100	18000		45A	18	210
12B	10	2000		45B	5	280
13A	>1000	>100000		46A	260	7000
13B	95	66000		46B	17	4200
14A	29	12000		47A	110	8500
14B	660	>30000		47B	10	1200
15A	48	15000		48A	51	3100
15B	540	>30000		48B	20	240
16A	24	5200		49AA	90	3200
16B	17	54		49AB	17	1100
17A	840	>30000		49BA	66	2500
17B	67	18000		49BA	15	1100
18A	610	16000		50B	8	3300
18B	41	1100		51A	140	1200
19A	1400	>30000		51B	38	20000
19B	70	24000		52AA	37	4100
20A	110	8200		52AB	37	820
20B	17	6800		52BA	71	16000
21A	5	2600		52BB	42	13000
21B	11	5300		53	35	24000
22A	62	2000		54A	-	23000
22B	11	2300		54B	-	14000
23A	7,5	1400		55A	26	11000
23B	13	2000		55B	240	>30000
24A	18	7000		56A	78	14000
24B	61	25000		56B	24	14000
25A	830	>100000		57A	50	16000
25B	60	15000		57B	59	15000
26A	48	1800		58A	190	23000
26B	14	670		58B	180	3000
27A	17	2800		59A	24	1100
27B	31	5000		59B	4	890

Comp N.º	Inhibición de Cyp11B2 IC ₅₀ (nM)	Inhibición de Cyp11B1 IC ₅₀ (nM)		Comp N.º	Inhibición de Cyp11B2 IC ₅₀ (nM)	Inhibición de Cyp11B1 IC ₅₀ (nM)
28A	2200	>30000		60AA	530	>30000
28B	180	6100		60AB	60	>30000
29A	44	22000		60BA	3200	>30000
29B	520	>30000		60BB	81	>30000
30A	75	22000		61A	52	25000
30B	550	24000		61B	44	22000
31A	52	>30000		62AA	320	>30000
31B	250	>30000		62AB	500	>30000
32A	73	6000		62BA	25	14000
32B	20	350		62BB	53	18000

MÉTODOS DE USO TERAPÉUTICO

De acuerdo con la invención, se proporcionan nuevos métodos de uso de los compuestos de la fórmula (I). Los compuestos revelados en la presente inhiben efectivamente la aldosterona sintasa. La inhibición de aldosterona sintasa es un medio atractivo para prevenir y tratar una variedad de enfermedades o condiciones que se pueden aliviar reduciendo los niveles de aldosterona. Así, los compuestos son de utilidad para el tratamiento de enfermedades y condiciones como se describe en la sección de Antecedentes, incluyendo las siguientes condiciones y enfermedades:

Enfermedad renal diabética incluyendo nefropatía diabética;

Enfermedad renal no diabética incluyendo glomerulosclerosis, glomerulonefritis, nefropatía IGA, síndrome nefrítico y glomerulosclerosis segmentaria focal (FSGS);

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

Hiperplasia adrenal e hiperaldosteronismo primario y secundario.

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

Conforme a ello, un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las formas de realización descritas en la presente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno mediados por aldosterona sintasa, incluyendo nefropatía diabética, glomerulosclerosis, glomerulonefritis, nefropatía IGA, síndrome nefrítico glomerulosclerosis segmentaria focal (FSGS),

hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, síndrome de Cohn, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia cardíaca diastólica, disfunción ventricular izquierda, rigidez ventricular izquierda y fibrosis, anomalías de llenado ventricular izquierdo, rigidez arterial, aterosclerosis y morbilidad cardiovascular asociada con hiperaldosteronismo primario o secundario, hiperplasia adrenal e hiperaldosteronismo primario y secundario.

Para uso terapéutico, los compuestos de la invención se pueden administrar por medio de una composición farmacéutica en cualquier forma de dosis farmacéutica convencional en cualquier forma convencional. Las formas de dosis convencionales incluyen típicamente un portador farmacéuticamente aceptable apropiado para la forma de dosis particular seleccionada. Las vías de administración incluyen, entre otras, la intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasinoval, infusión, sublingual, transdérmica, oral, tópica o inhalación. Los modos de administración preferidos son oral e intravenoso.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar solos o en combinación con adyuvantes que mejoran la estabilidad de los inhibidores, facilitan la administración de composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas formas de realización, proporcionan mayor disolución o dispersión, mayor actividad de inhibición, proporcionan terapia adjunta y similares, incluidos otros ingredientes activos. En una forma de realización, por ejemplo, se pueden administrar múltiples compuestos de la presente invención. Ventajosamente, estas terapias de combinación utilizan dosis bajas de los agentes terapéuticos convencionales, evitando así una posible toxicidad y efectos colaterales adversos incurridos cuando se usan aquellos agentes como monoterapias. Los compuestos de la invención se pueden combinar físicamente con los agentes terapéuticos convencionales u otros adyuvantes en una composición farmacéutica individual. Ventajosamente, los compuestos se pueden administrar luego juntos en una forma de dosis individual. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones de los compuestos contienen al menos aproximadamente el 5%, pero con mayor preferencia, al menos aproximadamente el 20% de un compuesto de la fórmula (I) (p/p) o una de sus combinaciones. El porcentaje óptimo (p/p) de un compuesto de la invención puede variar y están dentro de la competencia del experto en el arte. Alternativamente, los compuestos de la presente invención y los agentes terapéuticos convencionales u otros adyuvantes se pueden administrar por separado (ya sea de forma serial o en paralelo). La dosificación separada permite una mayor flexibilidad en

el régimen posológico.

Como se mencionó con anterioridad, las formas de dosis de los compuestos de esta invención pueden incluir portadores y adyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en el arte y apropiados para la forma de dosis. Estos portadores y adyuvantes incluyen, por ejemplo, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, sustancias tamponantes, agua, sales o electrolitos y sustancias a base de celulosa. Las formas de dosis preferidas incluyen comprimido, cápsula, capsulita, líquido, solución, suspensión, emulsión, tabletas, jarabe, polvo reconstituible, gránulo, supositorio y parche transdérmico. Los métodos para preparar tales formas de dosis son conocidos (ver, por ejemplo, H.C. Ansel y N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5^{ta} ed., Lea y Febiger (1990)). Los requerimientos de niveles de dosis para los compuestos de la presente invención pueden ser seleccionados por los expertos en el arte de métodos y técnicas disponibles apropiadas para un paciente particular. En algunas formas de realización, los niveles de dosis varían de aproximadamente 1-1000 mg/dosis para un paciente de 70 kg. A pesar de que puede ser suficiente una dosis por día, se pueden administrar hasta 5 dosis por día. Para dosis orales, se pueden requerir hasta 2000 mg/día. Como apreciará un experto en el arte, se puede requerir mayores o menores dosis según los factores particulares. Por ejemplo, dosis específicas y regímenes de tratamiento dependerán de factores tales como el perfil de salud general del paciente, la gravedad y el curso del trastorno del paciente o su disposición y el juicio del médico tratante.