



(51) International Patent Classification:

C07D 491/04 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01)

C07D 491/18 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2017/053155

(22) International Filing Date:

25 September 2017 (25.09.2017)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

62/400,150 27 September 2016 (27.09.2016) US

(71) Applicant: MERCK SHARP & DOHME CORP.

[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for US only): SEBHAT, Iyassu, K. [US/US]; 149 Essex Street, Apt. 6W, Jersey City, New Jersey 07302 (US). ARASAPPAN, Ashok [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033 (US). HOYT, Scott, B. [US/US]; 1515 N. Queen Street, #1217, Arlington, Virginia 22209 (US). WILKENING, Robert, R. [US/US]; 11 Salter Place, Maplewood, New Jersey 07040 (US). DEMONG, Duane [US/US]; 33 Avenue Louis Pasteur, Boston, Massachusetts 02115-5727 (US).

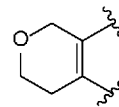
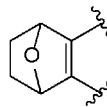
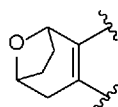
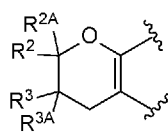
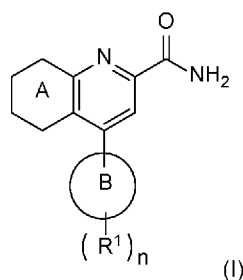
(74) Common Representative: MERCK SHARP & DOHME

CORP.; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,

(54) Title: CHROMANE, ISOCHROMANE AND DIHYDROISOBENZOFURAN DERIVATIVES AS mGluR2-NEGATIVE ALLOSTERIC MODULATORS, COMPOSITIONS, AND THEIR USE



(57) Abstract: The present invention provides certain substituted chromane, isochromane, and dihydroisobenzofuran compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein ring A is a moiety selected from (II), (III), (IV), and (V), and ring B, n, R¹, R², R^{2A}, R³, and R^{3A} are as defined herein. The compounds of the invention are useful as mGluR2 inhibitors, or mGluR2 negative allosteric modulators (NAMs), and may be useful in methods of treating a patient for diseases or disorders in which the mGluR2-NAM receptor is involved, such as Alzheimer's disease, cognitive impairment, mild cognitive impairment, schizophrenia and other mood disorders, pain disorders and sleep disorders, by administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising a compound of the invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, (optionally in combination with one or more additional active ingredients), and a pharmaceutically acceptable carrier, and the use of the compounds and pharmaceutical compositions of the invention in the treatment of such diseases.

HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

- *with international search report (Art. 21(3))*

TÍTULO DE LA INVENCION

DERIVADOS DE CROMANO, ISOCROMANO Y DIHIDROISOBENZOFURANOS COMO MODULADORES ALOSTÉRICOS NEGATIVOS DE mGluR2, COMPOSICIONES Y SU USO

5

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a ciertos derivados de cromano, isocromano y dihidroisobenzofurano, sus sales, composiciones farmacéuticas que los comprenden y su uso en terapia del cuerpo humano. Se ha descubierto que los compuestos de la invención modulan el receptor metabotrópico de glutamato 2 (mGluR2), y por lo tanto se espera que sean útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades mediadas por el receptor mGluR2.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se sabe que los receptores metabotrópicos de glutamato contienen uno o más sitios alostéricos, que pueden alterar la afinidad con la que el glutamato y otros ligandos metabotrópicos de glutamato (mGluR) se unen a los sitios de unión primaria u ortoestéricos. Como el sitio de unión ortoestérico está altamente conservado entre todos los receptores metabotrópicos de glutamato conocidos, la selectividad funcional puede lograrse mejor mediante la interacción alostérica con el receptor.

20

Se ha demostrado que la modulación del receptor metabotrópico de glutamato 2 (mGluR2), que es prevalente en terminales nerviosas presinápticas en la corteza e hipocampo y regula la liberación del neurotransmisor excitatorio principal del cerebro, glutamato, en sinapsis neurales clave, tiene un papel principal en el procesamiento cognitivo. Se cree que las enfermedades y trastornos neurodegenerativos que afectan a la cognición están influidos por la señalización de glutamato. Tales enfermedades y trastornos neurodegenerativos que afectan a la cognición incluyen (pero sin limitación) diversas formas de demencia, incluyendo demencia de tipo Alzheimer (enfermedad de Alzheimer), incluyendo enfermedad de Alzheimer leve, moderada y grave, deterioro cognitivo leve y otras. Tales enfermedades y trastornos pueden dar como resultado, o identificarse por manifestaciones tales como deterioro progresivo de la memoria, pérdida de lenguaje y destrezas visuoespaciales, déficit de comportamiento y otras. Se

25

30

ha demostrado genética y farmacológicamente el potencial de inhibición de mGluR2 para mejorar el rendimiento cognitivo en especies preclínicas (Higgins et al. [2004], *Neuropharmacology* **46**, 907-917). Además, la inhibición de mGluR2/3 con un modulador alostérico negativo muestra efectos precognitivos en primates no humanos (Goeldner et al., [2013], *Neuropharmacology* **64**, 337-346). De forma similar, se espera que la inhibición de mGluR2 con moduladores alostéricos negativos mejore la cognición y revierta la demencia asociada a otros trastornos tales como esquizofrenia (Marek [2010], *Eur J Pharmacol* **639**, 81-90) y deterioro cognitivo leve general, puesto que se ha mostrado que la potenciación de la señalización glutamatergica posterior mejora la cognición clínicamente (Lynch et al. [1997], *Exp Neurol* **145**, 89-92). Por estas razones, se cree que los inhibidores de mGluR2 son útiles en la mejora del rendimiento cognitivo asociado a diversas formas de demencia, incluyendo enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia y otras enfermedades y trastornos. Se han presentado patentes que divulgan inhibidores de mGluR2/3 para estas (y otras) indicaciones (Celanire et al. [2015], *Expert Opin Ther Patents* **25**, 69-90).

Dada la capacidad del mGluR2 presináptico de modular la liberación de glutamato, la inhibición farmacológica de mGluR2 con moduladores alostéricos negativos tiene la capacidad de potenciar la señalización de glutamato para aliviar otros trastornos que implican la señalización de glutamato. Entre estos, están trastornos del ánimo que incluyen trastorno depresivo mayor (TDM), depresión asociada con trastorno bipolar y angustia. La inhibición de mGluR2 y mGluR3 por antagonistas ortostéricos ha demostrado eficacia en modelos de depresión en roedores (Chaki et al. [2004], *Neuropharmacology* **46**, 457-67) así como moduladores alostéricos negativos (Campo et al. [2011], *J Neurogenet* **25**, 152-66). Los antagonistas de mGluR2 y mGluR3 han demostrado eficacia también en modelos de angustia en roedores (Shimazaki et al. [2004], *Eur J Pharmacol* **501**, 121-5; Iijima et al. [2007], *Psychopharmacology (Berl)* **190**, 233-9), lo que ha dado como resultado la presentación de patentes para inhibidores de mGluR2/3 para estas (y otras) indicaciones (Celanire et al. [2015], *Expert Opin Ther Patents* **25**, 69-90).

Se espera que la inhibición de receptores mGluR2 con moduladores alostéricos negativos module también el sueño y el despertar y la coordinación circadiana de los ciclos de sueño y vigilia. La activación de mGluR2 con un modulador alostérico positivo da como resultado un sueño profundo en ratas y clínicamente en voluntarios humanos sanos (Ahnaou et al. [2016],

Neuropharmacology **103**, 290-305) de tal modo que se espera que la inhibición con un modulador alostérico negativo promueva un despertar coincidente con una cognición mejorada. La señalización de glutamato modulada por mGluR del grupo II (mGluR2, mGluR3) está también implicada en la coordinación circadiana de los ciclos de sueño/vigilia de tal modo que puede esperarse que la inhibición de mGluR2 mejore la coordinación de la actividad con los ciclos de luz/oscuridad ambientales. La pérdida genética de mGluR2 y mGluR3, así como la inhibición farmacológica con moduladores alostéricos negativos de estos receptores, da como resultado respuestas potenciadas a señales de sincronización de luz (Pritchett et al. [2015], *PLoS One* **10**, e0125523).

Se espera también que la inhibición de mGluR2 con compuestos moduladores alostéricos negativos module la sensación de dolor y las respuestas al dolor. La señalización con glutamato media tanto la transmisión de la información del dolor como los mecanismos periférico y central de hipersensibilidad al dolor, de tal modo que la modulación de esta señalización mediante la inhibición de mGluR2 tiene el potencial de afectar a la nocicepción así como a la percepción central de memoria del dolor (Chiechio [2016], *Adv Pharmacol* **75**, 63-89).

Ciertas quinolincarboxamidas sustituidas, quinolincarbonitrilos, tetrahidronaftiridinas y otras son conocidas en la técnica como inhibidores de mGluR2 o para otros usos. Véanse, por ejemplo, WO2016/032921, WO2013/066736, la solicitud de patente de EE.UU. n° 2008/0188521, WO2007/038865, WO 1996/13500, cada uno de los cuales divulga compuestos como inhibidores de leucotrienos y la solicitud de patente canadiense n° 2169231, que divulga compuestos como inhibidores de leucotrieno y SRS-A. En la técnica sigue existiendo la necesidad de compuestos novedosos que sean eficaces como moduladores no competitivos de mGluR2 y/o moduladores alostéricos negativos mGluR2 (NAM).

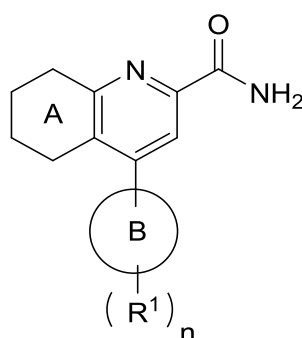
SUMARIO DE LA INVENCION

En una realización, la presente invención se refiere a ciertos derivados novedosos de cromano, isocromano y dihidroisobenzofurano, que se denominan colectivamente o individualmente en la presente memoria como "compuesto o compuestos de la invención". Los compuestos de la invención, descritos a continuación, son moduladores alostéricos negativos no competitivos del receptor metabotrópico de glutamato 2 (NAM de mGluR2), y pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos en que sea útil la inhibición del receptor mGluR2. Tales enfermedades y trastornos incluyen, pero sin limitación, la enfermedad de Alzheimer, el

deterioro cognitivo, la esquizofrenia y otros trastornos del estado de ánimo, trastornos del dolor y trastornos del sueño. En otra realización, la presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y en aún otra realización, al uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención en el tratamiento de tales enfermedades o trastornos. En otras realizaciones, la presente invención se refiere también a una combinación que comprende un compuesto de la invención y uno, dos, tres o más de otros agentes terapéuticos, y al uso de dicha combinación en el tratamiento de enfermedades o trastornos descritos en la presente memoria. Estas y otras realizaciones se describen con detalle en adelante en la presente memoria.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

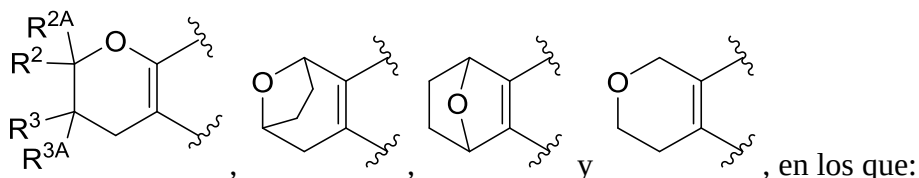
En una realización, los compuestos de la invención tienen la fórmula estructural (I):



(I)

o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, en la que:

el anillo A es un resto seleccionado de:



R^2 se selecciona de H, ciclopropilo, -alquilo (C_1 - C_4), -alquil (C_1 - C_4)-OH, -alquil (C_1 - C_4)-OCH₃, -halogenoalquilo (C_1 - C_4), -alquil (C_1 - C_4)-O-halogenoalquilo (C_1 - C_4), -CH₂-O-halogenoalquilo (C_1 - C_4), -CH(CH₃)-O-halogenoalquilo (C_1 - C_4), -CH₂-NH-halogenoalquilo (C_1 - C_4) y -CH₂-N(CH₃)-halogenoalquilo (C_1 - C_4),

R^{2A} se selecciona de H y metilo;

R^3 se selecciona de H y metilo;

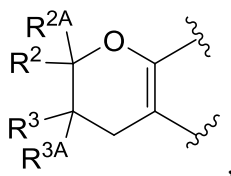
R^{3A} se selecciona de H y metilo;

el anillo B es un resto seleccionado del grupo consistente en fenilo, heteroarilo, cicloalquilo $-(C_5-C_6)$ y cicloalqueno $-(C_5-C_6)$;

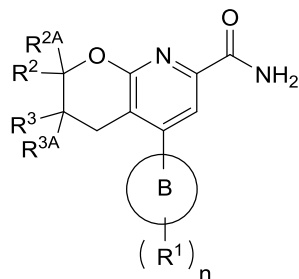
5 n es 0, 1, 2 o 3, con la condición de que el valor de n no supere el número máximo de átomos de hidrógeno sustituibles en el anillo B; y

 cada R^1 (cuando está presente) se selecciona independientemente del grupo consistente en halógeno, -CN, -OH, alquilo $-(C_1-C_6)$, -O--alquilo (C_1-C_6) , -halogenoalquilo (C_1-C_6) , -O--halogenoalquilo (C_1-C_6) , ciclopropilo, ciclobutilo, -NH₂, -NH-alquilo (C_1-C_6) , -N-alquilo $(C_1-$
10 $C_6)_2$, -C(O)O-alquilo (C_1-C_6) y fenilo.

En realizaciones en las que el anillo A es el resto:



la fórmula (I) toma la forma de la Fórmula (IA):



15 (IA),

en la que el anillo B, n, y cada R^1 son como se definen en la Fórmula (I).

En una realización, en la Fórmula (IA):

R^2 se selecciona de H, ciclopropilo, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-OH, -CH₂-OCH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂-O-CH₂F, -CH₂-O-CHF₂, -CH(CH₃)-O-CH₂F, -CH(CH₃)-O-CHF₂, -CH₂-NH-CH₂CF₃ y -CH₂-N(CH₃)-CH₂CF₃;

R^{2A} se selecciona de H y metilo;

R^3 se selecciona de H y metilo;

R^{3A} se selecciona de H y metilo;

y el anillo B, n, y cada R^1 es como se define en la Fórmula I.

En otra realización, en la Fórmula (IA):

R^2 se selecciona de H, ciclopropilo, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OCH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2-O-CH_2F$, $-CH_2-O-CHF_2$, $-CH(CH_3)-O-CH_2F$, $-CH(CH_3)-O-CHF_2$, $-CH_2-NH-CH_2CF_3$ y $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$;

5 R^{2A} se selecciona de H y metilo;

R^3 se selecciona de H y metilo;

R^{3A} es H;

y el anillo B, n, y cada R^1 es como se define en la Fórmula I.

En otra realización, en la Fórmula (IA):

10 R^2 y R^{2A} son ambos metilo;

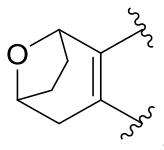
R^3 y R^{3A} son ambos H;

y el anillo B, n, y cada R^1 es como se define en la Fórmula I.

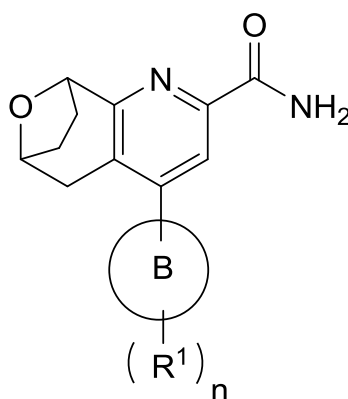
En otra alternativa de la realización inmediatamente anterior,

en realizaciones en las que el anillo A es el resto:

15



la Fórmula (I) toma la forma de la Fórmula (IB):

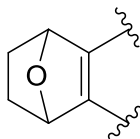


(IB),

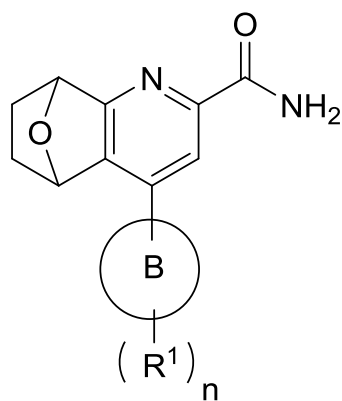
en la que el anillo B, n y cada R^1 son como se definen en la Fórmula (I).

20

En realizaciones en las que el anillo A es el resto:



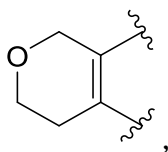
la Fórmula (I) toma la forma de la Fórmula (IC):



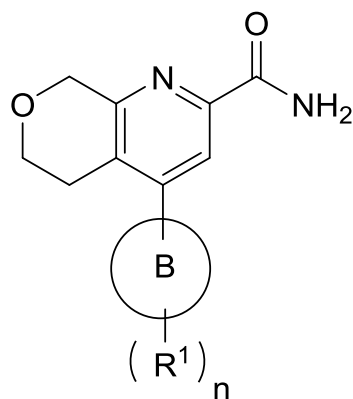
(IC),

5 en la que el anillo B, n y cada R^1 son como se definen en la Fórmula (I).

En realizaciones en las que el anillo A es el resto:



la fórmula (I) toma la forma de la Fórmula (ID):



(ID),

10

en la que el anillo B, n y cada R^1 son como se definen en la Fórmula (I).

Las siguientes formas de realización alternativas de anillo B, n, y R^1 se aplican a cada una de las realizaciones descritas anteriormente.

En una realización, en cada una de las Fórmulas (I), (IA), (IB), (IC) y (ID):

El anillo B es un resto seleccionado del grupo consistente en fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y oxazolilo;

5 n es 0, 1, 2 o 3, con la condición de que el valor de n no supere el número máximo de átomos de hidrógeno sustituibles en el anillo B; y

 cada R¹ (cuando está presente) se selecciona independientemente del grupo consistente en halógeno, -CN, -OH, alquilo -(C₁-C₆), -O--alquilo (C₁-C₆), -halogenoalquilo (C₁-C₆), -O--halogenoalquilo (C₁-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo, -NH₂, -NH-alquilo (C₁-C₆), -N-alquilo (C₁-
10 C₆)₂, -C(O)O-alquilo (C₁-C₆) y fenilo.

En una alternativa de la realización inmediatamente anterior, n es 0, 1 o 2; y

 cada R¹ (cuando está presente) se selecciona independientemente del grupo consistente en fluoro, cloro, -CN, -OH, -alquilo (C₁-C₆), -O-alquilo (C₁-C₆), -halogenoalquilo (C₁-C₆), -O--halogenoalquilo (C₁-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo, -NH₂, -NH-alquilo (C₁-C₆), -N-alquilo (C₁-
15 C₆)₂, -C(O)O-alquilo (C₁-C₆) y fenilo.

En otra realización, en cada una de las Fórmulas (I), (IA), (IB), (IC) y (ID):

el anillo B es un resto seleccionado del grupo consistente en: fenilo, pirazolilo, piridinilo, tienilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y oxazolilo;

n es 0, 1, 2 o 3; y

20 cada R¹ (cuando está presente) se selecciona independientemente del grupo consistente en fluoro, cloro, -CN, -OH, -alquilo (C₁-C₆), -O-alquilo (C₁-C₆), -halogenoalquilo (C₁-C₆), -O--halogenoalquilo (C₁-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo, -NH₂, -NH-alquilo (C₁-C₆), -N-alquilo (C₁-C₆)₂, -C(O)O-alquilo (C₁-C₆) y fenilo.

En una alternativa de la realización inmediatamente anterior, n es 0, 1 o 2.

25 En otra realización, en cada una de las Fórmulas (I), (IA), (IB), (IC) y (ID):

el anillo B es un resto seleccionado del grupo consistente en: fenilo, pirazolilo, piridinilo, tienilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y oxazolilo;

n es 0, 1, 2 o 3; y

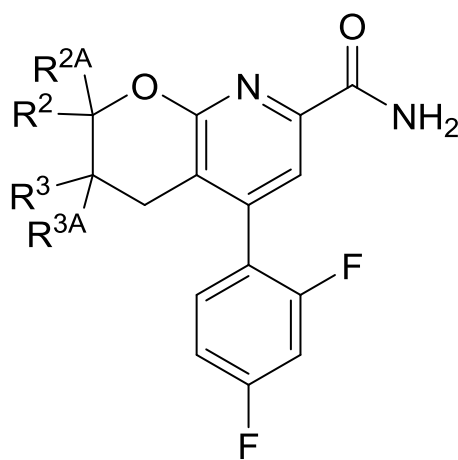
 cada R^R (cuando está presente) se selecciona independientemente del grupo consistente
30 en fluoro, cloro, -CH₃ y -CHCF₂.

En una alternativa de la realización inmediatamente anterior, n es 0, 1 o 2.

Los ejemplos no limitantes de anillo B, n, y R^1 se muestran en la posición correspondiente de cada uno de los ejemplos de compuestos de la invención como se muestra en los ejemplos de preparación y las reivindicaciones adjuntas.

Como se describe en las fórmulas (I), (IA), (IB), (IC), y (ID), y en cada una de las realizaciones alternativas de anillo B, n y R^1 enumeradas en el presente documento, el anillo B puede estar sustituido con 0, 1, 2, o 3 grupos R^1 independientemente seleccionados, con la condición de que el valor de n no supere el número máximo de átomos de hidrógeno sustituibles en el anillo B. Así, en realizaciones en las que el anillo B es fenilo, -cicloalquilo (C_5-C_6), cicloalqueno (C_5-C_6), piridinilo, pirimidinilo o tienilo, n es 0, 1, 2 o 3. En una alternativa de cada una de tales realizaciones, n es 0, 1 o 2. En otra alternativa de cada una de tales realizaciones, n es 0 o 1. Cuando el anillo B es pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo u oxazolilo, n es 0, 1 o 2. En una alternativa de cada una de tales realizaciones, n es 0 o 1. Y cuando el anillo B es tiadiazolilo, n es 0 o 1.

Es otra realización un compuesto de fórmula (IA-1):



(IA-1),

o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, en la que:

R^2 se selecciona de H, ciclopropilo, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OCH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2-O-CH_2F$, $-CH_2-O-CHF_2$, $-CH(CH_3)-O-CH_2F$, $-CH(CH_3)-O-CHF_2$, $-CH_2-NH-CH_2CF_3$ y $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$;

R^{2A} se selecciona de H y CH_3 ;

R^3 se selecciona de H y CH_3 ; y

R^{3A} se selecciona de H y CH_3 .

Es otra realización un compuesto de Fórmula (IA-1), o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, en la que:

5 R^2 se selecciona de H, ciclopropilo, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OCH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2-O-CH_2F$, $-CH_2-O-CHF_2$, $-CH(CH_3)-O-CH_2F$, $-CH(CH_3)-O-CHF_2$, $-CH_2-NH-CH_2CF_3$ y $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$;

R^{2A} se selecciona de H y CH_3 ;

R^3 se selecciona de H y CH_3 ; y

R^{3A} es H.

10 Es otra realización un compuesto de Fórmula (IA-1), o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, en la que:

R^2 se selecciona de H, ciclopropilo, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OCH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2-O-CH_2F$, $-CH_2-O-CHF_2$, $-CH(CH_3)-O-CH_2F$, $-CH(CH_3)-O-CHF_2$, $-CH_2-NH-CH_2CF_3$ y $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$;

15 R^{2A} es H;

R^3 se selecciona de H y CH_3 ; y

R^{3A} es H.

Es otra realización un compuesto de Fórmula (IA-1), o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, en la que:

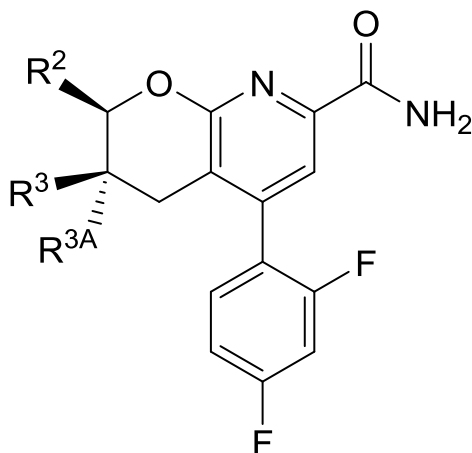
20 R^2 se selecciona de H, ciclopropilo, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OCH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2-O-CH_2F$, $-CH_2-O-CHF_2$, $-CH(CH_3)-O-CH_2F$, $-CH(CH_3)-O-CHF_2$, $-CH_2-NH-CH_2CF_3$ y $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$;

R^{2A} es H;

R^3 es H; y

25 R^{3A} es H.

Es otra realización un compuesto de Fórmula (IA-1a):



(IA-1a),

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

R^2 se selecciona de H, ciclopropilo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CF}_3$;

R^3 es H; y

R^{3A} es CH_3 .

Es otra realización un compuesto de Fórmula (IA-1a), o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, en la que:

R^2 se selecciona de H, ciclopropilo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CF}_3$;

R^3 es CH_3 ; y

R^{3A} es H.

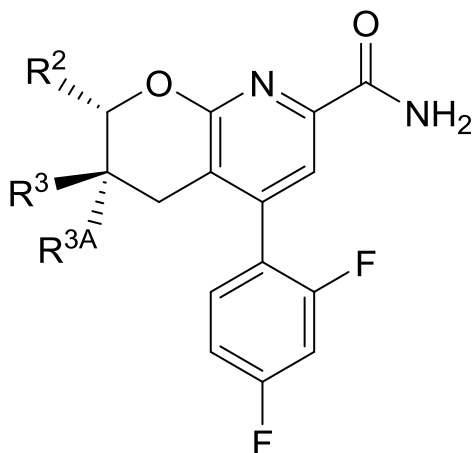
Es otra realización un compuesto de Fórmula (IA-1a), o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, en la que:

R^2 se selecciona de H, ciclopropilo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CF}_3$;

R^3 es H; y

R^{3A} es H.

Es otra realización un compuesto de Fórmula (IA-1b):



(IA-1b),

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

R^2 se selecciona de H, ciclopropilo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CF}_3$;

R^3 es H; y

R^{3A} es CH_3 .

Es otra realización un compuesto de Fórmula (IA-1b), o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, en la que:

R^2 se selecciona de H, ciclopropilo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CF}_3$;

R^3 es CH_3 ; y

R^{3A} es H.

Es otra realización un compuesto de Fórmula (IA-1b), o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, en la que:

R^2 se selecciona de H, ciclopropilo, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{-OH}$, $-\text{CH}_2\text{-OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{-O-CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CF}_3$;

R^3 es H; y

R^{3A} es H.

En una realización, los compuestos de la invención comprenden, colectiva e individualmente, cada uno de los compuestos de ejemplo mostrados en las tablas siguientes, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de cada uno de estos compuestos incluyen las discutidas a continuación.

5 DEFINICIONES

Los términos usados en este documento tienen su significado ordinario y el significado de tales términos es independiente en cada aparición de los mismos. No obstante, y salvo indicación en contrario, las siguientes definiciones se aplican a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Pueden usarse de forma intercambiable denominaciones químicas, las
10 denominaciones comunes y las estructuras químicas para describir la misma estructura. Estas definiciones se aplican independientemente de si un término es usado por sí mismo o en combinación con otros términos, a menos que se indique lo contrario. Por lo tanto, la definición de "alquilo" se aplica a "alquilo" así como a la porción "alquilo" de "hidroxialquilo", "halogenoalquilo", "arilalquilo", "alquilarilo", "alcoxi", etc.

15 Se entenderá que, en las diversas realizaciones de la invención descritas en el presente documento, cualquier variable no definida explícitamente en el contexto de la realización es como se define en la Fórmula (I). Se supone que todas las valencias no rellenadas explícitamente se rellenan con hidrógeno.

"Paciente" significa un ser humano que necesita un tratamiento descrito en el presente
20 documento, determinado por un médico o cualquier otro profesional de la salud o por cualquier otro procedimiento adecuado conocido por los expertos en la técnica. Aunque el sujeto o paciente al que se administran los compuestos y composiciones de la presente invención es generalmente un ser humano, tales sujetos pueden incluir también mamíferos no humanos, incluyendo perros, gatos, ratones, ratas, ganado vacuno, caballos, ovejas, conejos, monos,
25 chimpancés u otros simios o primates para los que se desee el tratamiento de las enfermedades o trastornos anteriormente señalados o el estudio de la actividad biológica de los compuestos en cuestión.

"Composición farmacéutica" (o "composición farmacéuticamente aceptable") significa una composición adecuada para administración a un paciente. Tales composiciones pueden
30 contener el compuesto (o compuestos) de la invención o mezclas de los mismos, o sales, solvatos, profármacos, isómeros o tautómeros de los mismos, solos u opcionalmente junto con

uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. La expresión “composición farmacéutica” también se pretende que abarque tanto las composiciones en bruto como las unidades de dosificación individuales compuestas por más de uno (por ejemplo, dos) agentes farmacéuticamente activos tales como, por ejemplo, un compuesto de la presente invención y un agente adicional seleccionado de las listas de agentes adicionales descritas en el presente documento, junto con cualesquiera excipientes farmacéuticamente inactivos. La composición en bruto y cada unidad de dosificación individual puede contener cantidades fijadas de los "más de un agente farmacéuticamente activo" mencionados anteriormente. La composición en bruto es material que no se ha conformado aún en unidades de dosificación individuales. Una unidad de dosificación ilustrativa es una unidad de dosificación oral tal como comprimidos, píldoras y similares. De forma similar, el procedimiento descrito en la presente memoria para tratar un paciente administrando una composición farmacéutica de la presente invención también se pretende que abarque la administración de la composición en bruto mencionada anteriormente y unidades de dosificación individuales.

"Halógeno" (o "halo") significa flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Se prefieren flúor, cloro y bromo. Son más preferidos flúor y cloro.

"Alquilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado y que comprende de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo inferior" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 4 átomos de carbono. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena de alquilo lineal. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo adecuados incluyen metilo (Me o CH₃), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo y terc-butilo.

"Alquenilo" significa un grupo hidrocarburo alifático que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado y que comprende de 2 a 10 átomos de carbono en la cadena lineal o ramificada. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo, propilo, etenilo o propenilo están unidos a una cadena de alquenilo ramificada. "Alquenilo inferior" significa de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, octenilo y decenilo.

"Heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico que comprende de 5 a 14 átomos de anillo, preferiblemente de 5 a 10 átomos de anillo, en el que uno

o más de los átomos de anillo son elementos distintos al carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre, solos o en combinación. Los heteroarilos preferidos contienen de 5 a 6 átomos de anillo. El "heteroarilo" puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, como se definen en el presente documento. Los prefijos aza, oxa o tia antes de la raíz nominal del heteroarilo significan que está presente como átomo de anillo al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, respectivamente. Un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede estar opcionalmente oxidado formando el N-óxido correspondiente sin salirse de la definición de heteroarilo. "Heteroarilo" también puede incluir un heteroarilo como se define anteriormente condensado con un arilo como se define anteriormente. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen piridilo, pirazinilo, furanilo, tienilo (que puede denominarse como alternativa tiofenilo), pirimidinilo, piridona (incluyendo piridonas N-sustituidas), isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, oxindolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, benzofurazanilo, indolilo, azaindolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, quinolinilo, imidazolilo, tienopiridilo, quinazolinilo, tienopirimidilo, pirrolopiridilo, imidazopiridilo, isoquinolinilo, benzoazaindolilo, 1,2,4-triazinilo, benzotiazolilo y similares. El término "heteroarilo" también denomina restos heteroarilo parcialmente saturados tales como, por ejemplo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahydroquinolilo y similares. El término "heteroarilo monocíclico" denomina las versiones monocíclicas de heteroarilo como se describe anteriormente e incluye grupos heteroarilo monocíclicos de 4 a 7 miembros que comprenden de 1 a 4 heteroátomos de anillo, estando dichos heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de N, O y S y óxidos de los mismos. El punto de unión al resto parental es a cualquier carbono del anillo o heteroátomo del anillo disponible. Los ejemplos no limitantes de restos heteroarilo monocíclicos incluyen piridilo (o piridinilo), pirazinilo, furanilo, tienilo, pirimidinilo, piridazinilo, piridinetilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, furazanilo, pirrolilo, triazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo), imidazolilo y triazinilo (por ejemplo, 1,2,4-triazinilo) y óxidos de los mismos.

"Cicloalquilo" significa un sistema de anillo no aromático monocíclico o policíclico que comprende de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, que pueden ser

iguales o diferentes, como se describen en la presente memoria. Cicloalquilo monocíclico se denomina versiones monocíclicas de los restos cicloalquilo descritos en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de cicloalquilos multicíclicos incluyen [1.1.1]-biciclopentano, 1-decalinilo, norbornilo, adamantilo y similares.

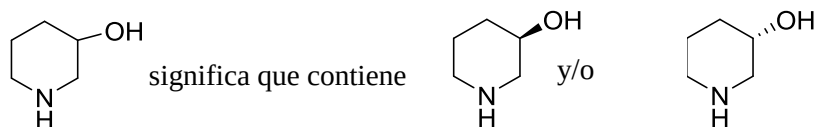
"Cicloalquenilo" significa un sistema de anillo no aromático monocíclico o policíclico que comprende de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 6 átomos de carbono, que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Los anillos de cicloalquenilo preferidos contienen de 5 a 6 átomos de anillo. El término "cicloalquenilo monocíclico" denomina versiones monocíclicas de grupos cicloalquenilo descritos en el presente documento e incluye grupos cicloalquilo monocíclicos no aromáticos de 3 a 7 miembros que contienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Los ejemplos no limitantes incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclohepta-1,3-dienilo y similares. Un ejemplo no limitante de un cicloalquenilo policíclico es norbornilenilo.

Cualquiera de los grupos funcionales anteriores puede estar no sustituido o sustituido como se describe en la presente memoria. El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos del átomo designado están reemplazados por una selección del grupo indicado, a condición de que no se supere la valencia normal del átomo designado en las circunstancias existentes y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Sólo están permitidas las combinaciones de sustituyentes y/o variables si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Por "compuesto estable" o "estructura estable" se pretende un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento con un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

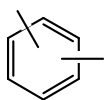
El término "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

Cuando una variable aparece más de una vez en un grupo, por ejemplo, R^6 en $-N(R^6)_2$, o una variable aparece más de una vez en una estructura presentada en la presente memoria, las variables pueden ser iguales o diferentes.

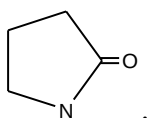
La línea —, como enlace indica generalmente una mezcla de, o cualquiera de, los isómeros posibles, por ejemplo, que contienen estereoquímica (R) y (S). Por ejemplo:



La línea ondulada ~~~~ , tal como se usa en la presente memoria, indica un punto de unión al resto del compuesto. Las líneas dibujadas en los sistemas de anillo tales como, por

ejemplo:  , indican que la línea (enlace) indicada puede estar unida a cualquiera de los átomos de carbono de anillo sustituibles.

"Oxo" significa un átomo de oxígeno que está unido por doble enlace a un carbono del anillo en un cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclenilo o tales otros anillos como se describen en la presente memoria, por ejemplo,



En esta memoria descriptiva, donde hay múltiples átomos de oxígeno y/o azufre en un sistema de anillo, no puede haber oxígeno y/o azufre adyacentes presentes en dicho sistema de anillo.

Como es bien conocido en la técnica, un enlace dibujado desde un átomo particular en el que no está representado ningún resto en el extremo terminal del enlace indica un grupo metilo unido mediante ese enlace al átomo, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo:



En otra realización, los compuestos de la invención, y/o composiciones que los comprenden, están presentes en forma aislada y/o purificada. El término "aislado" o la expresión "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para un compuesto denomina e estado físico de dicho compuesto después de ser aislado a partir de un procedimiento de síntesis (p.ej., de una mezcla de reacción) o una fuente natural o combinaciones de los mismos. Por tanto, el término "purificado", la expresión "en forma purificada" o "en forma aislada y purificada" para

un compuesto denomina el estado físico de dicho compuesto (o un tautómero del mismo, o sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho tautómero) después de obtenido a partir de un procedimiento o procedimientos de purificación descritos en la presente memoria o bien conocidos por el experto en la técnica (por ejemplo, cromatografía, recristalización y similares), con pureza suficiente para ser adecuados para uso *in vivo* o medicinal y/o caracterizables mediante técnicas analíticas estándar descritas en la presente memoria o bien conocidas por el experto en la técnica.

Cuando un grupo funcional de un compuesto se califica “protegido”, esto significa que el grupo está en forma modificada para evitar reacciones secundarias no deseadas en el sitio protegido cuando el compuesto se somete a una reacción. Los grupos protectores adecuados se reconocerán por los expertos en la técnica, así como mediante referencia a libros de texto estándar tales como, por ejemplo, T. W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, Nueva York.

Los expertos en la técnica reconocerán aquellos casos en los que los compuestos de la invención pueden convertirse en profármacos y/o solvatos, otra realización de la presente invención. Se proporciona una discusión de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press. El término “profármaco” significa un compuesto (por ejemplo, un precursor de fármaco) que se transforma *in vivo* facilitando un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede ocurrir por diversos mecanismos (p.ej. por procedimientos metabólicos o químicos), tales como, por ejemplo, a través de hidrólisis en sangre. Se proporciona una discusión sobre el uso de profármacos por T. Higuchi y W. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Uno o más compuestos de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas donde existan. “Solvato” significa una asociación física de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y

covalente, incluido el enlace de hidrógeno. En determinados casos será posible aislar el solvato, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente están incorporadas a la red cristalina del sólido cristalino. “Solvato” abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares.

5 "Hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O.

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de compuesto o composición de la presente invención que desencadenará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se esté buscando por el investigador, veterinario, doctor u otro facultativo o profesional. En las terapias de combinación de la presente
10 invención, una cantidad eficaz puede referirse a cada agente individual o a la combinación en conjunto, en la que la cantidad de todos los agentes administrados es conjuntamente eficaz. En algunas realizaciones, pueden estar presentes individualmente uno o más agentes componentes de la combinación en una cantidad menor que la cantidad necesaria para ser eficaz cuando se administran solos, como se describe adicionalmente a continuación. Una “cantidad
15 terapéuticamente eficaz” puede variar dependiendo, entre otros, del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc. del sujeto para tratar.

El término “tratamiento” o “tratar” significa cualquier administración de un compuesto o composición de la presente invención a un sujeto necesitado de ello, solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, e incluye (1) inhibir o mejorar una patología y/o
20 sintomatología de la enfermedad o trastorno en dicho sujeto, p.ej. animal, persona o paciente u otro sujeto que esté experimentando o exhibiendo la patología o sintomatología de la enfermedad o trastorno. El término “prevención” o “profilaxis” significa cualquier administración de un compuesto o composición de la presente invención a un sujeto necesitado de ello, solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, e incluye (1) inhibir o mejorar una
25 patología y/o sintomatología de la enfermedad o trastorno en dicho sujeto, p.ej. animal, persona o pacientes u otro sujeto antes del inicio o manifestación de la patología o sintomatología de la enfermedad o trastorno. El término “controlar” incluye prevenir, tratar, erradicar, mejorar o reducir de otro modo la gravedad de la enfermedad o trastorno o síntoma o síntomas de los mismos.

30 Los compuestos y composiciones de la presente invención, solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención

de las enfermedades o trastornos mencionados, o uno o más síntomas de los mismos, estando también contemplados dichos tratamientos y prevención como realizaciones adicionales de la presente invención.

Los expertos en la técnica reconocerán aquellos casos en los que los compuestos de la invención puedan formar sales. En tales casos, otra realización proporciona sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. El término “sal(es)”, tal como se emplea en la presente memoria, denota cualquiera de los siguientes: sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto de la invención contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación, una piridina o imidazol, y un resto ácido, tal como, pero sin limitación, un ácido carboxílico, pueden formarse iones bipolares (“sales internas”) y están incluidas dentro del término “sal(es)” tal como se usan en la presente memoria. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son potencialmente útiles otras sales. Se pueden formar sales de los compuestos de la invención mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la invención con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido por liofilización.

Las sales de adición de ácido ejemplares que pueden ser útiles incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Adicionalmente, los ácidos que, en general, se consideran adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos básicos se discuten, por ejemplo, por P. Stahl *et al*, Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*. (2002) Zúrich: Wiley-VCH; S. Berge *et al*, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al*, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, Nueva York; y *ie The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio

de Internet). Estas divulgaciones se incorporan a la presente memoria por referencia a las mismas.

Los ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales como bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilaminas, terc-butilaminas y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferiores (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Todas dichas sales ácidas y sales básicas se pretende que sean sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales ácidas y básicas se consideran como alternativas potencialmente útiles a las formas libres de los compuestos correspondientes para fines de la invención.

Otra realización que puede ser útil incluye ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Tales ésteres pueden incluir los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos por esterificación de los grupos hidroxilo, en los que el resto no carbonilo de la porción de ácido carboxílico del grupo éster se selecciona de alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo acetilo, n-propilo, terc-butilo o n-butilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono-, di- o trifosfato. Los ésteres de fosfato pueden estar esterificados adicionalmente, por ejemplo, por un alcohol C₁₋₂₀ o un derivado reactivo del mismo, o por un 2,3-diacil (C₆₋₂₄)glicerol.

Los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales (asimétricos). La presente invención engloba todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula I. Los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de Fórmula I pueden tener todos independientemente entre sí configuración (R) o configuración (S). Como se ha señalado

anteriormente, cuando los enlaces a un carbono quiral se representan como líneas rectas en las fórmulas estructurales de la invención, o cuando se enumera un nombre de compuesto sin una denominación quiral (*R*) o (*S*) para un carbono quiral, se entiende que tanto las configuraciones (*R*) como (*S*) de cada uno de tales átomos de carbono quirales, y por lo tanto, cada enantiómero o diastereómero y mezclas de los mismos, están abarcados dentro de la fórmula o por el nombre.

Cuando son posibles varios estereoisómeros de los compuestos de la invención, otra realización proporciona mezclas diastereoméricas y enantiómeros individuales de los compuestos de la invención. Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias fisicoquímicas por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como por ejemplo cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Los enantiómeros también se pueden separar mediante la utilización de una columna de HPLC quiral.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los compuestos de la invención (incluidos los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos, así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluidas formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotámeras, atropisómeros y formas diastereoméricas, se contemplan como realizaciones dentro del alcance de esta invención. (Por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, tanto las formas *cis* como las *trans*, así como las mezclas, se abarcan dentro del alcance de la invención. También, por ejemplo, todas las formas de ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención).

Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente exentos de otros isómeros, o pueden estar en mezcla, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración *S* o *R* tal como se define por la *IUPAC 1974 Recommendations*. El uso de los términos “sal”, “solvato”, “éster”,

“profármaco” y similares se pretende que se aplique igualmente a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

Otra realización que puede ser útil incluye compuestos de la invención marcados isotópicamente. Tales compuestos son idénticos a los enumerados en la presente memoria, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente.

En los compuestos de la invención, los átomos pueden exhibir sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar enriquecidos artificialmente en un isótopo particular que tenga el mismo número atómico pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico predominantemente encontrado en la naturaleza. La presente invención se pretende que incluya todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante encontrado en la naturaleza. El enriquecimiento con deuterio puede procurar determinadas ventajas terapéuticas, tales como aumento de la semivida *in vivo* o la reducción de las necesidades de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos isotópicamente enriquecidos de la invención pueden prepararse sin experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos de la presente memoria usando reactivos y/o intermedios apropiados isotópicamente enriquecidos.

Las formas polimórficas de los compuestos de la invención y de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos de la invención, se pretende que estén incluidas en la presente invención.

COMPOSICIONES Y ADMINISTRACIÓN

Otra realización proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o un estereoisómero del mismo, o una

sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una dosificación representativa es de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal/día del compuesto de la invención. Una dosificación preferida es de aproximadamente 5 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

La expresión "composición farmacéutica" también se pretende que abarque tanto la composición en bruto como las unidades de dosificación individuales que comprenden más de uno (*por ejemplo*, dos) agentes farmacéuticamente activos tales como, por ejemplo, un 10 compuesto de la presente invención y un agente terapéutico adicional seleccionado de las listas de agentes adicionales descritas más adelante en la presente memoria junto con cualesquiera excipientes farmacéuticamente inactivos. La composición en bruto y cada unidad de dosificación individual puede contener cantidades fijadas de los "más de un agente farmacéuticamente activo" mencionados anteriormente. La composición en bruto es material que no se ha conformado aún 15 en unidades de dosificación individuales. Una unidad de dosificación ilustrativa es una unidad de dosificación oral tal como comprimidos, píldoras y similares. De forma similar, el procedimiento descrito en la presente memoria para tratar un paciente administrando una composición farmacéutica de la presente invención también se pretende que abarque la administración de la composición en bruto mencionada anteriormente y unidades de dosificación individuales.

20 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por esta invención, los vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar compuestos de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Los vehículos sólidos adecuados son 25 conocidos en la técnica, *por ejemplo*, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Pueden usarse comprimidos, polvos, sellos y cápsulas como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral. Pueden encontrarse ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y procedimientos de fabricación para diversas composiciones en A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a edición, (1990), 30 Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania.

Las preparaciones en forma líquida incluyen, por ejemplo, soluciones, suspensiones y emulsiones. Los ejemplos de materiales útiles para formar tales preparaciones en forma líquida incluyen agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral, o edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones de forma líquida también pueden incluir soluciones o suspensiones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, *por ejemplo*, nitrógeno.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para cualquiera de administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también se pueden suministrar por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden adoptar la forma de soluciones líquidas, cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo matriz o depósito como son convencionales en la técnica para este fin.

Los compuestos de esta invención también se pueden suministrar por vía subcutánea.

Preferiblemente el compuesto se administra por vía oral.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaños adecuados que contienen cantidades apropiadas del componente activo, *p. ej.* una cantidad eficaz para conseguir el objetivo deseado.

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación se puede variar o ajustar de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg por kg. La dosificación real empleada puede variar dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la afección tratada. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular está dentro de la experiencia de la técnica. Por comodidad, se puede dividir la dosificación diaria total y administrarla en partes durante el día si se desea.

Las composiciones de la invención pueden comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales, como se discute con más detalle a continuación. Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona composiciones que comprenden: (I) un

compuesto de la invención, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero; (ii) uno o más agentes terapéuticos adicionales, que no son compuestos de la invención y (iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable, en las que las cantidades en la composición son conjuntamente eficaces para tratar una de las enfermedades o afecciones discutidas en la presente memoria.

USOS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Otra realización proporciona un procedimiento de tratamiento de un paciente (por ejemplo, un paciente humano o un animal de investigación) para enfermedades o trastornos en los que está implicado el receptor mGluR2. Estos procedimientos comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o composición que comprende un compuesto de la invención (o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero), a un paciente que lo necesite, para tratar una enfermedad o trastorno en el que está implicado el receptor mGluR2.

Otra realización proporciona el uso de un compuesto de la invención para tratar una enfermedad o trastorno en el que está implicado el receptor mGluR2, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente con necesidad de ello. Otra realización proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento que trata una enfermedad o trastorno en el que está implicado el receptor mGluR2, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente necesitado de ello. Los ejemplos de tales enfermedades y trastornos se describen en la presente memoria.

En una realización, los compuestos de la invención útiles en dichos procedimientos o dichos usos comprenden un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (IA-1), (IA-1a), (IA-1b), (IB), (IC) y (ID) como se describen anteriormente, o de acuerdo con cualquiera de las diversas realizaciones descritas en la presente memoria, o un estereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, o una composición farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otra realización, los compuestos de la invención útiles en dichos procedimientos o dichos usos comprenden el compuesto del ejemplo 2-5, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto de la

invención útil en dichos procedimientos o dichos usos comprende el compuesto del ejemplo 2-3A o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención útil en dichos procedimientos o dichos usos comprende el compuesto del ejemplo 2-3B o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención útil en dichos procedimientos o dichos usos comprende el compuesto del ejemplo 3-1A o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención útil en dichos procedimientos o dichos usos comprende el compuesto del ejemplo 3-1B o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención útil en dichos procedimientos o dichos usos comprende el compuesto del ejemplo 3-7A o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención útil en dichos procedimientos o dichos usos comprende el compuesto del ejemplo 3-7B o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno neurodegenerativo que afecta a la cognición, comprendiendo dicho procedimiento administrar un compuesto de la invención, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto necesitado de ello. Tales enfermedades o trastornos que afectan a la cognición incluyen, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, cognición asociada a la enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, trastornos del ánimo que incluyen depresión y ansiedad, trastornos gastrointestinales, trastornos del dolor y trastornos del sueño, y otros como se describen en la presente memoria.

Ejemplos adicionales de trastornos del dolor incluyen dolor agudo, dolor inflamatorio y dolor neuropático. El dolor neuropático incluye, pero no se limita a, neuralgia postherpética, lesión nerviosa, las "dinias", por ejemplo, vulvodinia, dolor del miembro fantasma, avulsiones radicales, neuropatía diabética dolorosa, mononeuropatía traumática dolorosa y polineuropatía dolorosa. Los ejemplos adicionales de trastornos del dolor incluyen síndromes de dolor central

(causados potencialmente por virtualmente cualquier lesión a cualquier nivel del sistema nervioso); síndromes del dolor postquirúrgico (por ejemplo, síndrome de posmastectomía, síndrome de postoracotomía, dolor de muñones); dolor óseo y de articulaciones (osteoartritis); dolor de movimiento repetitivo; dolor dental; dolor del cáncer; dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia); dolor perioperativo (cirugía general, ginecológica), dolor crónico, dismenorrea, así como dolor asociado con angina de pecho, y dolor inflamatorio de orígenes variados (por ejemplo osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, tenosinovitis y gota), cefalea; migraña y cefalea en racimo; hiperalgesia primaria; hiperalgesia secundaria; alodinia primaria; alodinia secundaria; u otro dolor provocado por sensibilización central.

Los ejemplos adicionales de trastornos cognitivos incluyen deterioro cognitivo leve. Otras afecciones que se pueden tratar mediante los compuestos y composiciones de la invención incluyen enfermedad de Parkinson, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, incontinencia urinaria, glaucoma, trisomía 21 (síndrome de Down), angiopatía cerebral amiloide, demencia degenerativa, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo Dutch (HCHWA-D), enfermedad de Creutzfeld-Jakob, trastornos de priones, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, traumatismo craneal, apoplejía, pancreatitis, miositis con cuerpos de inclusión, otras amiloidosis periféricas, diabetes, autismo y aterosclerosis.

En realizaciones preferidas, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, esquizofrenia, trastornos del dolor y trastornos del sueño. Por ejemplo, los compuestos pueden ser útiles para la prevención de demencia del tipo de Alzheimer, así como para el tratamiento de demencia de fase temprana, demencia de fase intermedia o demencia de fase tardía del tipo de Alzheimer.

Las afecciones o los trastornos de esquizofrenia potenciales para los que pueden ser útiles los compuestos de la invención incluyen una o más de las afecciones o enfermedades siguientes: esquizofrenia o psicosis, incluidos esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general y psicosis-trastorno psicótico inducido por sustancias o inducido por fármacos (fenciclidina, ketanina y otros anestésicos disociativos, anfetamina y otros psicoestimulantes y cocaína), psicosis asociada con trastornos afectivos, psicosis reactiva breve,

psicosis esquizoafectiva, trastornos del "espectro de esquizofrenia" tales como trastornos de personalidad esquizoides o esquizotípicos, o enfermedad asociada con psicosis (tales como depresión grave, trastorno maníaco depresivo (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés postraumático), incluidos los síntomas tanto positivos como negativos de esquizofrenia y otras psicosis; trastornos cognitivos incluida demencia (asociada con enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia multiinfarto, traumatismo, problemas vasculares o apoplejía, enfermedad por VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas generales o drogadicción); delirios, trastornos amnésicos o declive cognitivo asociado con la edad.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento tratar esquizofrenia o psicosis que comprende administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto (o composición que proporciona un compuesto) de la invención, o un estereoisómero de mismo.

Las afecciones o trastornos del sueño potenciales para los que pueden ser útiles los compuestos de la invención incluyen potenciar la calidad del sueño, mejorar la calidad del sueño, aumentar el mantenimiento del sueño; incrementar el valor que se calcula a partir del tiempo que un sujeto duerme dividido por el tiempo en que un sujeto intenta dormir; disminuir la latencia o aparición del sueño (el tiempo que lleva quedarse dormido); disminuir las dificultades en quedarse dormido; aumentar la continuidad del sueño; disminuir el número de despertares durante el sueño; disminuir los despertares nocturnos; disminuir el tiempo gastado despierto tras la aparición inicial de sueño; aumentar la cantidad total del sueño; reducir la fragmentación del sueño; alterar el ritmo, la frecuencia o la duración de los episodios de sueño REM; alterar el ritmo, la frecuencia o la duración de episodios de sueño de onda lenta (es decir, fases 3 o 4); aumentar la cantidad y porcentaje de sueño de fase 2; promover el sueño de onda lenta; potenciar la actividad delta EEG durante el sueño; aumentar la alerta durante el día; reducir la somnolencia durante el día; tratar o reducir el adormecimiento excesivo durante el día; insomnio; hipersomnio; narcolepsia; sueño interrumpido; apnea del sueño; desvelo; mioclono nocturno; interrupciones del sueño REM; desfase horario; alteraciones del sueño de trabajadores por turnos; disomnias; terror nocturno; insomnios asociados con depresión, trastornos emocionales/del estado de ánimo, así como sonambulismo y eneuresis, así como trastornos del sueño que acompañan al envejecimiento; síndrome del atardecer de Alzheimer; afecciones

relacionadas con la sucesión de ritmos circadianos, así como trastornos físicos y mentales asociados con viajes a través de zonas horarias y con programas de trabajo de turno rotatorio, afecciones debidas a fármacos que causan reducciones en el sueño REM como un efecto secundario; síndromes que se manifiestan mediante sueño no restaurador y daño muscular o apnea del sueño que están asociados con alteraciones respiratorias durante el sueño y afecciones resultantes de una calidad del sueño disminuida.

Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar o prevenir discinesias. Además, los compuestos de la invención pueden usarse para disminuir la tolerancia y/o la dependencia del tratamiento del dolor con opioides, y para el tratamiento del síndrome de abstinencia de, por ejemplo, alcohol, opioides y cocaína.

El sujeto o paciente al que se administran los compuestos de la presente invención es generalmente un ser humano, hombre o mujer, en el que se desea la inhibición del receptor mGluR2, pero también puede abarcar otros mamíferos tales como los detallados anteriormente, incluyendo perros, gatos, ratones, ratas, ganado vacuno, caballos, ovejas, conejos, monos, chimpancés u otros simios o primates, para los cuales se desea el tratamiento de los trastornos antes señalados o el estudio de mGluR2.

Otra realización proporciona un medicamento o composición farmacéutica para la modulación alostérica negativa de un receptor mGluR2 y/o para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o trastornos detallados anteriormente en un paciente (preferiblemente un ser humano) que necesita dicho tratamiento, que comprende un compuesto (o composición que comprende un compuesto) de la invención, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otra realización proporciona un procedimiento para la fabricación de un medicamento o una composición farmacéutica para la modulación alostérica negativa de un receptor mGluR2, y/o para tratar una o más enfermedades o afecciones detalladas anteriormente, que comprende combinar un compuesto (o composición que comprende un compuesto) de la invención, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos y composiciones de la invención pueden usarse en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de la invención tienen utilidad, cuando se desea la combinación de los fármacos, por ejemplo, cuando la combinación es más segura o más eficaz que cualquier fármaco solo. Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos que tratan, previenen, controlan, mejoran o reducen el riesgo de efectos secundarios o toxicidad de los compuestos de la invención. Tales otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente usada para ello, simultánea o secuencialmente con los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más de otros ingredientes activos, además de los compuestos de la presente invención. Las combinaciones pueden administrarse opcionalmente como parte de un producto de combinación de una forma de dosificación unitaria, o como un kit o protocolo de tratamiento en el que uno o más fármacos adicionales se administran en formas de dosificación separadas como parte de un régimen de tratamiento. En una realización, los compuestos de la invención útiles en dichas combinaciones comprenden un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (IA-1), (IA-1a), (IA-1b), (IB), (IC) y (ID) como se describe en la presente memoria, o de acuerdo con cualquiera de las diversas realizaciones descritas en la presente memoria, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, los compuestos de la invención útiles en dichas combinaciones comprenden los compuestos de los ejemplos, por ejemplo, como se exponen como compuestos de ejemplo de la invención. En otra realización, los compuestos de la invención útiles en dichas combinaciones comprenden el compuesto del ejemplo 2-5 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención útil en dichas combinaciones comprende el compuesto del ejemplo 2-3A o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención útil en dichas combinaciones comprende el compuesto del ejemplo 2-3B o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto de la

invención útil en dichas combinaciones comprende el compuesto del ejemplo 3-1A o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención útil en dichas combinaciones comprende el compuesto del ejemplo 3-1B o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención útil en dichas combinaciones comprende el compuesto del ejemplo 3-7A o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el compuesto de la invención útil en dichas combinaciones comprende el compuesto del ejemplo 3-7BA o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, puede emplearse un compuesto o composición de la invención en combinación con inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como donepezilo y rivastigmina, antagonistas de NMDA tal como memantina, moduladores del receptor muscarínico, moduladores del receptor AMPA, moduladores del receptor mGluR3, moduladores del receptor alfa-7 y alfa-4-beta-2, moduladores del receptor 5-HT6 y 5-HT4, moduladores de fosfodiesterasas (PDE), antagonistas del receptor alfa 2c, histona desacetilasas y terapias antioxidantes.

En otra realización, se puede emplear un compuesto o composición de la invención en combinación con terapias que pueden alterar o modificar el curso de la progresión de la enfermedad, incluyendo terapias moduladoras de beta-amiloide tales como inhibidores de BACE, anticuerpos de BACE, moduladores de gamma secretasa, moduladores de tau y/o fósforo-tau y terapias biológicas que modulan placas asociadas con trastornos neurológicos incluyendo anticuerpos, ARNi, miARN y terapias celulares. Los inhibidores de BACE adecuados incluyen pero no se limitan a verubecestat (Merck & Co., Inc.), AZD2392 (Eli Lilly & Co./Astra Zeneca), CTS-21166 (CoMentis), E2609 (Biogen Idec, Inc./Esai Co., Ltd.) y BAN2401 (Biogen Idec, Inc./Esai Co., Ltd.).

En otra realización, puede emplearse un compuesto o composición de la invención en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor de descarboxilasa extracerebral selectivo tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperideno (opcionalmente como su sal clorhidrato o lactato) y clorhidrato de trihexifenidilo (benzohexol), inhibidores de COMT tal

como entacapona, inhibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas de receptor de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas de receptor de NMDA, antagonistas de receptor de serotonina y agonistas de receptor de dopamina tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida o pramipexol. Se apreciará que el agonista de dopamina puede encontrarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida.

Los ejemplos adicionales de combinaciones de los compuestos incluyen combinaciones con agentes para el tratamiento del dolor, por ejemplo agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aspirina, diclofenaco, duflunisal, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindaco y tolmetina; inhibidores de COX-2, tales como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, 406381 y 644784; agonistas de CB-2, tales como 842166 y SAB378; antagonistas de VR-1, tales como AMG517, 705498, 782443, PAC20030, V114380 y A425619; antagonistas del receptor B1 de bradicinina, tales como SSR240612 y NVPSAA164; bloqueantes y antagonistas de canales de calcio, tales como VX409 y SPI860; inhibidores de óxido nítrico sintasa (NOS) (incluidos inhibidores de iNOS y nNOS), tales como SD6010 y 274150; antagonistas de sitios de glicina, incluida la lacosamida; agonistas nicotínicos neuronales, tales como ABT 894; antagonistas de NMDA, tales como AZD4282; abridores de canales de potasio; agonistas del receptor AMPA/kainato; bloqueantes de canales de calcio, tales como ziconotida y NMED160; moduladores de E/S del receptor de GABA-A (por ejemplo, un agonista del receptor de GABA-A); inhibidores de metaloproteasa de matriz (MMP); agentes trombolíticos; analgésicos opioides tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxiconona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno; factor inhibidor de neutrófilos (NIF); pramipexol, ropinirol; anticolinérgicos; amantadina; inhibidores de monoamina oxidasa B15 ("MAO-B"); agonistas o antagonistas de receptor de 5HT; antagonistas de mGlu5, tales como AZD9272; agonistas alfa, tales como AGNXX/YY; agonistas nicotínicos neuronales, tales como ABT894; agonistas o antagonistas de receptores de NMDA, tales como AZD4282; antagonistas de NK1; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ("ISRS") y/o inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y norepinefrina ("ISRSN"), tales como duloxetina;

fármacos antidepresivos tricíclicos, moduladores de norepinefrina; litio, valproato; gabapentina; pregabalina; rizatriptán; zolmitriptán; naratriptán y sumatriptán.

En otra realización, los compuestos y composiciones de la invención pueden administrarse en combinación con compuestos útiles para el tratamiento de esquizofrenia o potenciar la calidad del sueño y prevenir y tratar trastornos del sueño y alteraciones del sueño incluidos, por ejemplo, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes antiansiedad, antihistamínicos, benzodiazepinas, barbituratos, ciclopirrolonas, antagonistas de orexina (tales como suvorexant), agonistas de orexina, antagonistas de alfa-1, agonistas de GABA, antagonistas de 5HT-2 incluidos antagonistas de 5HT-2A y antagonistas de 5HT-2A/2C, antagonistas de histamina incluidos antagonistas de histamina H3, agonistas inversos de histamina H3, imidazopiridinas, tranquilizantes menores, agonistas y antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, agonistas y antagonistas de procinetina, pirazolopirimidinas, antagonistas de canales de calcio de tipo T, triazolopiridinas y similares; o el compuesto de la presente invención puede administrarse junto con el uso de procedimientos físicos tales como fototerapia o estimulación eléctrica.

Cuando se administra una terapia de combinación de la invención a un paciente necesitado de tal administración, los agentes terapéuticos en la combinación, o una composición o composiciones farmacéuticas que comprenden los agentes terapéuticos, pueden administrarse en cualquier orden tal como, por ejemplo, secuencialmente, concurrentemente, conjuntamente, simultáneamente y similares.

En una realización, el compuesto de la invención se administra durante un tiempo en el que el agente o agentes terapéuticos adicionales ejercen su efecto profiláctico o terapéutico, o viceversa.

En una realización, el compuesto de la invención y el agente o agentes terapéuticos adicionales están presentes en la misma composición, que es adecuada para la administración oral.

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención y el agente o agentes terapéuticos adicionales pueden actuar de forma aditiva o sinérgica. Una combinación sinérgica puede permitir el uso de dosificaciones más bajas de uno o más agentes y/o una administración menos frecuente de uno o más agentes de una terapia de combinación. Una dosificación menor o una

administración menos frecuente de uno o más agentes pueden rebajar la toxicidad de la terapia sin reducir la eficacia de la terapia.

Las dosis y el régimen de dosificación del agente o agentes terapéuticos adicionales usados en las terapias de combinación de la presente invención para el tratamiento o la
5 prevención de una enfermedad o trastorno pueden determinarse por el médico asistente, teniendo en cuenta las dosis y el régimen de dosificación aprobados en el prospecto, la edad, el sexo y la salud general del paciente; y el tipo y gravedad de la infección vírica o enfermedad o trastorno relacionado.

Otra realización proporciona un kit que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz
10 del compuesto (o una composición que comprende un compuesto) de la invención, o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, opcionalmente junto con al menos un agente terapéutico adicional detallado anteriormente, y un vehículo, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Cuando se administra una terapia de combinación de la invención a un paciente
15 necesitado de tal administración, los agentes terapéuticos en la combinación, o una composición o composiciones farmacéuticas que comprenden los agentes terapéuticos, pueden administrarse en cualquier orden tal como, por ejemplo, secuencialmente, concurrentemente, conjuntamente, simultáneamente y similares.

En una realización, el compuesto de la invención se administra durante un tiempo en el
20 que el agente o agentes terapéuticos adicionales ejercen su efecto profiláctico o terapéutico, o *viceversa*.

En otra realización, el compuesto de la invención y el agente o agentes terapéuticos adicionales se administran en las dosis comúnmente empleadas cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar el trastorno.

25 En otra realización, el compuesto de la invención y el agente o agentes terapéuticos adicionales se administran en dosis inferiores a las dosis comúnmente empleadas cuando tales agentes se usan como monoterapia para tratar el trastorno.

En una realización, el compuesto de la invención y el agente o agentes terapéuticos adicionales están presentes en la misma composición, que es adecuada para la administración
30 oral.

EJEMPLOS PREPARATIVOS

En general, los compuestos de la invención pueden producirse mediante una diversidad de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica y por procedimientos conocidos análogos a los mismos. La invención divulgada en la presente memoria se ejemplifica mediante las siguientes preparaciones y ejemplos que no debe interpretarse que limiten el alcance de la divulgación. Serán evidentes rutas mecanísticas y estructuras análogas alternativas para los expertos en la técnica. El facultativo no está limitado a estos procedimientos.

Un experto en la técnica reconocerá que una ruta se optimizará dependiendo de la elección de los sustituyentes adjuntos. Adicionalmente, un experto en la técnica reconocerá que en algunos casos el orden de las etapas pasos tiene que controlarse para evitar la incompatibilidad del grupo funcional.

Los compuestos preparados pueden analizarse en cuanto a su composición y pureza, así como caracterizarse por técnicas analíticas estándar tales como, por ejemplo, análisis elemental, RMN, espectroscopia de masas y espectros IR.

Un experto en la técnica reconocerá que los reactivos y disolventes realmente usados pueden seleccionarse de varios reactivos y disolventes bien conocidos en la técnica por ser equivalentes efectivos. Por tanto, cuando se menciona un disolvente o reactivo específico, se pretende que sea un ejemplo ilustrativo de las condiciones deseables para ese esquema de reacción particular o para la preparación descrita a continuación.

Cuando se presentan los datos de RMN, se obtuvieron los espectros de ^1H en Varian 400, AVANCE III 400 o Varian AS500, y los desplazamientos químicos se reseñan como ppm con el número de protones y las multiplicidades indicadas entre paréntesis. Cuando se presentan los datos de LC/MS, los análisis se realizaron usando una Waters Acquity UPLC (columna BEH C18, 1,0 x 50 mm, 1,7 μm , UV 254 nm, 2 min gradiente de 10-99 % de MeCN/agua + 0,05 % de TFA, ESI positiva) o una serie Agilent 1200 o Shimadzu 20AB (con una columna Xtimate C18, 2,1 x 30 mm, 3 μm , UV 220 o 254 nm, 1,5 ml/ 4 l de TFA en agua (disolvente A) y 0,75 ml/4 l de TFA en acetonitrilo (disolvente B), usando el gradiente de elución del 10-80 % (disolvente B) durante 0,9 minutos y manteniéndose al 80 % durante 0,6 minutos a un caudal de 1,2 ml/min, ESI positiva).

Las separaciones preparativas de HPLC quiral se llevaron a cabo generalmente usando cromatografía de fluido supercrítico por elución de una columna quiral tal como OJ-H, (4,6 x

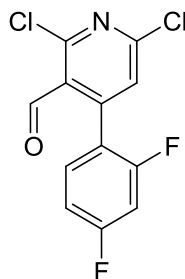
250 mm, Chiral Technologies, Inc., West Chester, Pensilvania) con una fase móvil de isopropanol y CO₂ supercrítico.

A lo largo del texto pueden usarse las abreviaturas siguientes:

Ac= acetilo; ac= acuoso; CO= monóxido de carbono; Me= metilo; Et= etilo; *terc*- Bu= *terc*-butilo; Ar= arilo; Ph= fenilo; Bn= bencilo; EtOH= alcohol etílico; IPA= alcohol isopropílico; AIBN= azobisisobutironitrilo; ACN= acetonitrilo; AcOK= acetato de potasio; Boc= *terc*-butiloxicarbonilo; BOP= hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris(dimetilamino)fosfonio; Calc. (o calc.)= calculado; SFC quiral= cromatografía de fluido supercrítico en una columna quiral; ClZn= Clorozinc; DAST= trifluoruro de dietilaminoazufre; DCE= dicloroetano; DCM= diclorometano; DCM/*i*-PrOH= diclorometano/isopropanol; DEA= dietilamina; DIBAL-H= hidruro de diisobutilaluminio; DIPEA= N,N-diisopropiletilamina; DMA= dimetilacetamida; DMEM= medio Eagle modificado por Dulbecco (alta glucosa); DMF= dimetilformamida; DMFDMA= dimetilacetal de N, N-dimetilformamida; DMP= peryodinano de Dess– Martin; DMSO= dimetilsulfóxido; Dppf= difenilfosforoferroceno; FBS= suero fetal bovino; HATU= hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio; (HCHO)_n= paraformaldehído; HMDS= hexametildisilazano; HPLC= cromatografía líquida de alto resolución; *m*- CPBA= ácido meta-cloroperoxibenzoico; M= molar; M-CPBA (o mCPBA)= ácido meta-cloroperoxibenzoico; MS= espectrometría de masas; MS (ESI) calc.= espec. de masas calc. (ionización por electropulverización); Ms= mesilo; NMO= N- óxido de N-metilmorfolina; Pd(dtbpf)Cl₂ = 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II); PMB= *p*-metoxibencilo; TLC prep. = cromatografía de capa fina preparativa; ta= temperatura ambiente; SFC= cromatografía de fluidos supercríticos; TEA= trietilamina; TFA= ácido trifluoroacético; THF= tetrahidrofurano; TPAP= perrutenato de tetra-*n*-propilamonio.

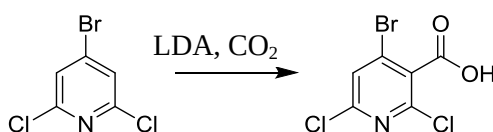
Los siguientes compuestos intermedios se prepararon como se describe a continuación para su uso en la preparación de compuestos de la invención.

INTERMEDIO 2-1



2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)nicotinaldehído

Etapla 1: Ácido 4-bromo-2,6-dicloronicotínico

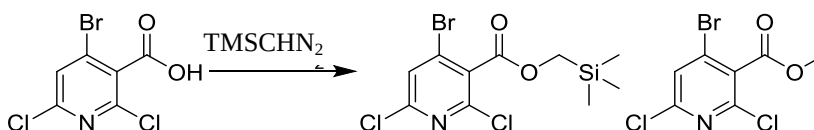


5 Se añadió gota a gota n-butil-litio (38,8 ml, 97 mmol) a diisopropilamina (14,91 ml, 106 mmol) en THF (50 ml) a -78°C . Se agitó la solución a -78°C durante 0,5 h y a 0°C durante 0,5 h. Se usó la solución amarilla pálida en bruto de diisopropilamiduro de litio en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 A una solución agitada y enfriada (-78°C) de 4-bromo-2,6-dicloropiridina (20 g, 88 mmol) en THF (550 ml) se añadió gota a gota la solución preformada de diisopropilamiduro de litio bajo atmósfera de N_2 . Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 h, se añadió dióxido de carbono (hielo seco) (50 g, 1136 mmol) a la mezcla de reacción a -78°C y se agitó durante 1 h. Se añadió Na_2CO_3 acuoso 1 M (1 l) para inactivar la reacción. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (1 l) y se acidificó la solución acuosa con HCl acuoso 1 M hasta pH ~ 4 . Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 1 l). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, dando el producto que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. MS (ESI) calc. para $(\text{C}_6\text{H}_3\text{BrCl}_2\text{NO}_2)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ [271,86], encontrado [271,7].

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,48-7,66 (m, 1H)

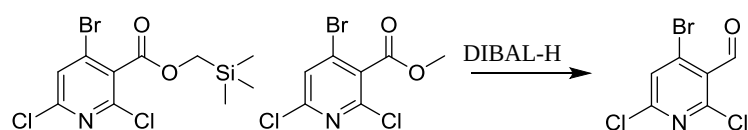
20 Etapla 2: 4-Bromo-2,6-dicloronicotinato de (trimetilsilil)metilo y 4-bromo-2,6-dicloronicotinato de metilo



A una solución de ácido 4-bromo-2,6-dicloronicotínico (19,5 g, 72,0 mmol) en THF (500

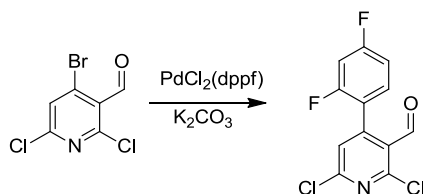
ml) se añadió gota a gota (trimetilsilil)diazometano (54,0 ml, 108 mmol) a 15 °C. Se agitó la mezcla a 15 °C durante 8 h. Se inactivó la mezcla con HCl (2 M) (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 120 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 5 % de acetato de etilo/éter de petróleo), dando una mezcla de los productos. MS (ESI) calc. para (C₁₀H₁₃BrCl₂NO₂Si) [M+H]⁺ 357,9, encontrado 357,8. MS (ESI) calc. para (C₇H₅BrCl₂NO₂) [M+H]⁺ 285,9, encontrado 285,8.

Etapas 3: 4-Bromo-2,6-dicloronicotinaldehído



A una solución de 4-bromo-2,6-dicloronicotinato de (trimetilsilil)metilo y 4-bromo-2,6-dicloronicotinato de metilo (17 g, ~60 mmol) en tolueno (400 ml) se añadió gota a gota DIBAL-H (65,6 ml, 65,6 mmol) a -78 °C. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 2 h. Se inactivó la mezcla con NH₄Cl acuoso saturado (300 ml). Se añadió HCl acuoso (2 M, 150 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 500 ml), se secaron los productos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 120 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 3 % de acetato de etilo/éter de petróleo), dando el producto. ¹RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,36 (s, 1H), 7,77-7,63 (m, 1H)

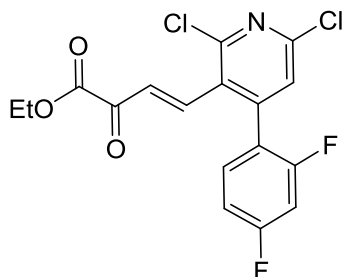
Etapas 4: 2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)nicotinaldehído



A una mezcla de ácido (2,4-difluorofenil)borónico (4,52 g, 28,6 mmol), 4-bromo-2,6-dicloronicotinaldehído (7,3 g, 28,6 mmol) y Na₂CO₃ (6,07 g, 57,3 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) y agua (12 ml) se añadió PdCl₂ (dppf) (1,0 g, 1,4 mmol) bajo N₂. Se calentó la mezcla a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a 20 °C, se vertió la mezcla en agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml), se secaron las capas orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice

(ISCO®, 120 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 3 % de acetato de etilo/éter de petróleo), dando el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,34 (s, 1H), 7,29-7,19 (m, 2H), 7,01 (dt, $J = 1,5, 8,3$ Hz, 1H), 6,95-6,86 (m, 1H).

INTERMEDIO 2-2

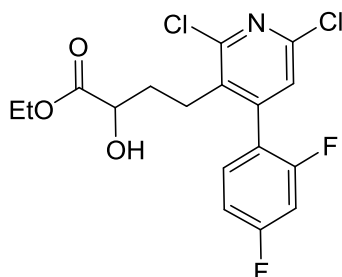


5

(E)-4-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-oxobut-3-enoato de etilo

Véase el procedimiento del Ejemplo 2-1A y 2-1B, etapa 1

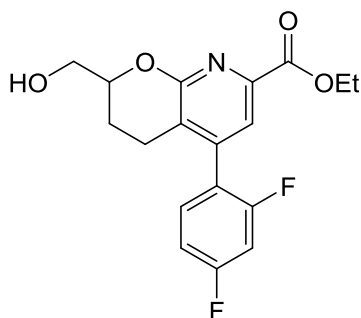
INTERMEDIO 2-3



10 4-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-hidroxibutanoato de etilo

Véase el procedimiento del Ejemplo 2-1A y 2-1B, Etapa 2

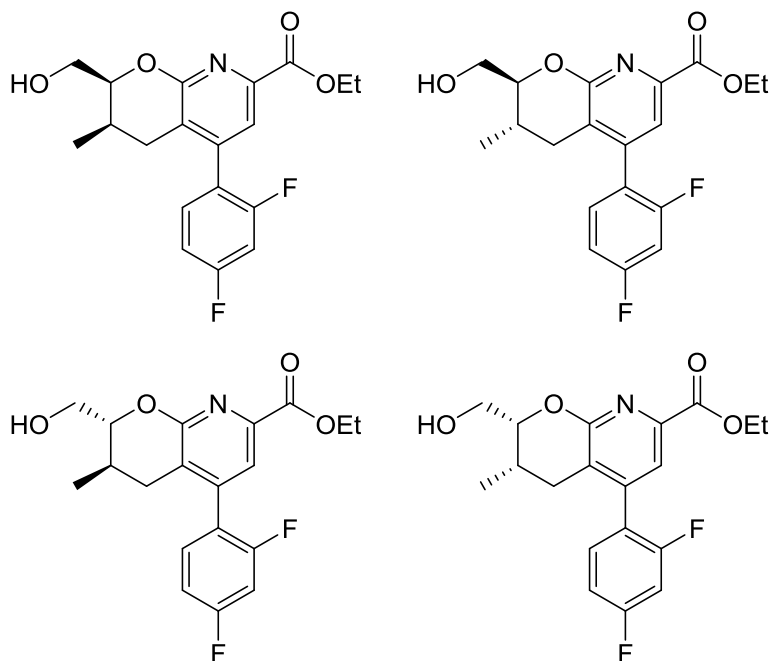
INTERMEDIO 2-4



5-(2,4-Difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo

15 Véase el procedimiento del Ejemplo 2-1A y 2-1B, etapa 5

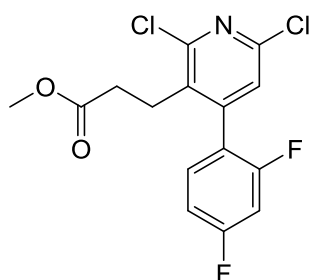
INTERMEDIOS 2-5A, 2-5B, 2-5C y 2-5D



(2S,3R)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-
carboxilato de etilo, (2S,3S)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-
pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo, (2R,3R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-
 5 metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo y (2R,3S)-5-(2,4-difluorofenil)-
2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo

Véase el procedimiento del Ejemplo 2-2A, 2-2B, 2-2C y 2-2D, Etapa 8

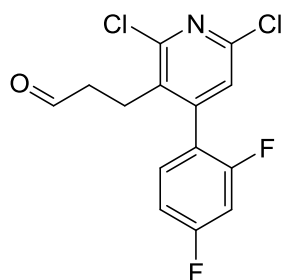
INTERMEDIO 2-6



10 3-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)propanoato de metilo

Véase el procedimiento del Ejemplo 2-3A y 2-3B, etapa 3

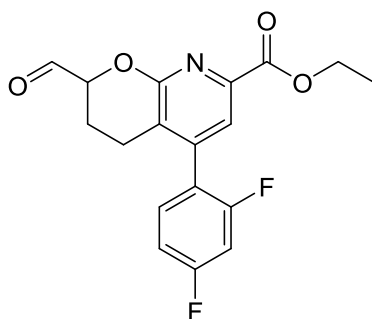
INTERMEDIO 2-7



3-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)propanal

Véase el procedimiento para el ejemplo 2-3A y 2-3B, Etapa 5

INTERMEDIO 3-1

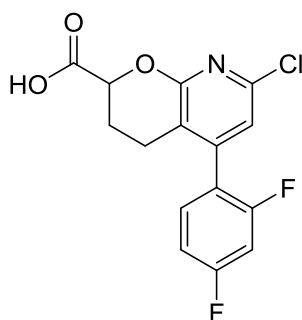


5

5-(2,4-Difluorofenil)-2-formil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo

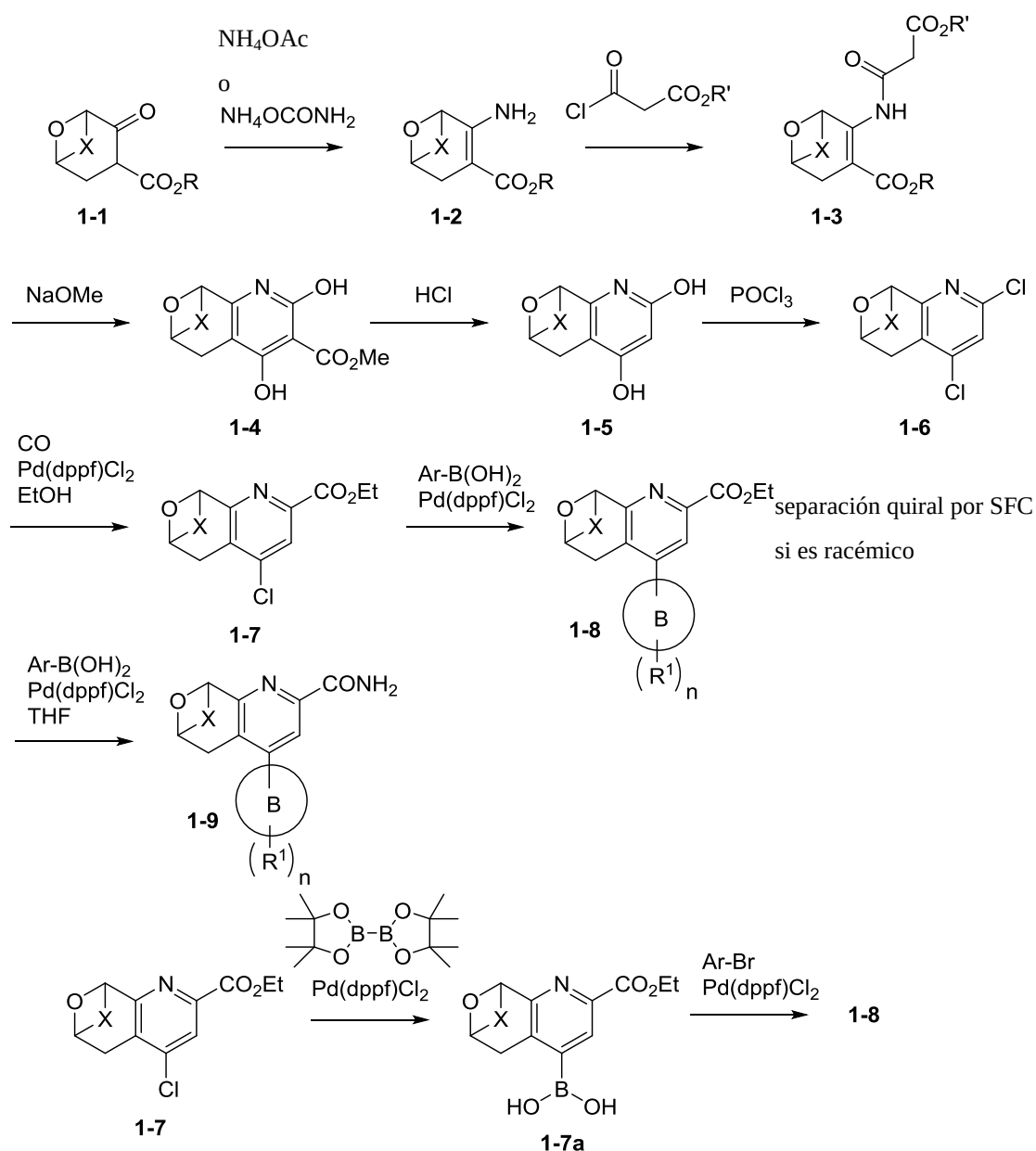
Véase el procedimiento del Ejemplo 3-7A y 3-7B, Etapa 1

INTERMEDIO 3-2



10 Ácido 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-carboxílico

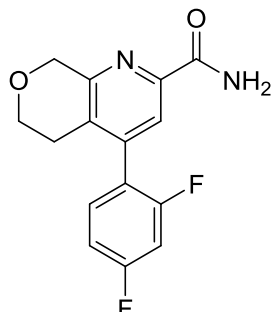
Véase el procedimiento para el Ejemplo 2-9A, 2-9B, 2-9C y 2-9D, Etapa 1

Esquema 1

Los compuestos de Fórmula I (cuando en el Esquema 1, X es un puente de dos metilenos o no está presente, el anillo B, n, y cada R^1 son como se definen en la Fórmula I, y R y R' son H o metilo) se pueden preparar según el Esquema 1 mediante la aminación del aldehído 1-1 seguido de acilación y ciclación de 1-3, formando piridina 1-4. La piridina 1-4 se desacila, se clora y se carbonila secuencialmente, generando cloropiridina 1-7. La cloropiridina 1-7 se puede acoplar o bien directamente con un ácido borónico aromático o puede convertirse ella misma en un ácido borónico 1-7a y acoplarse con un bromuro aromático, formando 1-8 que se trata con amoniaco

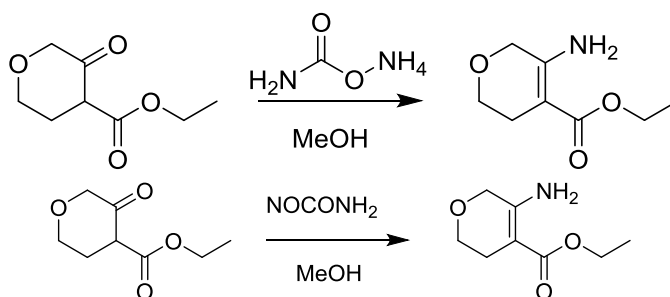
para aportar 1-9.

EJEMPLO 1-1



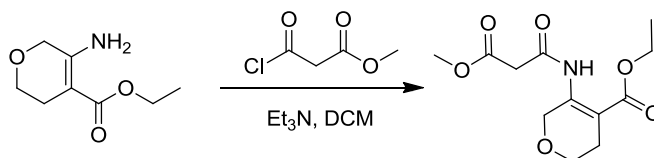
4-(2,4-Difluorofenil)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-2-carboxamida

5 Etapla 1: 5-Amino-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo



Se agitó una mezcla de 5-(3-metoxi-3-oxopropil)tetrahidrofuran-2-carboxilato de metilo (3 g, 17,4 mmol) y $\text{NH}_4\text{OCONH}_2$ (2,65 g, 34,9 mmol) en MeOH (20 ml) a 25 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1), dando el producto. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,17-4,03 (m, 4H), 3,73 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,37-2,19 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

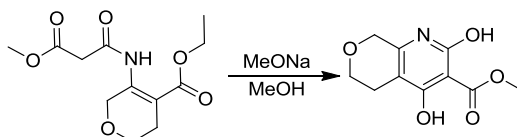
Etapla 2: 5-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3,6- dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo



Se disolvieron 5-amino-3,6-dihidro-2H-pirano-4-carboxilato de etilo (2,6 g, 15 mmol) y Et_3N (6 ml, 45 mmol) en DCM (50 ml), se añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de metilo (2,26 g, 16 mmol) y se agitó la solución resultante durante 2 h a 0 °C. Se inactivó la mezcla con agua (500 ml) y se extrajo con DCM (3 x 40 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en

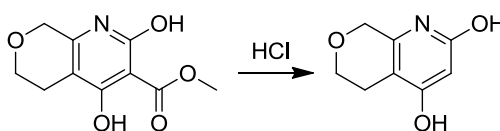
gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 10:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₂H₁₈NO₆) [M+H]⁺ 272,1, encontrado 271,9. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,77 (s, 1H), 4,17 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,79-3,63 (m, 3H), 3,35 (s, 1H), 2,38 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 3H)

5 Etapla 3: 2,4-Dihidroxi-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo



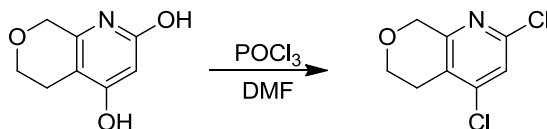
Se disolvió 5-(3-metoxi-3-oxopropanamido)-3,6-dihidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo en MeOH (15 ml), se añadió metanolato de sodio (0,25 g, 4,6 mmol) y se agitó la solución resultante durante 1 h a 80 °C. Se concentró la mezcla bajo presión reducida, procurando el producto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) calc. para (C₁₀H₁₂NO₅) [M+H]⁺ 225,0, encontrado 225,9. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,18-4,3 (m, 3H), 3,73 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,27 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 2H).

Etapla 4: 6,8-Dihidro-5H-pirano[3,4-b]piridin-2,4-diol



15 Se añadió HCl acuoso (6 M, 20 ml, 120 mmol) a 2,4-dihidroxi-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-b]piridin-3-carboxilato de metilo (1 g, bruto) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 4 h. Se retiró el disolvente bajo presión reducida, dando el producto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) calc. para (C₈H₁₀NO₃) [M+H]⁺ 168,0, encontrado 167,8.

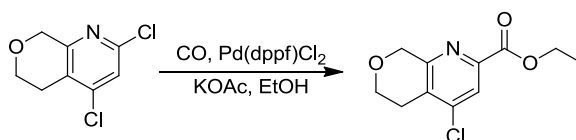
Etapla 5: 2,4-Dicloro-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-b]piridina



20 Se agitó una mezcla de 6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-b]piridin-2,4-diol (0,9 g, bruto) y DMF (5 ml, 64 mmol) en tricloruro de fosforilo (4,3 ml, 48,5 mmol) a 80 °C durante 12 h. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua y se ajustó la mezcla a pH 9 con Na₂CO₃ acuoso saturado. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (45 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de

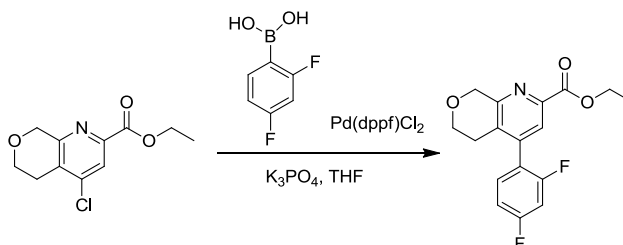
etilo 100:1 a 20:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₈H₈C₁₂NO) [M+H]⁺ 204,0, encontrado 203,9. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,86 (s a, 1H), 3,24-3,12 (m, 2H), 2,52 (d, *J* = 17,4 Hz, 2H), 2,11 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H).

Etapa 6: 4-Cloro-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-b]piridin-2-carboxilato de etilo



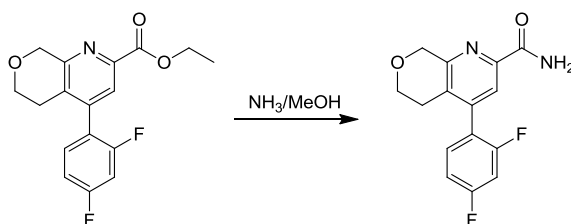
A una solución de 2,4-dicloro-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-b]piridina (100 mg, 0,49 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió acetato de potasio (96 mg, 0,98 mmol) y PdCl₂ (dppf) (36 mg, 0,049 mmol) bajo N₂. Se desgasificó la mezcla y se rellenó con CO (tres veces). Se agitó la mezcla resultante bajo 345 kPa de CO a 60 °C durante 1,5 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (ISCO®; 40 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 40 ml/min), aportando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₁H₁₂NO₃) [M+H]⁺ 242,0, encontrado 241,9. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,41 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,01 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 7: 4-(2,4-Difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-b]piridin-2-carboxilato de etilo



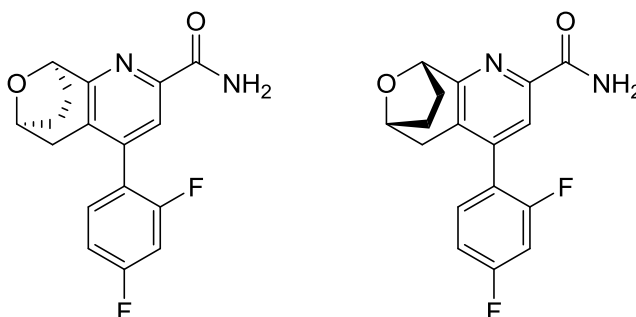
A una mezcla de 4-cloro-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-b]piridin-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0,613 mmol), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (260 mg, 1,65 mmol) y K₃PO₄ (263 mg, 1,24 mmol) en THF (4,5 ml) y agua (0,5 ml) se añadió PdCl₂ (dppf) (51 mg, 0,082 mmol) y se desgasificó la mezcla y se rellenó con N₂ (tres veces). Se calentó la mezcla a 80 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida, dando el producto bruto que se purificó mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1: 1), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₆F₂NO₃) [M+H]⁺ 320,1, encontrado 319,9. RMN de ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,46-7,34 (m, 1H), 7,13 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 4,41 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,03-3,85 (m, 2H), 2,80-2,66 (m, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 8: 4-(2,4-Difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-b]piridin-2-carboxamida



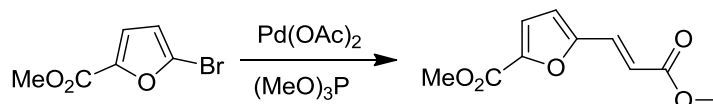
Se agitó una mezcla de 4-(2,4-difluorofenil)-6,8-dihidro-5H-pirano[3,4-b]piridin-2-carboxilato de etilo (80 mg, 0,25 mmol) en NH_3 en MeOH (15 ml, 150 mmol) a 25 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó por HPLC prep. (columna: Agela ASB 150 x 25 mm, 5 μm ; fase móvil: 30 % a 60 % de agua (que contiene 0,1 % de TFA)-ACN; caudal: 25 ml/min), dando el compuesto del título. MS (ESI) calc. para $(\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291,1, encontrado 291,0. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OE) δ 7,82 (s, 1H), 7,44-7,32 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 3,93 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,70 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H).

10 EJEMPLOS 1-2A y 1-2B



(6S,9R)-4-(2,4-Difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxamida y (6R,9S)-4-(2,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxamida

15 Etapa 1: 5-(3-Metoxi-3-oxopropil)furan-2-carboxilato de metilo

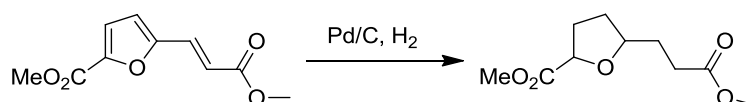


Se desgasificó una mezcla de 5-bromofurano-2-carboxilato de metilo (10 g, 64 mmol), acrilato de metilo (16,5 g, 192 mmol), $(\text{MeO})_3\text{P}$ (0,4 g, 0,32 mmol), Et_3N (17 ml, 128 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,36 g, 0,16 mmol) en DMF (120 ml) y se rellenó con N_2 (tres veces). Se calentó la mezcla a 110 °C durante 3 h. Se separó por filtración la mezcla enfriada y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de

petróleo/acetato de etilo 5:1), dando el producto. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 15,9$ Hz), 3,92 (s, 3 H), 3,81 (s, 3H).

Etapas 2: 5-(3-Metoxi-3-oxopropil) tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo

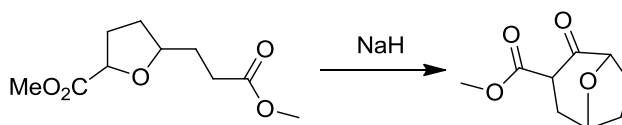
5



A una solución de 5-(3-metoxi-3-oxopropil)furano-2-carboxilato de metilo (4,7 g, 22 mmol) en acetato de etilo (100 ml) se añadió Pd/C (10 % en peso) bajo N_2 . Se desgasificó la mezcla y se rellenó con H_2 (tres veces). Se agitó la mezcla resultante bajo 345 kPa de H_2 a 50 °C durante 1,5 h. Se filtró la mezcla se concentró el filtrado bajo presión reducida, dando el producto que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,42 (dd, $J = 5,0, 8,5$ Hz, 1H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,57-2,36 (m, 2H), 2,20 (dc, $J = 8,4, 12,6$ Hz, 1H), 2,11-1,81 (m, 5H), 1,58 (dc, $J = 8,2, 11,9$ Hz, 1H).

10

Etapas 3: 2-Oxo-8-oxabicyclo[1]octano-3-carboxilato de metilo

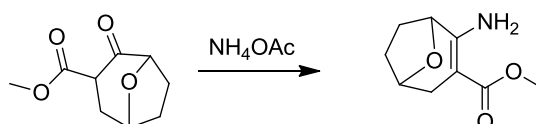


15

A una mezcla de 5-(3-metoxi-3-oxopropil)tetrahidrofurano-2-carboxilato de metilo (4,6 g, 21 mmol) en THF (60 ml) se añadió NaH (840 mg, 60 % en aceite) lentamente bajo N_2 y se calentó la mezcla a reflujo durante 6 h. Se inactivó la reacción con NH_4 (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (60 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1), dando el producto. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,65-4,48 (m, 1H), 4,41-4,22 (m, 1H), 3,75-3,64 (m, 1H), 2,69 (dd, $J = 4,9, 15,7$ Hz, 1H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 3H), 1,94-1,72 (m, 2H).

20

Etapas 4: 2-Amino-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-3-carboxilato de metilo

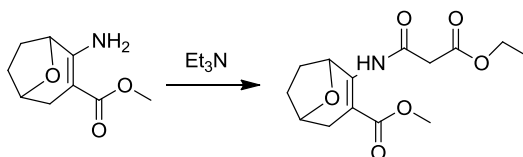


25

Se agitó una mezcla de 2-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de metilo (200 mg, 1,08 mmol) y NH_4OAc (770 mg, 10 mmol) en MeOH en un tubo sellado a 90 °C durante 15 h. Se

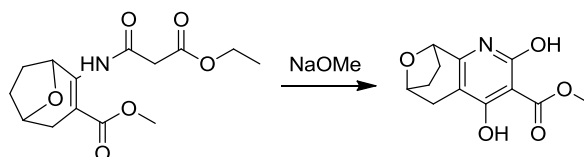
concentró la mezcla bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 15 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1), dando el producto. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,52 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,00-1,82 (m, 5H), 1,58 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H).

Etapas 5: 2-(3-Etoxi-3-oxopropanamido)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-3-carboxilato de metilo



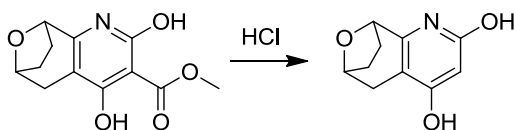
Se disolvieron 2-amino-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-3-carboxilato de metilo (490 mg, 2,67 mmol) y Et₃N (0,7 ml, 5,3 mmol) en DCM (20 ml), se añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (481 mg, 3,1 mmol) y se agitó la solución resultante durante 2 h 20 °C. Se inactivó la mezcla con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 4:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₄H₂₀NO₆) [M+H]⁺ 298,1, encontrado 298,1.

Etapas 6: 2,4-Dihidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxibicyclohepta[b]piridin-3-carboxilato de metilo



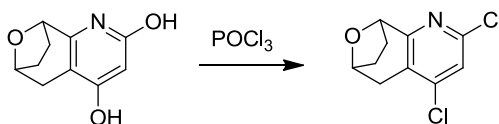
Se disolvió 2-(3-etoxi-3-oxopropanamido)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-3-carboxilato de metilo (4,8 g, 16 mmol) en MeOH (80 ml), se añadió metanolato de sodio (368 mg, 16,1 mmol) y se agitó la solución resultante durante 1,5 h a 80 °C. Se filtró la mezcla enfriada y se concentró bajo presión reducida, procurando el producto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) calc. para (C₁₂H₁₄NO₅) [M+H]⁺ 252,1, encontrado 252,0.

Etapas 7: 6,7,8,9-Tetrahidro-5H-6,9-epoxibicyclohepta[b]piridin-2,4-diol



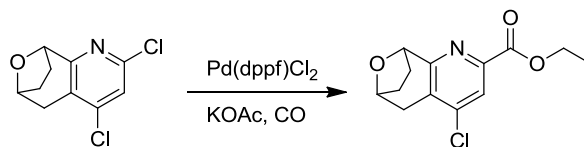
Se añadió HCl acuoso (20 ml, 120 mmol, 6 M) a 2,4-dihidroxi-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-3-carboxilato de metilo (1,2 g, 4,8 mmol) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 20 h. Se extrajo la mezcla con DCM/i-PrOH 3:1 (4 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida, dando el producto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) calc. para (C₁₀H₁₁NO₃) [M+H]⁺ 194,1, encontrado 193,9.

Etapa 8: 2,4-Dicloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta [b]piridina



Se agitó una mezcla de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2,4-diol (1,2 g, 6,21 mmol) y DMF (6,5 ml, 6,21 mmol) en tricloruro de fosforilo (8,48 g, 55,3 mmol) a 90 °C durante 15 h. Se añadió DMF (0,2 ml) y se agitó la mezcla a 90 °C durante 15 h. Se vertió la mezcla enfriada en agua-hielo y se ajustó el pH a 7 con NaHCO₃ sat. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (45 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 4:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₀H₁₀Cl₂NO) [M+H]⁺ 230,0, encontrado 230,1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (s, 1H), 5,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,86 (s a, 1H), 3,24-3,12 (m, 2H), 2,52 (d, *J* = 17,4 Hz, 2H), 2,11 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H).

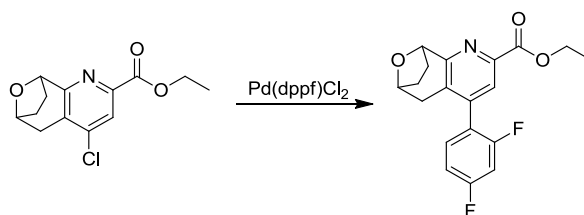
Etapa 9: 4-Cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxilato de etilo



A una solución de 2,4-dicloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridina (330 mg, 1,434 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió acetato de potasio (282 mg, 2,87 mmol) y PdCl₂(dppf) (105 mg, 0,143 mmol) bajo atmósfera de N₂. Se desgasificó la mezcla y se rellenó con CO (tres veces). Se agitó la mezcla resultante bajo 345 kPa de CO a 80 °C durante 2 h. Se concentró la

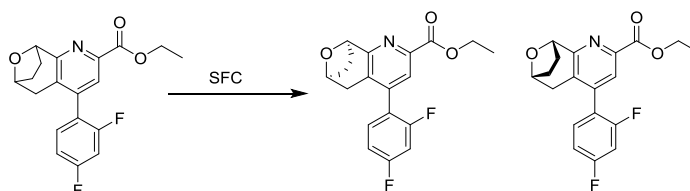
mezcla bajo presión reducida dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (ISCO®; columna de 40 g SepaFlash®, eluyendo con 0 a 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo), aportando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₃H₁₅ClNO₃) [M+H]⁺ 268,1, encontrado 268,1.

5 Etapla 10: 4-(2,4-Difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxilato de etilo



A una mezcla de 4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxilato de etilo (140 mg, 0,523 mmol), ácido (2,4- difluorofenil)borónico)165 mg, 1,046 mmol) y K₂CO₃ (145 mg, 1,046 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml), se añadió PdCl₂ (dppf) (38,3 mg, 0,052 mmol). Se desgasificó la mezcla se y se rellenó con N₂ (tres veces), entonces se calentó a 100 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (ISCO®; 40 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 30 % de éter de acetato de etilo/éter de petróleo), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₉H₁₈F₂NO₃) [M+H]⁺ 346,1, encontrado 346,0. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 7,21 (d, J= 6,26 Hz, 1H), 6,91-7,06 (m, 2H), 5,37 (d, J= 6,26 Hz, 1H), 4,73-4,80 (m, 1H), 4,49 (d, J= 7,04 Hz, 2H), 3,12-3,22 (m, 1H), 2,20-2,36 (m, 4H), 1,57-1,76 (m, 2H), 1,43 (t, J= 7,04 Hz, 3H).

20 Etapla 11: (6S,9R)-4-(2,4-Difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxilato de etilo y (6R,9S)-4-(2,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxilato de etilo

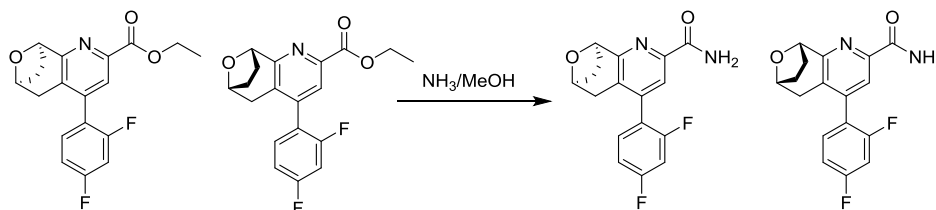


Se disolvió 4-(2,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxilato de etilo racémico (100 mg, 0,290 mmol) mediante SFC quiral (columna: Chiralpak

AD 250 x 30 mm, 5 μ m; fase móvil: 15 % a 15 % de EtOH (que contiene DEA al 0,05 %) en CO₂; caudal: 60 ml/min), dando los dos enantiómeros.

Etapas 12: (6S,9R)-4-(2,4-Difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxamida y (6R,9S)-4-(2,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-

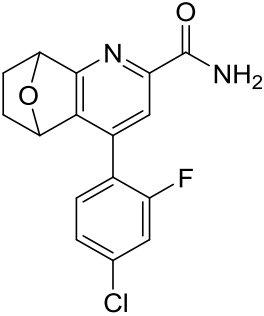
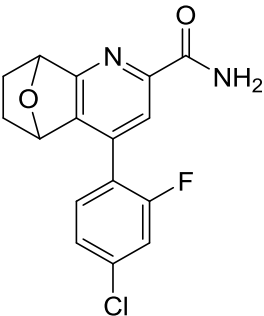
5 epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxamida

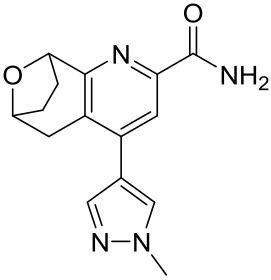
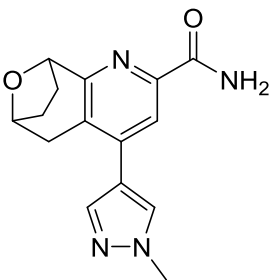


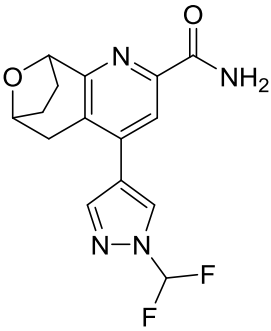
Se mezcló un enantiómero de 4-(2,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxilato de etilo (40 mg, 0,116 mmol) con amoníaco en MeOH (15 ml, 150 mmol) y se agitó a 20 °C durante 17 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida, dando un enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₅F₂N₂O₂) [M+H]⁺ 317,1, encontrado 317,0. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,82 (s, 1H), 7,31-7,41 (m, 1H), 7,07-7,18 (m, 2H), 5,17 (d, J = 5,95 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 5,84 Hz, 1H); 3,11 (s a, 1H), 2,03-2,39 (m, 5H), 1,69 (s a, 1H).

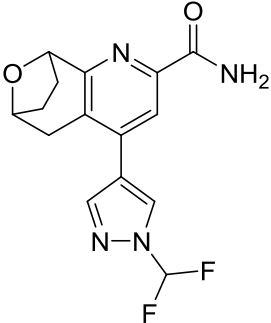
Un tratamiento similar del otro enantiómero de 4-(2,4-difluorofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxilato de etilo procuró el otro enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₅F₂N₂O₂) [M+H]⁺, 317,1, encontrado, 317,0. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,81 (s, 1H), 7,36 (d, J = 6,39 Hz, 1H), 7,07-7,18 (m, 2H), 5,17 (d, J = 5,95 Hz, 1H), 4,74 (s a, 1H), 3,12 (dd, J = 17,42, 5,29 Hz, 1H), 2,03-2,39 (m, 4H), 1,62-1,72 (m, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

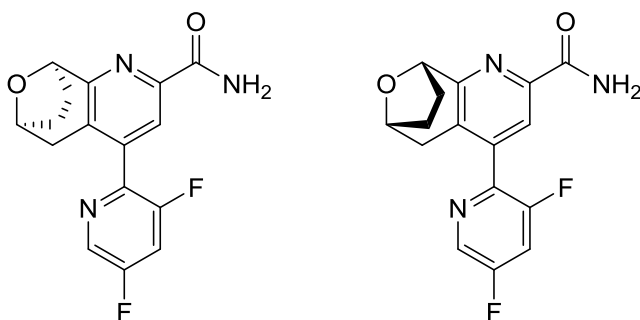
Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (ESI) calc.	MS (ESI) encon- trado	RMN de ¹ H
1-3A		(6S,9R)- (6R,9S)-4-(4- Cloro-2- fluorofenil)- 6,7,8,9-tetrahidro- 5H-6,9- epoxiciclohepta[b] piridin-2- carboxamida	333,07	333,0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,85 (s, 1H), 7,33-7,45 (m, 3H), 5,21 (d, <i>J</i> = 5,87 Hz, 1H), 4,78 (t, <i>J</i> = 5,48 Hz, 1H), 3,15 (dd, <i>J</i> = 17,61, 5,09 Hz, 1H), 2,37 (d, <i>J</i> = 17,22 Hz, 1H), 2,17-2,31 (m, 2H), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,66-1,78 (m, 1H).
1-3B		(6R,9S)- (6S,9R)-4-(4- Cloro-2- fluorofenil)- 6,7,8,9-tetrahidro- 5H-6,9- epoxiciclohepta[b] piridin-2- carboxamida	333,07	333,0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,45 (s, 1H), 6,92-7,04 (m, 3H), 4,80 (d, <i>J</i> = 5,87 Hz, 1H), 4,38 (t, <i>J</i> = 5,67 Hz, 1H), 2,75 (dd, <i>J</i> = 17,41, 5,28 Hz, 1H), 1,96 (d, <i>J</i> = 17,61 Hz, 1H), 1,79-1,91 (m, 2H), 1,68-1,75 (m, 1H), 1,25-1,37 (m, 1H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (ESI) calc.	MS (ESI) encontrado	RMN de ¹ H
1-4A		(6R,9S)- o (6S,9R)-4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxamida	285,1	285,1	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,88 (s a, 1H), 5,14 (d, <i>J</i> = 5,73 Hz, 1H), 4,78-4,96 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,41 (dd, <i>J</i> = 5,18, 16,87 Hz, 1H), 2,59 (d, <i>J</i> = 16,76 Hz, 1H), 2,17-2,37 (m, 2H), 1,99-2,13 (m, 1H), 1,55-1,76 (m, 1H).
1-4B		(6S,9R)- o (6R,9S)-4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxamida	285,1	285,1	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,29 (s a, 1H), 5,15 (d, <i>J</i> = 5,51 Hz, 1H), 4,73-4,99 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,41 (dd, <i>J</i> = 5,18, 16,87 Hz, 1H), 2,60 (d, <i>J</i> = 16,98 Hz, 1H), 2,17-2,36 (m, 2H), 1,98-2,14 (m, 1H), 1,53-1,76 (m, 1H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (ESI) calc.	MS (ESI) encon- trado	RMN de ¹ H
1-5A		(6R,9S)- (6S,9R)-4-(1-(Difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxamida	321,1	321,1	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (s, 2H), 8,04 (s a, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,42 (s, 0,24H), 7,25-7,27 (m, 0,52H), 7,12 (s, 0,24H), 6,74 (s a, 1H), 5,19 (d, <i>J</i> = 5,73 Hz, 1H), 4,76-5,02 (m, 1H), 3,44 (dd, <i>J</i> = 5,29, 16,98 Hz, 1H), 2,60 (d, <i>J</i> = 16,98 Hz, 1H), 2,19-2,43 (m, 2H), 1,95-2,15 (m, 1H), 1,54-1,78 (m, 1H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (ESI) calc.	MS (ESI) encontrado	RMN de ¹ H
1-5B		(6S,9R)- (6R,9S)-4-(1- (difluorometil)- 1H-pirazol-4-il)- 6,7,8,9-tetrahidro- 5H-6,9- epoxiciclohepta[b] piridin-2- carboxamida	321,1	321,1	(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,12 (d, <i>J</i> = 3,09 Hz, 2H), 7,98 (s, 2H), 7,42 (s, 0,24H), 7,25-7,27 (m, 0,54H), 7,12 (s, 0,24H), 6,36 (s a, 1H), 5,18 (d, <i>J</i> = 5,95 Hz, 1H), 4,78-4,98 (m, 1H), 3,44 (dd, <i>J</i> = 5,29, 16,98 Hz, 1H), 2,60 (d, <i>J</i> = 16,98 Hz, 1H), 2,19-2,43 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 1H), 1,60-1,79 (m, 1H).

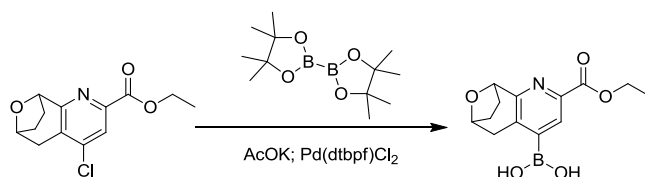
EJEMPLO 1-6A y 1-6B



(6S,9R)-4-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-

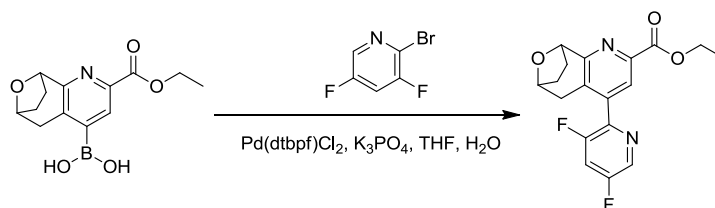
5 carboxamida y (6R,9S)-4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxamida

Etapas 1: (Ácido 2-(etoxicarbonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-4-

il)borónico

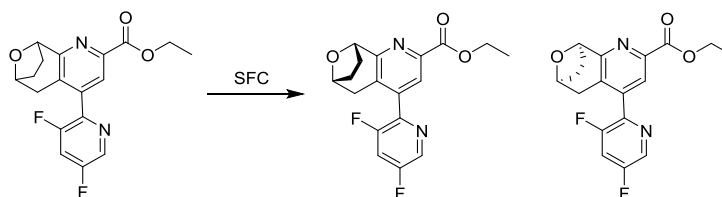
Se agitó una mezcla de 4-cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 1-2 Etapa 9) (200 mg, 0,75 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolano) (1,900 mg, 7,5 mmol), Pd (dtbpf)Cl₂ (48,7 mg, 0,08 mmol) y AcOK (220 mg, 2,2 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 100 °C bajo N₂ durante 2 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge Prep OBD C18 100 x 19 mm, 5 µm; fase móvil: 28 % a 58 % de agua (que contiene 0,05 % de hidróxido de amoniaco v/v)-ACN; caudal: 25 ml/min), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₃H₁₇BNO₅) [M+H]⁺ 278,1, encontrado 277,9.

Etapa 2: 4-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxilato de etilo



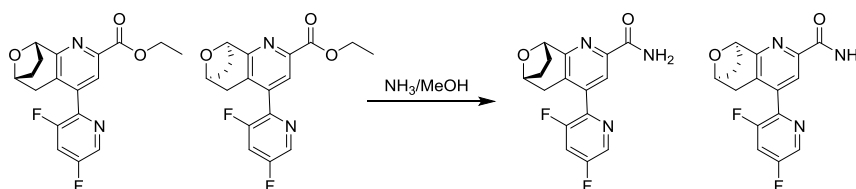
Se agitó una mezcla de ácido (2-(etoxicarbonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-4-il) borónico (100 mg, 0,361 mmol), 2-bromo-3,5-difluoropiridina (140 mg, 0,722 mmol), Pd (dtbpf)Cl₂ (23,5 mg, 0,04 mmol) y K₃PO₄ (230 mg, 1,08 mmol) en THF (5 ml) y H₂O (1 ml) a 80 °C bajo N₂ durante 2 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. y se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm, 4 µm; fase móvil: 41 % a 61 % de agua (que contiene 0,1 % de TFA)-ACN; caudal: 25 ml/min), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₇F₂N₂O₃) [M+H]⁺, 347,1, encontrado 346,9.

Etapa 3: (6R,9S)-4-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxilato de etilo y (6S,9R)-4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxilato de etilo



Se resolvió 4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxilato de etilo racémico (30 mg, 0,087 mmol) por SFC quiral (columna: Chiralpak AD 250 x 30 mm, 10 μ m; fase móvil: EtOH al 45 % (que contiene 0,05 % de DEA) en CO₂; caudal: 80 ml/min), dando los dos enantiómeros.

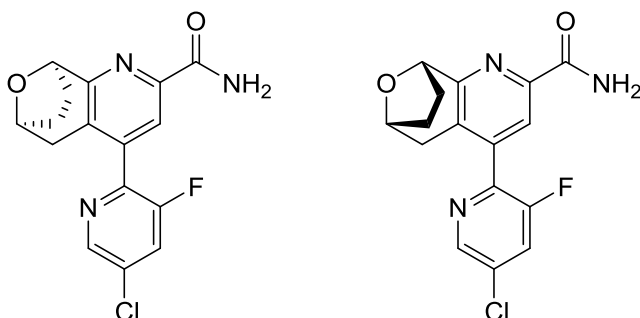
Etapas 4: (6R,9S)-4-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxamida y (6S,9R)-4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxamida



Se agitó una solución de un enantiómero de 4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxilato de etilo (12 mg, 0,035 mmol) en amoníaco (10 M en MeOH) (20 ml) a 26 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó por HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm, 4 μ m; fase móvil: 30 % a 60 % de agua (que contiene 0,1 % de TFA)-ACN; caudal: 25 ml/min), dando un enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₄F₂N₃O₂) [M+H]⁺, 318,1, encontrado, 317,9. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,53 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (t, *J* = 8,38 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 5,95 Hz, 1H), 4,68-4,79 (m, 1H), 3,25 (dd, *J* = 5,40, 17,75 Hz, 1H), 2,48 (d, *J* = 17,86 Hz, 1H), 2,07-2,32 (m, 4H), 1,71 (s a, 1H).

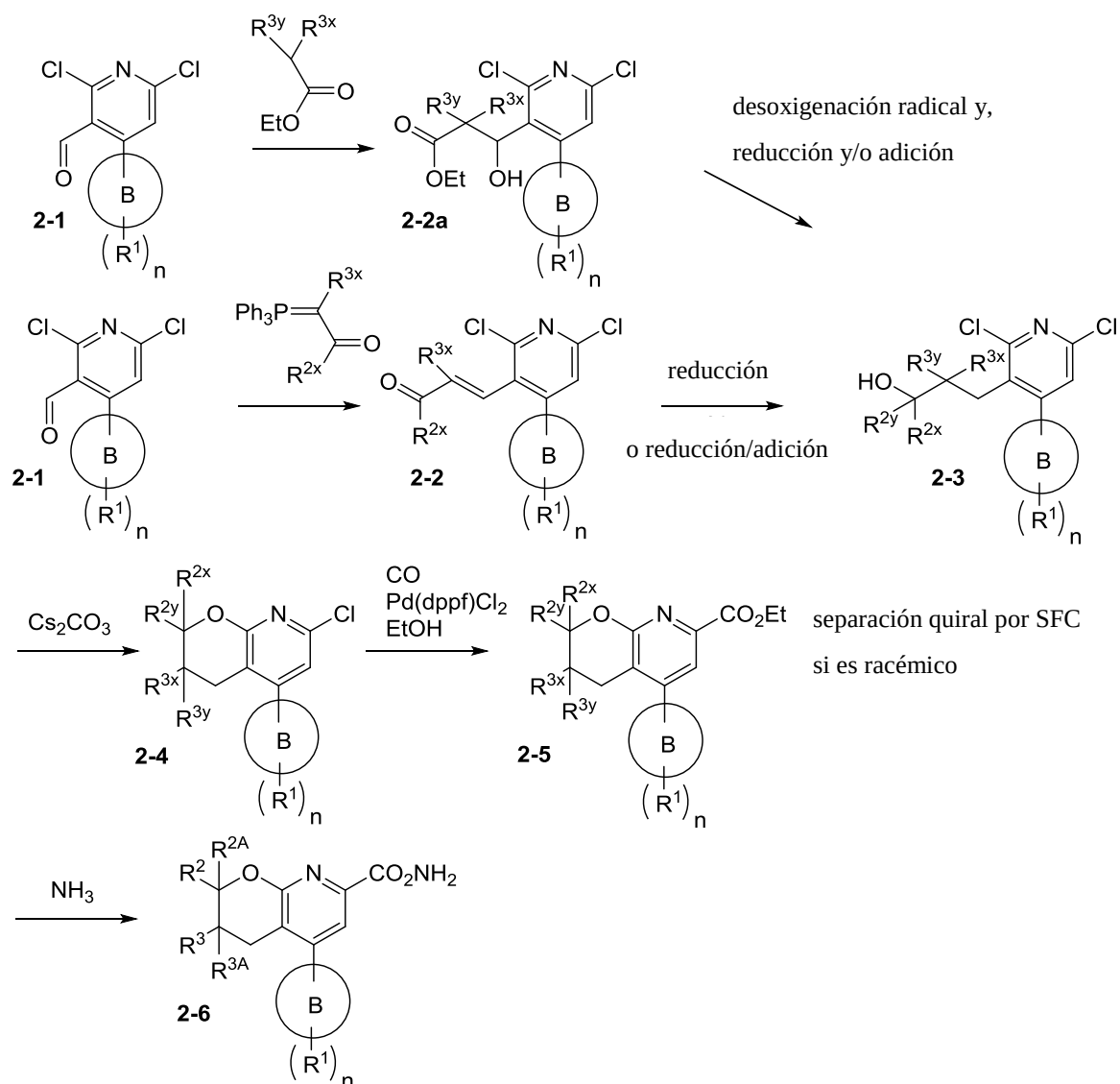
Un tratamiento similar del otro enantiómero de 4-(3,5-difluoropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxilato de etilo procuró el otro enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₄F₂N₃O₂) [M+H]⁺, 318,1, encontrado, 317,9. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,53 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (t, *J* = 8,16 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 5,51 Hz, 1H), 4,65-4,80 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 2,48 (d, *J* = 17,42 Hz, 1H), 2,16-2,31 (m, 2H), 2,05-2,16 (m, 1H), 1,71 (s a, 1H).

EJEMPLO 1-7A y 1-7B



(6S,9R)-4-(5-Cloro-3-fluoropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxamida y (6R,9S)-4-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-6,9-epoxiciclohepta[b]piridin-2-carboxamida

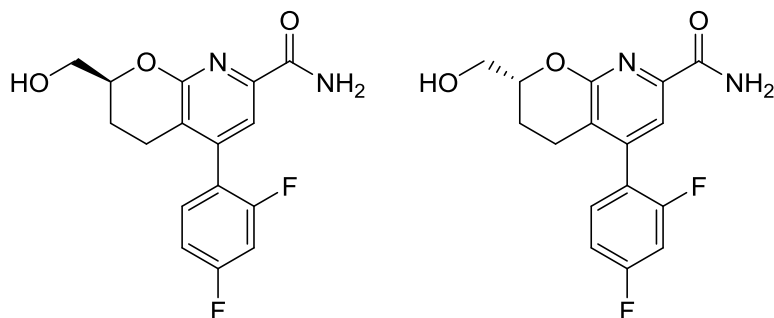
- 5 Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento que el Ejemplo 1-6A y 1-6B, sustituyendo por 2-bromo-5-cloro-3-fluoropiridina la 2-bromo-3,5-difluoropiridina.
- Enantiómero 1: MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₃ClFN₃O₂) [M+H]⁺, 334,07, encontrado, 333,8. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,94-8,00 (m, 2H), 5,18 (d, *J* = 5,87 Hz, 1H), 4,73 (t, *J* = 5,67 Hz, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 2,48 (d, *J* = 17,61 Hz, 1H), 2,17-2,27 (m, 2H), 2,08 (t, *J* = 9,78 Hz, 1H), 1,63-1,75 (m, 1H).
- 10 Enantiómero 2: MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₃ClFN₃O₂) [M+H]⁺, 334,07, encontrado, 333,8. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,56 (s, 1H), 7,93-8,00 (m, 2H), 5,17 (d, *J* = 6,26 Hz, 1H), 4,73 (t, *J* = 5,87 Hz, 1H), 3,24 (dd, *J* = 17,80, 5,28 Hz, 1H), 2,47 (d, *J* = 18,00 Hz, 1H), 2,12-2,30 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 1H), 1,63-1,75 (m, 1H).

Esquema 2

Los compuestos de Fórmula I (en que, en el Esquema 2, R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , el anillo B, n, y cada R^1 son como se describen en la Fórmula I, y en los que R^{2x} , R^{2y} , R^{3x} , R^{3y} corresponden a R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , o se pueden convertir por procedimientos conocidos para los expertos en la técnica en R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , respectivamente) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2 mediante una reacción de Wittig con el aldehído 2-1 seguida de reducción (y/o adición según sea apropiado) y ciclación de 2-3 para formar el biciclo 2-4. Como alternativa, se puede formar 2-3 a través de una alquilación del aldehído 2-1 seguida por desoxigenación radical y reducción posterior (y/o adición según sea apropiado). Se carbonila secuencialmente el biciclo 2-4 y se trata con amoníaco, aportando 2-6. Las reacciones sobre la cadena de carbono de 2-2 y 2-3 y/o

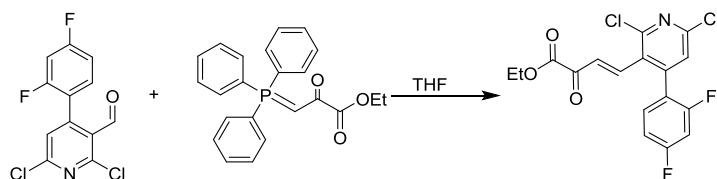
sobre el grupo R^{2x} , R^{2y} , R^{3x} , R^{3y} de 2-2, 2-2a, 2-3 o 2-4 pueden usarse para hacer cambios adicionales en el núcleo bicíclico o sustituyentes del mismo.

EJEMPLO 2-1A y 2-1B



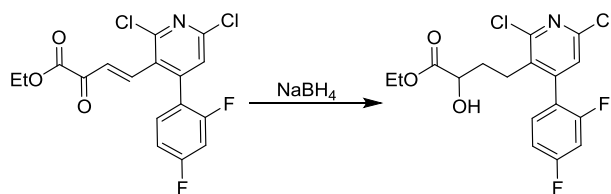
- 5 (S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

Etapas 1: (E)-4-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-oxobut-3-enoato de etilo (INTERMEDIO 2-2)



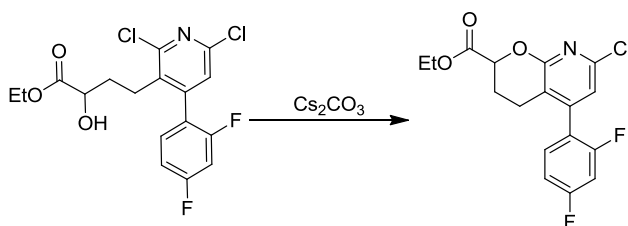
- 10 A una solución agitada de 2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)nicotinaldehído (Intermedio 2-1, 500 mg, 1,7 mmol) en THF (30 ml) se añadió 2-oxo-3-(trifenilfosforaniliden)propanoato de etilo (653 mg, 1,7 mmol) a 15 °C, se agitó entonces la solución a 80 °C durante 24 h. Se concentró la reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®; columna de 24 g SepaFlash®, eluyendo con 0 a 5 % de acetato de etilo/éter de
- 15 petróleo), procurando el producto. MS (ESI) calc. para $(C_{17}H_{12}Cl_2F_2NO_3) [M+H]^+$, 386,0, encontrado, 385,9. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,96-6,87 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 4,34-4,25 (m, 2H), 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapla 2: 4-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-hidroxibutanoato de etilo (INTERMEDIO 2-3)



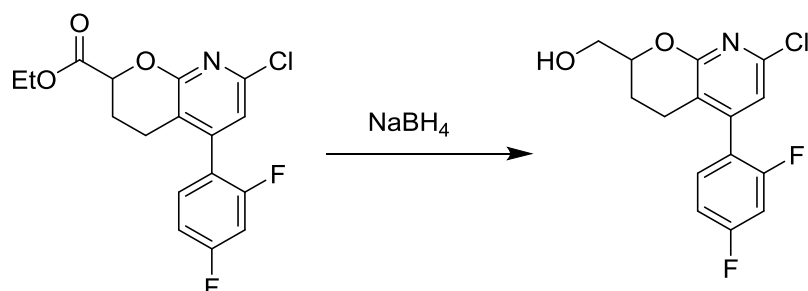
A una solución de (E)-4-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-oxobut-3-enoato de etilo obtenido en la etapa 1 (1,1 g, 2,85 mmol) en etanol (20 ml) se añadió NaBH₄ (0,11 g, 2,85 mmol) a 20 °C y se agitó la mezcla a 20 °C durante 25 min. Se inactivó la mezcla con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 200 ml), se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 24 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 5-15 % de acetato de etilo/éter de petróleo), procurando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₆Cl₂F₂NO₃) [M+H]⁺, 390,0, encontrado, 389,9. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21-7,13 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04-6,88 (m, 2H), 4,28-3,98 (m, 3H), 2,79-2,54 (m, 2H), 1,99-1,69 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Etapla 3: 7-Cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-carboxilo de etilo tardío



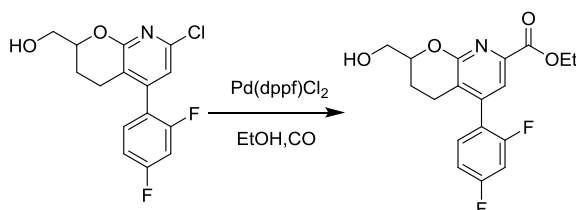
Se agitó una mezcla de 4-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-hidroxibutanoato de etilo (Intermedio 2-3, 450 mg, 1,2 mmol) y Cs₂ CO₃ (751 mg, 2,3 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 90 °C durante 2,5 h. Se diluyó la mezcla en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 12 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo a 30 ml/min), procurando el producto. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,14 (m, 1H), 7,02-6,87 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,96 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,25 (cc, J = 7,2, 10,8 Hz, 2H), 2,50 (s a, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 1,33-1,17 (m, 3H).

Etapa 4: (7-Cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metanol



Se añadió a una solución agitada de 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (300 mg, 0,85 mmol) en etanol (6 ml) NaBH₄ (32 mg, 0,85 mmol) a 20 °C y se agitó la mezcla a 20 °C durante 1,5 h. Se añadió NaBH₄ (32 mg, 0,85 mmol) y se agitó la mezcla a 20 °C durante 2 h. Se añadió acetona (1 ml) para inactivar la reacción, se disolvió entonces la mezcla en agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml), se secaron los productos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 4 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 30 a 70 % de acetato de etilo/éter de petróleo), procurando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₅H₁₃ClF₂NO₂) [M+H]⁺, 312,0, encontrado, 311,9. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,17 (m, 1H), 7,03-6,90 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,46-4,29 (m, 1H), 4,01-3,85 (m, 1H), 3,85-3,69 (m, 1H), 2,68 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,54-2,43 (m, 1H), 2,16 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H).

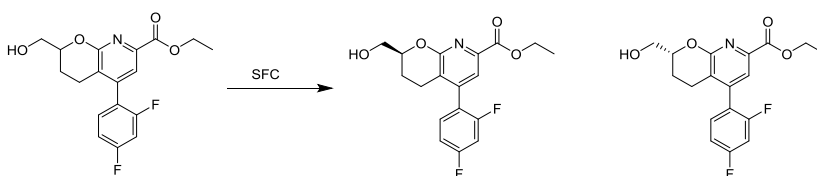
Etapa 5: 5-(2,4-Difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (INTERMEDIO 2-4)



A una solución agitada de (7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metanol (160 mg, 0,51 mmol) en etanol (20 ml) se añadió PdCl₂ (dppf) (38 mg, 0,05 mmol) y acetato de potasio (101 mg, 1,0 mmol) a 80 °C bajo atmósfera de N₂. Se desgasificó la mezcla y se rellenó con CO (tres veces). Se agitó la mezcla resultante bajo 345 kPa de CO a 80 °C durante 20 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 4 g de columna SepaFlash®, eluyendo con

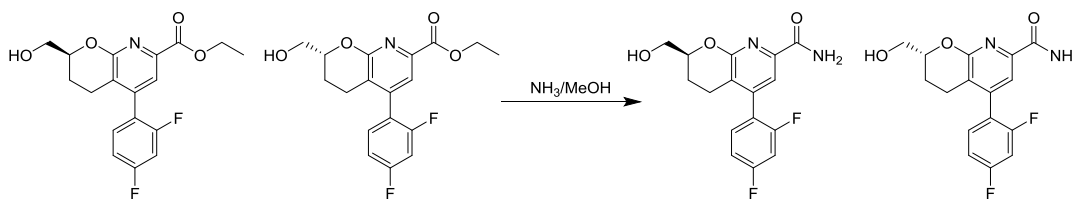
30 a 80 % de acetato de etilo/éter de petróleo), procurando el producto. MS (ESI) calc. para $(C_{18}H_{18}F_2NO_4) [M+H]^+$, 350,1, encontrado, 350,1. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,10-6,89 (m, 2H), 4,53-4,32 (m, 3H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,86-3,74 (m, 1H), 2,60 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 2,25 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,02-1,80 (m, 2H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapas 6: (S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



Se separó el 5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo racémico (60 mg, 0,17 mmol) por SFC quiral (columna: Chiralpak Whelk 250 x 30 mm, 10 μm ; fase móvil: 40 % a 40 % de MeOH (que contiene 0,05 % de DEA) en CO_2 ; caudal: 60 ml/min), procurando los dos enantiómeros.

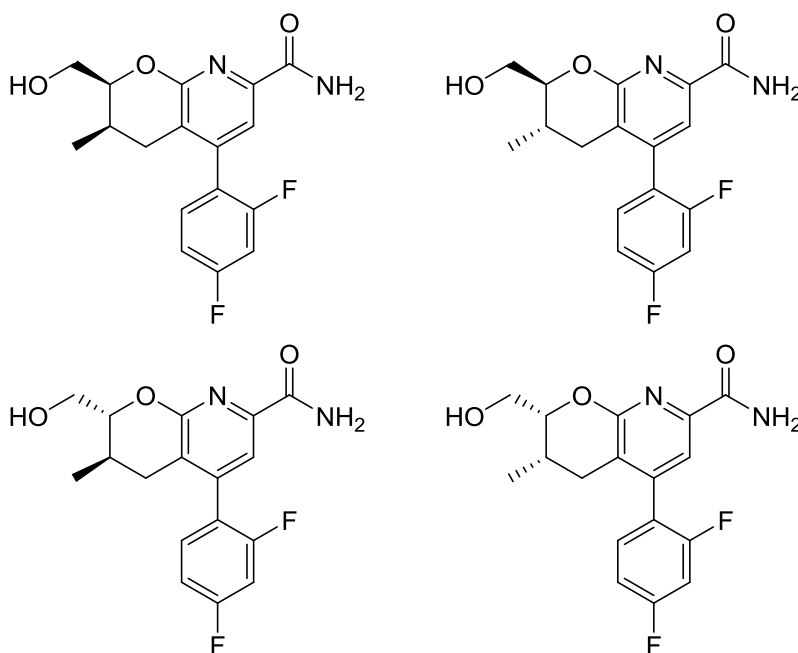
Etapas 7: (S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida



Se agitó una solución de un enantiómero de (S)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (25 mg, 0,07 mmol) en amoníaco (10 M en MeOH) (10 ml) a 26 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 4: 1), procurando un enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para $(C_{16}H_{15}F_2N_2O_3)[M+H]^+$, [321,1], encontrado, [321,0]. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 4,59-4,32 (m, 1H), 3,79 -3,77 (m, 2H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,75-1,73 (m, 1H).

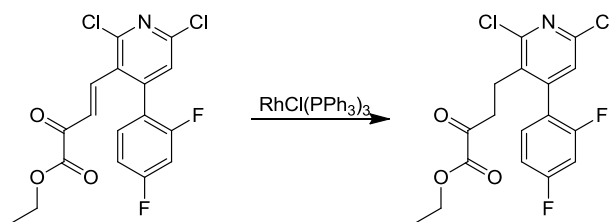
Un tratamiento similar del otro enantiómero de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo procuró el otro enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para $(C_{16}H_{15}F_2N_2O_3)[M+H]^+$, [321,1], encontrado, [321,0]. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 4,36-4,34 (m, 1H), 3,8 (s, 2H), 2,84-2,76 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 1H).

EJEMPLO 2-2A, 2-2B, 2-2C y 2-2D



(2S,3R)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida, (2S,3S)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida, (2R,3R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida, (2R,3S)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

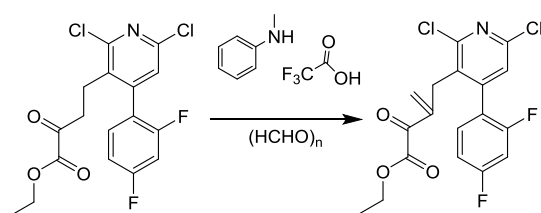
Etapla 1: 4-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-oxobutanoato de etilo



Se agitó una solución de (E)-4-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-oxobut-3-enoato

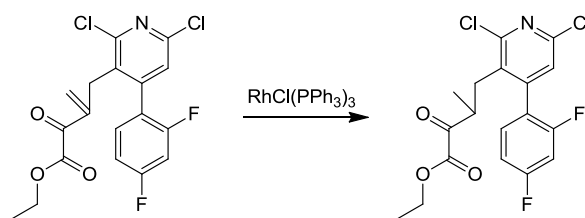
de etilo (Intermedio 2-2, 1,6 g, 4,14 mmol) y cloruro de tris(trifenilfosfino)rodio (I) (0,77 g, 0,83 mmol) en THF (20 ml) y terc-BuOH (20,00 ml) a 35 °C bajo 345 kPa de H₂ durante 1,5 horas. Se concentró la solución a vacío, se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 24 g de columna SepaFlash®, eluyendo con acetato de etilo [0~5] %/éter de petróleo a 35 ml/min), procurando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₄Cl₂F₂NO₃)[M+H]⁺, 389,1, encontrado 387,7. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05-7,22 (m, 2H), 6,84-6,99 (m, 2H), 4,22 (c, *J* = 7,04 Hz, 2H), 2,94-3,05 (m, 2H), 2,83 (d, *J* = 7,43 Hz, 2H), 1,24-1,33 (m, 3H).

Etapla 2: 3-((2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)metil)-2-oxobut-3-enoato de etilo



A una solución de 4-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-oxobutanoato de etilo (3 g, 7,73 mmol) y trifluoroacetato de N-metilanilinio (6,84 g, 31 mmol) en THF (70 ml) se añadió paraformaldehído (234 mg, 7,7 mmol) y se agitó entonces la mezcla a 70 °C bajo N₂ durante 14 h. Se concentró la reacción bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 50:1 a 10:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₄Cl₂F₂NO₃)[M+H]⁺, 400,2, encontrado: 399,9. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 1H), 6,88-7,00 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,34 (c, *J* = 7,06 Hz, 2H), 3,62 (s a, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,06 Hz, 3H).

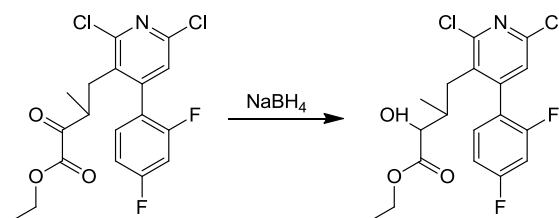
Etapla 3: 4-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-3-metil-2-oxobutanoato de etilo



Se agitó una solución de 3-((2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)metil)-2-oxobut-3-enoato de etilo (750 mg, 1,87 mmol) y cloruro de tris(trifenilfosfino)rodio (I) (347 mg, 0,38 mmol) en THF (15 ml) y terc-BuOH (15,00 ml) a 40 °C bajo 345 kPa de H₂ durante 2 h. Se concentró la solución a vacío, se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®; 4 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 5 % de acetato de etilo/éter de petróleo),

procurando el producto. MS (ESI) calc. para $(C_{18}H_{16}Cl_2F_2NO_3)[M+H]^+$, 402,1, encontrado, 401,9. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10-7,17 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,86-6,98 (m, 2H), 4,13-4,20 (m, 2H), 2,37-3,20 (m, 3H), 1,13-1,32 (m, 6H).

Etapla 4: 4-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo

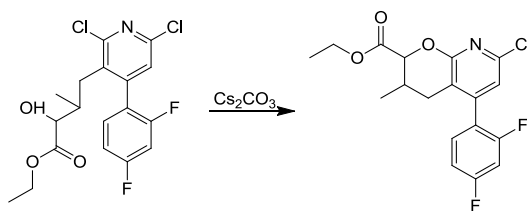


5

A una solución de 4-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-3-metil-2-oxobutanoato de etilo (470 mg, 1,169 mmol) en EtOH se añadió $NaBH_4$ (30 mg, 0,79 mmol) a 0 °C bajo N_2 . Se agitó la mezcla de reacción durante 0,5 h. Se vertió entonces la mezcla en 15 ml de NH_4Cl acuoso saturado. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (30 ml x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (sat., 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el compuesto bruto por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 4 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 10 % de acetato de etilo/éter de petróleo), procurando el producto. MS (ESI) calc. para $(C_{18}H_{18}Cl_2F_2NO_3)[M+H]^+$, 404,0, encontrado, 403,9. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,03-7,17 (m, 2H), 6,83-6,98 (m, 2H), 4,01-4,22 (m, 3H), 2,41-2,87 (m, 3H), 1,11-1,27 (m, 6H).

15

Etapla 5: 7-Cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

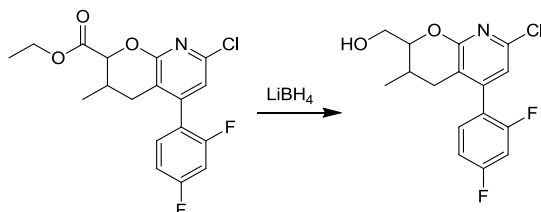


A una solución de 4-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-hidroxi-3-metilbutanoato de etilo (410 mg, 1,01 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió Cs_2CO_3 (661 mg, 2,03 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 85 °C durante 2 h bajo N_2 . Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 20:1 a 5:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para $(C_{18}H_{17}ClF_2NO_3)[M+H]^+$, 368,0, encontrado, 368,0. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11-7,23 (m, 1H), 6,83-

20

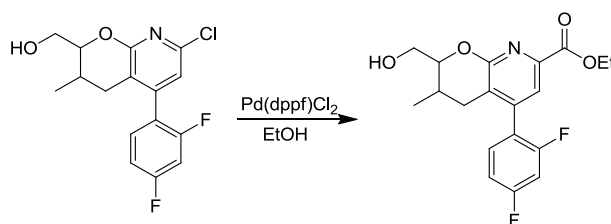
7,02 (m, 3H), 4,59-4,86 (m, 1H), 4,13-4,32 (m, 2H), 2,11-2,67 (m, 3H), 1,23-1,27 (m, 3H), 0,96-1,09 (m, 3H).

Etapla 6: (7-Cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il) metanol



5 A una solución de 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (310 mg, 0,84 mmol) en THF (15 ml) se añadió LiBH₄ (73,4 mg, 3,37 mmol) y se agitó la mezcla a 20 °C bajo N₂ durante 1 h. Se vertió la mezcla en 15 ml de NH₄Cl acuoso saturado. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (30 ml x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (sat., 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y
10 se evaporó el filtrado. Se purificó la mezcla en bruto por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 4 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 % a 40 % de acetato de etilo/éter de petróleo), procurando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₅ClF₂NO₂)[M+H]⁺, 326,1, encontrado, 325,9. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15-7,23 (m, 1H), 6,88-7,02 (m, 2H), 6,83 (d, *J* = 3,52 Hz, 1H), 3,86-4,04 (m, 2H), 3,66-3,85 (m, 1H), 2,16-2,48 (m, 3H), 0,86-1,05 (m, 3H).

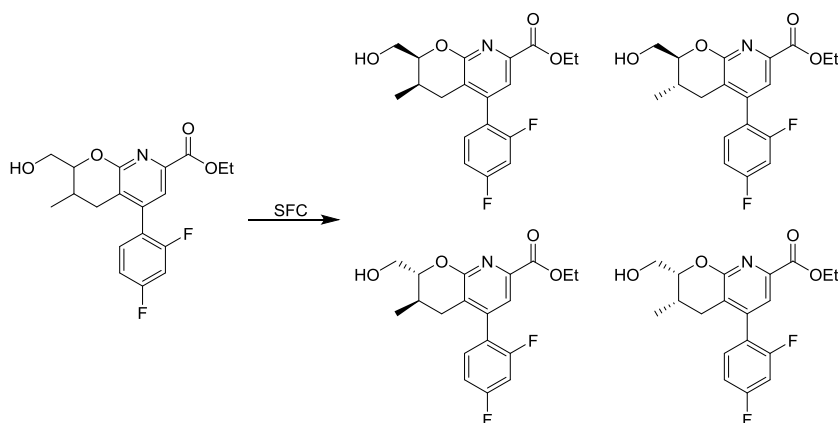
15 Etapla 7: 5-(2,4-Difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



A una solución de (7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metanol (210 mg, 0,65 mmol), acetato de potasio (190 mg, 1,93 mmol) en EtOH seco (50 ml)
20 se añadió Pd(dppf)Cl₂ (70,8 mg, 0,10 mmol) bajo una atmósfera de CO. Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C bajo 345 kPa de CO durante 14 h. Se concentró la solución a vacío, se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®; 4 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 70 % de acetato de etilo/éter de petróleo), procurando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₉H₂₀F₂NO₄) [M+H]⁺, 364,1, encontrado, 364,3. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, *J* =

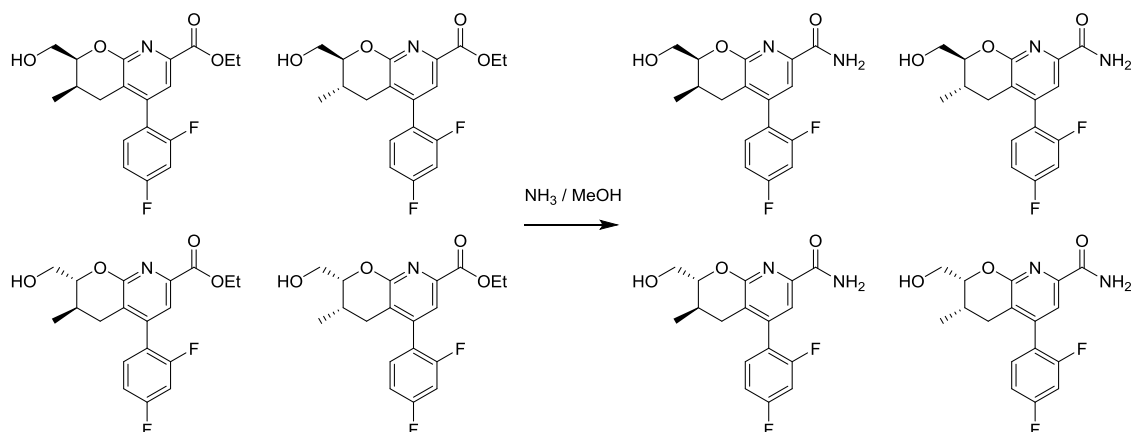
2,65 Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 6,87-7,06 (m, 2H), 4,45 (c, $J = 7,06$ Hz, 2H), 3,92-4,15 (m, 2H), 3,69-3,88 (m, 1H), 2,20-2,63 (m, 2H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,41 (t, $J = 7,06$ Hz, 3H), 0,88-1,09 (m, 3H).

Etapla 8: (2S,3R)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo, (2S,3S)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo, (2R,3R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo, (2R,3S)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (INTERMEDIOS 2-5A, 2-5B, 2-5C, 2-5D)



Se resolvió 5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (30 mg, 0,083 mmol) diastereomérico por SFC quiral (columna: Chiralpak Whelk-01 250 x 30 mm, 10 μ m; fase móvil: 40 % a 40 % de MeOH (que contiene 0,05 % de DEA) en CO₂; caudal: 60 ml/min), dando los cuatro isómeros de los compuestos del título.

Etapla 9: (2S,3R)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida, (2S,3S)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida, (2R,3R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida, (2R,3S)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida



Se agitó una solución de un isómero resuelto de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (8 mg, 0,028 mmol) en amoníaco (10 M en MeOH) (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 h. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo por HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm, 4 μ m; fase móvil: 42 % a 62 % de agua (que contiene 0,1 % de TFA)-ACN; caudal: 25 ml/min), dando un isómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₇F₂N₂O₃)[M+H]⁺, 335,0, encontrado, 334,9. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,57 (s, 1H), 7,29-7,45 (m, 1H), 7,02-7,19 (m, 2H), 4,00-4,09 (m, 1H), 3,90-3,99 (m, 1H), 3,77-3,89 (m, 1H), 2,53-2,67 (m, 1H), 2,40-2,52 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 16,32 Hz, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,39 Hz, 3H).

Un tratamiento similar del otro enantiómero de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo procuró los otros isómeros del compuesto del título.

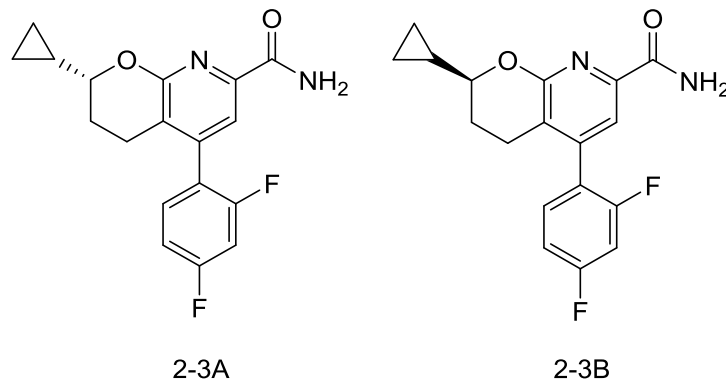
Isómero 2: MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₇F₂N₂O₃)[M+H]⁺, 335,0, encontrado, 334,9. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,65-7,82 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 1H), 6,86-7,08 (m, 2H), 5,98-6,18 (m, 1H), 4,47 (s a, 1H), 3,92-4,05 (m, 1H), 3,77-3,88 (m, 1H), 2,76-2,94 (m, 1H), 2,19-2,42 (m, 2H), 0,94 (d, *J* = 6,39 Hz, 3H).

Isómero 3: MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₇F₂N₂O₃)[M+H]⁺, 335,0, encontrado, 334,9. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,55 (s, 1H), 7,29-7,44 (m, 1H), 6,99-7,21 (m, 2H), 3,98-4,07 (m, 1H), 3,89-3,97 (m, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 2,51-2,63 (m, 1H), 2,38-2,50 (m, 1H), 1,97-2,13 (m, 1H), 1,03 (d, *J* = 6,65 Hz, 3H).

Isómero 4: MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₇F₂N₂O₃)[M+H]⁺, 335,0, encontrado, 334,9. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (s a, 2H), 7,13-7,18 (m, 1H), 6,78-6,99 (m, 2H), 5,82 (s a, 1H), 4,41 (s a, 1H), 3,86-4,08 (m, 1H), 3,75 (d, *J* = 9,00 Hz, 1H), 2,68-2,96 (m, 1H), 2,15-2,40 (m, 2H), 0,87

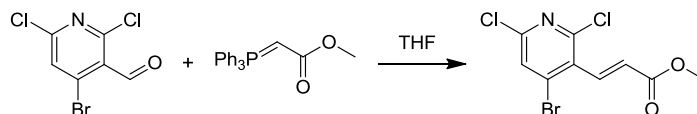
(d, $J = 5,87$ Hz, 3H).

EJEMPLO 2-3A y 2-3B

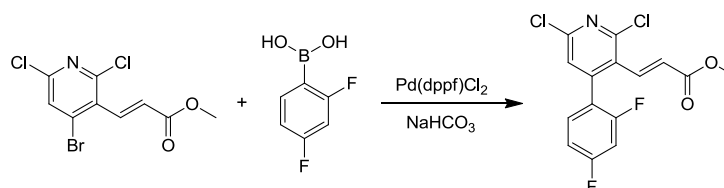


2-3A: (R)-2-Ciclopropil-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y 2-3B: (S)-2-ciclopropil-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

Etapas 1: (E)-3-(4-Bromo-2,6-dicloropiridin-3-il)acrilato de metilo



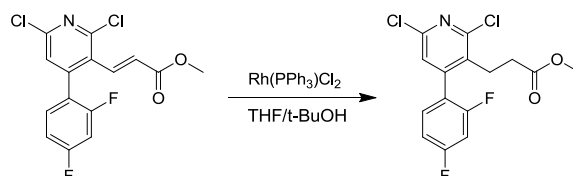
Se agitó una solución de 4-bromo-2,6-dicloronicotinaldehído (6 g, 23,8 mmol) y 2-(trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (9,5 g, 30 mmol) en THF (150 ml) a 80 °C bajo N_2 durante 2 h. Se retiró el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 20: 1), dando el producto. Etapas 2: (E)-3-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)acrilato de metilo



Se agitó una mezcla de (E)-3-(4-bromo-2,6-dicloropiridin-3-il)acrilato de metilo (6,5 g, 21 mmol), ácido 2,4-difluorofenilborónico (3,3 g, 21 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,5 g, 2,1 mmol) y $NaHCO_3$ (3,5 g, 42 mmol) en 1,4-dioxano/agua (50 ml/10 ml) a 100 °C bajo N_2 durante 3 h. Se concentró la mezcla a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 20:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para $(C_{15}H_{10}Cl_2F_2NO_2)$ $[M+H]^+$, 344,0, encontrado, 344,2. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (d,

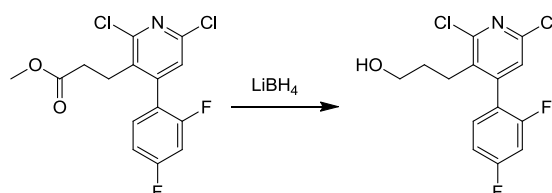
$J = 16$ Hz, 1H), 6,96-7,20 (m, 2H), 6,86-6,92 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 3,71 (s, 3H).

Etapas 3: 3-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)propanoato de metilo (INTERMEDIO 2-6)



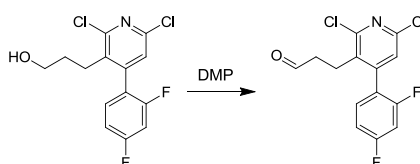
- 5 Se agitó una solución de $\text{Rh(PPh}_3\text{)Cl}_2$ (1,35 g, 1,46 mmol) y (*E*)-3-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)acrilato de metilo (2,5 g, 7,3 mmol) en THF/*tert*-BuOH (20 ml/20 ml) a 40 °C bajo 345 kPa de H_2 durante 12 h. Se retiró el MeOH bajo presión reducida y se purificó el residuo bruto por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 5:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para $(\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_2)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 346,0, encontrado, 346,1. RMN de ^1H
- 10 (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10-7,17 (m, 2H), 6,92-7,01 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,86-2,90 (m, 2H), 2,44-2,48 (m, 2H).

Etapas 4: 3-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)propan-1-ol



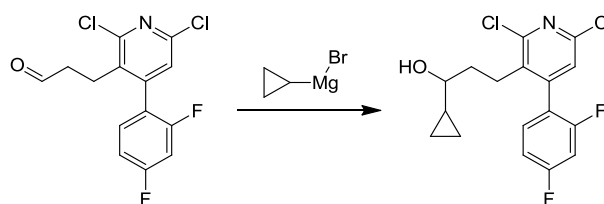
- A la solución de 3-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)propanoato de metilo (850 mg, 2,5 mmol) en THF (15 ml) se añadió LiBH_4 (68,2 mg, 9,82 mmol) a 0 °C bajo N_2 . Se agitó la mezcla resultante a 18 °C durante 16 h. Se vertió la reacción en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se concentraron las capas orgánicas combinadas a vacío y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (ISCO®, 4 g de columna SepaFlash®, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo al 0-30 %), dando el producto. MS (ESI) calc. para $(\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO})$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 318,0, encontrado, 318,1. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,15-7,22
- 20 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,91-7,03 (m, 2H), 3,49-3,55 (m, 2H), 2,66 (s a, 2H), 1,68 (s a, 2H).

Etapas 5: 3-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)propanal (INTERMEDIO 2-7)



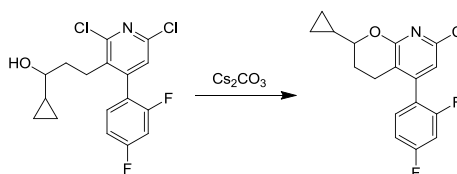
A una solución de 3-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il) propan-1-ol (525 mg, 1,65 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DMP (840 mg, 1,980 mmol) a 0 °C y se agitó la reacción a 0 °C durante 1 h. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 12 g de columna SepaFlash®, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo al 15 %), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₄H₁₀Cl₂F₂NO) [M+H]⁺, 316,0, encontrado, 315,9.

Etapas 6: 1-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)propan-1-ol



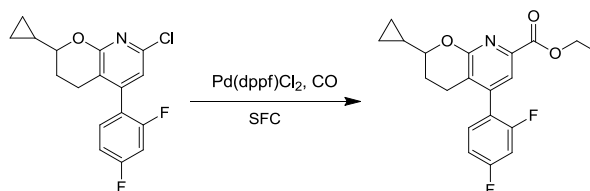
A una solución de 3-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)propanal (350 mg, 1,1 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (4,4 ml, 2,2 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se vertió la reacción en solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml x 3) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 12 g de columna SepaFlash®, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo al 15 %), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₆Cl₂F₂NO) [M+H]⁺, 358,1, encontrado, 357,9. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,07-7,15 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,83-6,95 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,60-2,69 (m, 2H), 1,52 (s, 1H), 0,66 (dd, J = 4,41, 8,16 Hz, 1H), 0,35 (d, J = 7,94 Hz, 2H), 0,07-0,15 (m, 1H), -0,02-0,06 (m, 1H).

Etapas 7: 7-Cloro-2-ciclopropil-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina



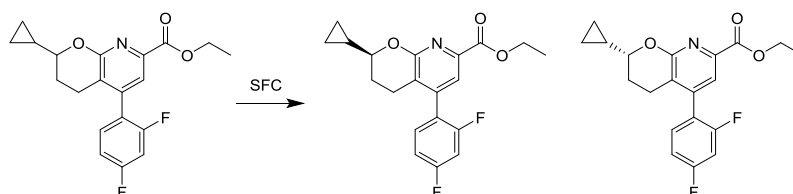
Se agitó una mezcla de 1-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)propan-1-ol (250 mg, 0,698 mmol) y Cs₂CO₃ (568 mg, 1,745 mmol) en MeCN (10 ml) a 90 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 12 g de columna SepaFlash®, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo al 15 %), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₅ClF₂NO) [M+H]⁺, 322,0, encontrado, 321,9.

Etapas 5: 2-Ciclopropil-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



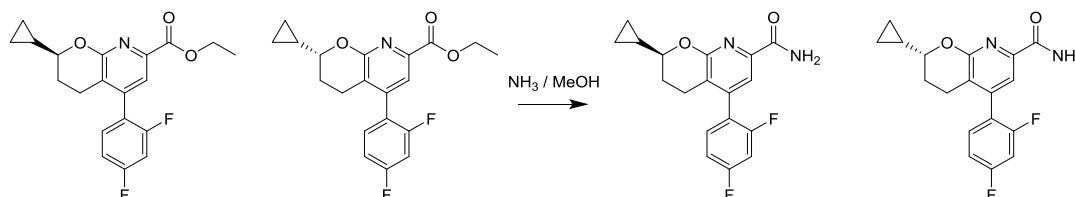
Se agitó una mezcla de 7-cloro-2-ciclopropil-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina (180 mg, 0,56 mmol), acetato de potasio (110 mg, 1,1 mmol) y PdCl₂(dppf) (82 mg, 0,11 mmol) en EtOH (15 ml) a 80 °C bajo 345 kPa de CO durante 5 h. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 4 g de columna SepaFlash®, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo al 20 %), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₂₀H₁₉F₂NO₃Na) [M+Na]⁺, 382,1, encontrado, 382,0.

10 Etapas 8: (S)-2-Ciclopropil-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo y (R)-2-ciclopropil-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



Se resolvió el 2-ciclopropil-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo racémico (160 mg, 0,45 mmol) por SFC quiral (columna: Chiralpak AD 250 x 30 mm, 5 µm; fase móvil: 40 % a 40 % de EtOH (que contiene 0,05 % de DEA) en CO₂; caudal: 65 ml/min), dando los dos enantiómeros.

20 Etapas 9: (S)-2-Ciclopropil-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (R)-2-ciclopropil-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

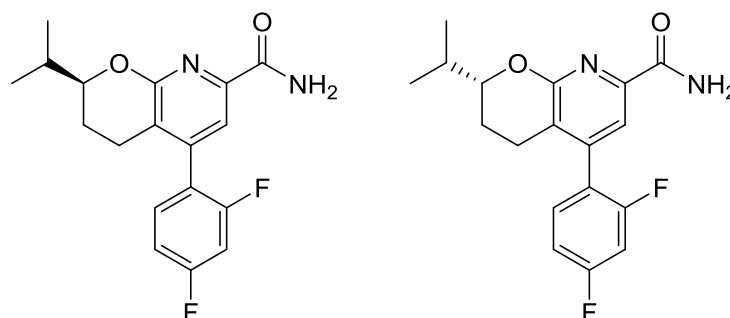


Se agitó una solución de un enantiómero de 2-ciclopropil-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-

pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (70 mg, 0,20 mmol) en amoniaco (10 M en MeOH) (15 ml) a 19 °C durante 5 h. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo por HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm, 4 µm; fase móvil: 50 % a 70 % de agua (que contiene 0,1 % de TFA)-ACN; caudal: 25 ml/min), dando un enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₇F₂N₂O₂) [M+H]⁺, 331,1, encontrado, 331,0. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,18 (s, 1H), 6,96-7,06 (m, 1H), 6,69-6,80 (m, 2H), 3,28 (t, *J* = 8,27 Hz, 1H), 2,31-2,43 (m, 1H), 2,17-2,28 (m, 1H), 1,79 (d, *J* = 13,67 Hz, 1H), 1,38-1,51 (m, 1H), 0,72-0,84 (m, 1H), 0,13-0,34 (m, 3H), -0,01-0,08 (m, 1H).

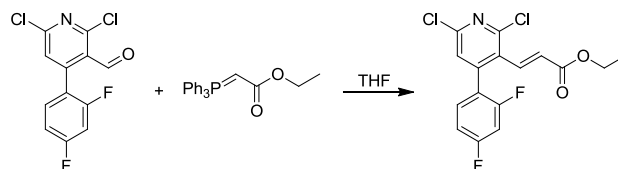
Un tratamiento similar del otro enantiómero de 2-ciclopropil-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo procuró el otro enantiómero del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,19 (s, 1H), 6,96-7,05 (m, 1H), 6,70-6,79 (m, 2H), 3,28 (t, *J* = 8,38 Hz, 1H), 2,31-2,44 (m, 1H), 2,15-2,28 (m, 1H), 1,79 (d, *J* = 13,89 Hz, 1H), 1,37-1,51 (m, 1H), 0,72-0,83 (m, 1H), 0,13-0,34 (m, 3H), -0,02-0,07 (m, 1H).

EJEMPLO 2-4A y 2-4B



(S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-isopropil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-isopropil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

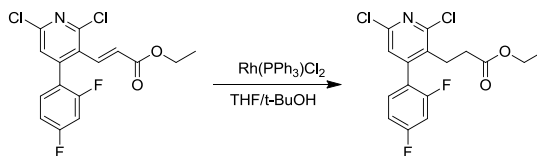
Etapas 1: (E)-3-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)acrilato de etilo



Se agitó una solución de 2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)nicotinaldehído (6 g, 21 mmol) y 2-(trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (8,7 g, 25 mmol) en THF (100 ml) a 70 °C durante 12 h. Se retiró el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para

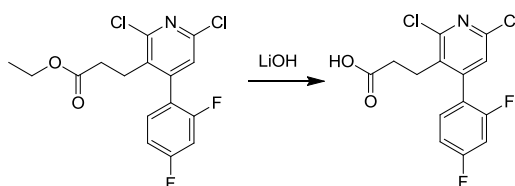
(C₁₆H₁₂Cl₂F₂NO₂) [M+H]⁺, 358,0, encontrado, 358,2.

Etapa 2: 3-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)propanoato de etilo



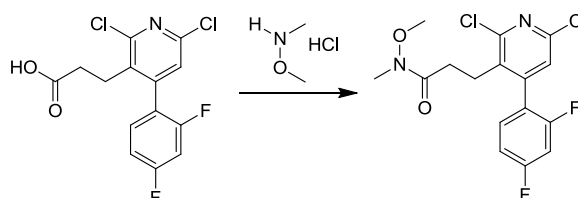
Se agitó una solución de Rh(PPh₃)Cl₂ (5,8 g, 6,3 mmol) y (E)-3-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)acrilato de etilo (7,5 g, 21,0 mmol) en THF/*tert*-BuOH (50 ml/50 ml) a 50 °C bajo 276 kPa de H₂ durante 12 h. Se retiró el MeOH bajo presión reducida y se purificó el residuo bruto por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo 10:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₄Cl₂F₂NO₂) [M+H]⁺, 360,0, encontrado, 360,2, RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,32-7,38 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H), 4,01 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,43 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Etapa 3: Ácido 3-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)propanoico



Se disolvió 3-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)propanoato de etilo (0,6 g, 1,7 mmol) en 40 ml de (THF: H₂O = 3:1). Se agitó la mezcla a 25 °C. Se añadió entonces LiOH (0,21 g, 5,1 mmol) a la solución. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 4 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se ajustó a pH 5 con monohidrato de ácido cítrico. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (20 ml x 3) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se concentraron las capas orgánicas combinadas procurando el producto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) calc. para (C₁₄H₁₀Cl₂F₂NO₂) [M+H]⁺, 332,0, encontrado, 331,9.

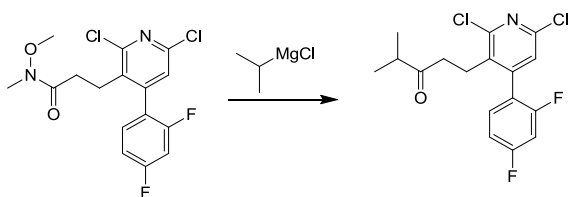
Etapa 4: 3-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-N-metoxi-N-metilpropanamida



A una solución de ácido 3-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)propanoico (0,5 g, 1,5 mmol) en THF (15 ml) se añadió HATU (0,76 g, 2 mmol) seguido de TEA (0,45 g, 4,5 mmol).

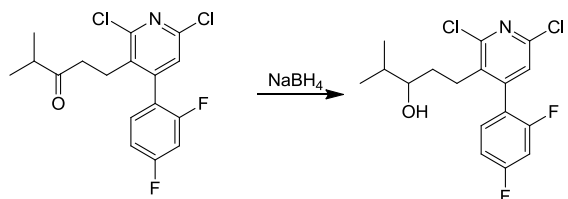
Se agitó la mezcla a 25 °C durante 10 min. Se añadió entonces clorhidrato de dimetilhidroxilamina (0,2 g, 2,0 mmol) a la mezcla. Se agitó la reacción a 25 °C durante 1 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®; 4 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₅Cl₂F₂N₂O₂) [M+H]⁺, 375,0, encontrado, 374,9.

Etapas 5: 1-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-4-metilpentan-3-ona



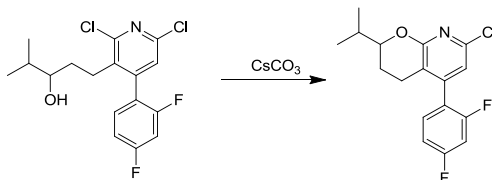
A una solución de 3-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-N-metoxi-N-metilpropanamida (0,5 g, 1,3 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C bajo N₂ se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (1,3 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 6 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl (1 M, 2x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo), procurando el compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₆Cl₂F₂NO) [M+H]⁺, 358,0, encontrado, 357,9.

Etapas 6: 1-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-4-metilpentan-3-ol

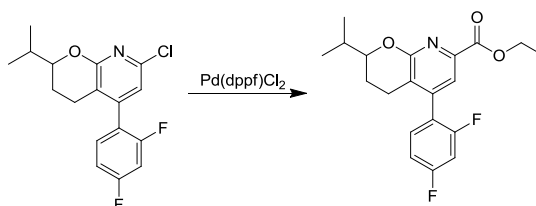


A una solución de 1-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-4-metilpentan-3-ona (0,14 g, 0,39 mmol) en CH₃OH (10 ml) a 0 °C bajo N₂ se añadió NaBH₄ (0,015 g, 0,4 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 0,5 h. Se vertió la mezcla en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Se concentraron las capas orgánicas combinadas bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo 1:10), procurando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₈Cl₂F₂NO) [M+H]⁺, 360,1, encontrado,

359,9.

Etapla 7: 7-Cloro-5-(2,4-dimetilfenil)-2-isopropil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina

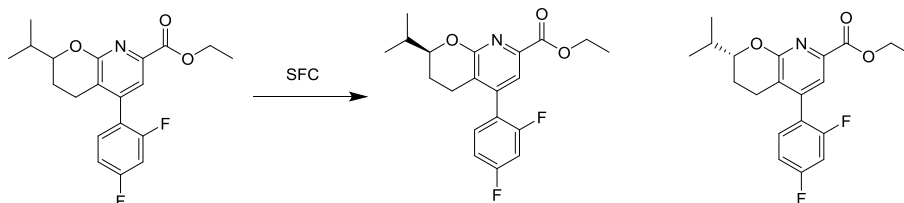
A una solución de 1-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-4-metilpentan-3-ol en CH₃CN
 5 (20 ml) se añadió Cs₂CO₃ (0,2 g, 0,6 mmol) y se agitó la mezcla a 90 °C durante 10 h. Se vertió
 la solución en H₂O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Se concentraron las
 capas orgánicas combinadas bajo presión reducida y se purificaron mediante TLC prep. (gel de
 sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:10), procurando el producto. RMN de ¹H
 (400 MHz, CDCl₃) δ 7,18-7,07 (m, 1H), 6,96-6,80 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H),
 10 2,64-2,46 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,66-1,47 (m, 1H), 1,05-0,90 (m, 6H).

Etapla 8: 5-(2,4-Difluorofenil)-2-isopropil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo

Se añadieron a una solución de 7-cloro-5-(2,4-dimetilfenil)-2-isopropil-3,4-dihidro-2H-
 15 pirano[2,3-b]piridina (0,1 g, 0,29 mmol) en EtOH (15 ml) Pd(dppf)Cl₂ (0,021 g, 0,029 mmol) y
 KOAc (0,058 g, 0,58 mmol). Se agitó la mezcla a 60 °C bajo atmósfera de CO durante 10 h. Se
 concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante TLC
 prep. (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:4), procurando el producto.
 MS (ESI) calc. para (C₂₀H₂₂F₂NO₃) [M+H]⁺, 362,0, encontrado, 361,9. RMN de ¹H (400 MHz,
 20 CDCl₃) δ 7,56 (s, 1H), 7,27-7,13 (m, 1H), 7,03-6,82 (m, 2H), 4,40 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,98 (dd,
 J = 5,7, 9,2 Hz, 1H), 2,79-2,44 (m, 2H), 2,11-1,82 (m, 3H), 1,72-1,54 (m, 1H), 1,37 (t, J = 7,0
 Hz, 3H), 1,11-0,93 (m, 6H).

Etapla 9: (S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-isopropil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-isopropil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo

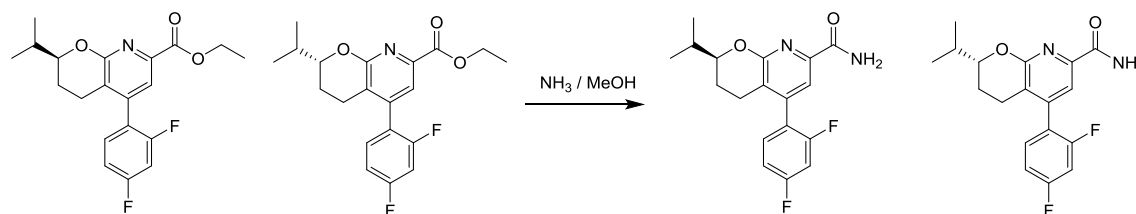
25



Se resolvió el 5-(2,4-difluorofenil)-2-isopropil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo racémico (90 mg, 0,25 mmol) por SFC quiral (columna: Chiralpak AD 250 x 30 mm, 5 μ m; fase móvil: 40 % a 40 % de EtOH (que contiene 0,05 % de DEA) en CO₂; caudal: 65 ml/min), dando los dos enantiómeros.

Etapas 10:

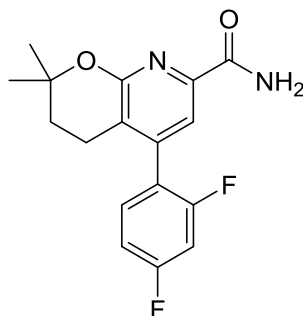
(S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-isopropil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-isopropil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



Se agitó una solución de un enantiómero de 5-(2,4-difluorofenil)-2-isopropil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (40 mg, 0,11 mmol) en amoníaco (10 M en MeOH) (20 ml) a 20 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante TLC prep., dando un enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₉F₂N₂O₂) [M+H]⁺, 333,1, encontrado, 332,9. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (s a, 1H), 7,35-7,24 (m, 1H), 7,09-6,97 (m, 2H), 3,96 (dd, *J* = 5,6, 9,2 Hz, 1H), 2,76-2,60 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 1H), 0,99 (dd, *J* = 6,8, 16,8 Hz, 6H).

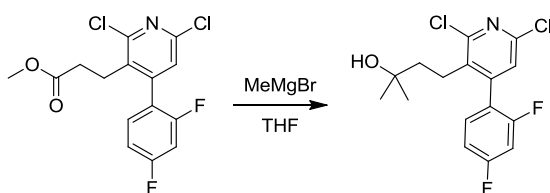
Un tratamiento similar del otro enantiómero de 5-(2,4-difluorofenil)-2-isopropil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo procuró el otro enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₉F₂N₂O₂) [M+H]⁺, 333,1, encontrado, 332,9. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (s a, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,18-7,06 (m, 2H), 4,05 (dd, *J* = 5,4, 9,4 Hz, 1H), 2,87-2,68 (m, 1H), 2,64-2,49 (m, 1H), 2,13-1,91 (m, 2H), 1,77-1,59 (m, 1H), 1,09 (dd, *J* = 6,7, 16,6 Hz, 6H).

EJEMPLO 2-5



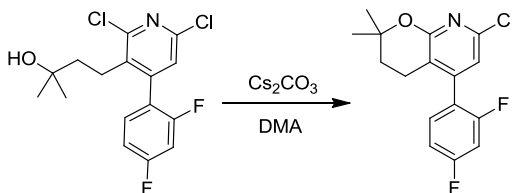
5-(2,4-Difluorofenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

Etapas 1: 4-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-metilbutan-2-ol



- 5 Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (0,64 ml, 1,9 mmol) a una solución de 3-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)propanoato de metilo (Intermedio 2-6, 110 mg, 0,32 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 1 h. Se inactivó la mezcla con NH₄Cl acuoso saturado (20 ml). Se extrajo entonces la mezcla con acetato de etilo (10 ml x 3). Se concentró la mezcla a vacío y se purificó el residuo
- 10 mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:3), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₆Cl₂F₂NO) [M+H]⁺, 346,0, encontrado, 345,9. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,14 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04-6,91 (m, 2H), 2,64 (s a, 2H), 1,53 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 1,09 (s, 6H).

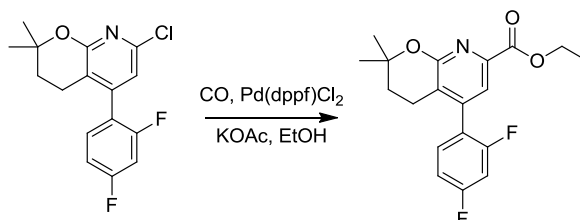
Etapas 2: 7-Cloro-5-(2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina



- 15 Se agitó una mezcla de 4-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-metilbutan-2-ol (65 mg, 0,19 mmol) y Cs₂CO₃ (120 mg, 0,38 mmol) en DMA (5 ml) a 120 °C durante 19 h. Se lavó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Se concentraron las capas orgánicas combinadas a vacío dando el producto bruto, que se purificó
- 20 mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:3), dando el

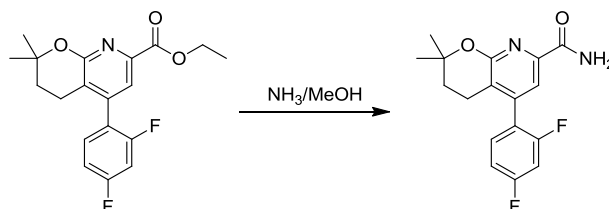
producto. MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₅ClF₂NO) [M+H]⁺, 310,1, encontrado, 310,1.

Etapas 3: 5-(2,4-Difluorofenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



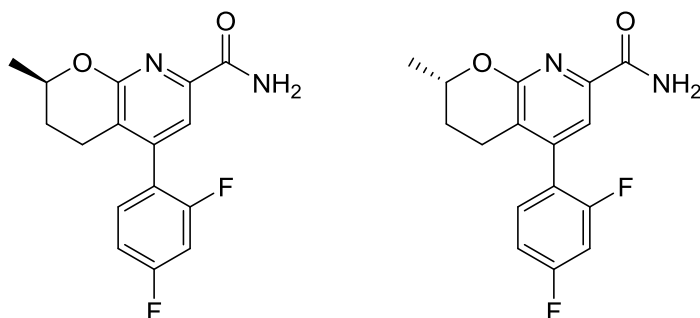
- 5 A una solución de 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina (25 mg, 0,08 mmol) y acetato de potasio (15,8 mg, 0,16 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió PdCl₂(dppf) (11,8 mg, 0,016 mmol) bajo atmósfera de N₂. Se desgasificó la mezcla y se rellenó con CO (tres veces). Se agitó la mezcla resultante bajo 345 kPa de CO a 80 °C durante 30 h. Se separó el catalizador por filtración, se concentró el filtrado bajo presión reducida y se purificó mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1: 5), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₉H₂₀F₂NO₃) [M+H]⁺, 348,1, encontrado, 348,5.
- 10

Etapas 4: 5-(2,4-Difluorofenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida



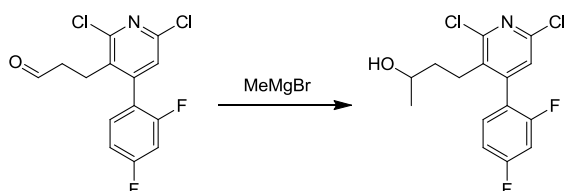
- Se agitó una solución de 5-(2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato (15 mg, 0,05 mmol) en NH₃/MeOH (20 ml) a 25 °C durante 24 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó mediante TLC prep. (gel de sílice, acetato de etilo), dando el compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₇F₂N₂O₂) [M+H]⁺, 319,1, encontrado, 318,9. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,55 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,19-7,07 (m, 1H), 2,66 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,84 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,43 (s, 6H).
- 15

20 EJEMPLO 2-6A y 2-6B



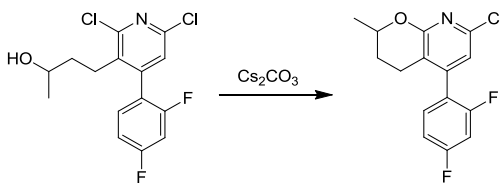
(R)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (S)-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

Etapla 1: 4-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)butan-2-ol



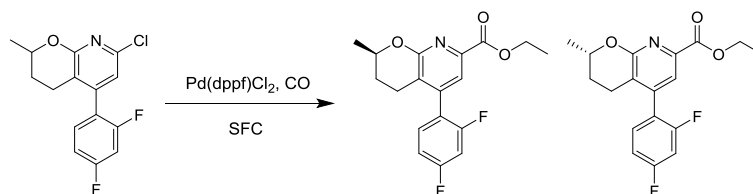
5 Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,7 ml, 5,1 mmol) a la solución de 3-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)propanal (Intermedio 2-7, 270 mg, 0,85 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C bajo N₂. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 1,5 h. Se inactivó la reacción con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se concentraron las capas orgánicas combinadas a vacío y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 4 g de columna SepaFlash®, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo al 0-30%), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₅H₁₄Cl₂F₂NO) [M+H]⁺, 332,0, encontrado, 331,9.

Etapla 2: 7-Cloro-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina



15 Se agitó una mezcla de 4-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)butan-2-ol (200 mg, 0,60 mmol) y Cs₂CO₃ (392 mg, 1,20 mmol) en MeCN (10 ml) a 90 °C durante 22 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Se concentraron las capas orgánicas combinadas a vacío y se purificaron mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:3), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₅H₁₃ClF₂NO) [M+H]⁺, 296,1, encontrado, 296,1.

Etapa 3: (R)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo y (S)-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina-7-carboxilato de etilo

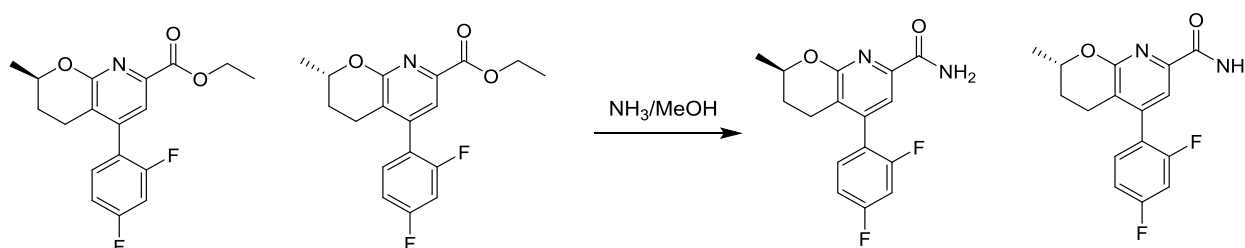


- 5 A una solución de 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina (120 mg, 0,41 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió acetato de potasio (80 mg, 0,81 mmol) y PdCl₂(dppf) (30 mg, 0,04 mmol) bajo atmósfera de N₂. Se desgasificó la mezcla y se rellenó con CO (tres veces). Se agitó la mezcla resultante bajo 345 kPa de CO a 70 °C durante 7 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida, dando el producto bruto que se purificó mediante
- 10 TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1), procurando el producto racémico. MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₈F₂NO₃) [M+H]⁺, 334,1, encontrado, 33,1.

Se resolvió el 5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo racémico SFC quiral (columna: Chiralpak Whelk-01 250 x 30 mm, 10 µm; fase móvil: 40 % a 40 % de MeOH (que contiene 0,05 % de DEA) en CO₂; caudal: 50 ml/min), dando los dos

15 enantiómeros.

Etapa 4: (R)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (S)-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida



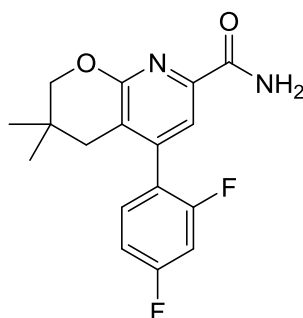
- Se agitó una solución de un enantiómero de 5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (35 mg, 0,11 mmol) en amoníaco (10 M en MeOH)
- 20 (20 ml) a 15 °C durante 15 h. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó mediante HPLC Prep (columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm, 4 µm; fase móvil: 43 % a 63 % de agua (que contiene 0,1 % de TFA)-ACN; caudal: 25 ml/min), dando un enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₅F₂N₂O₂) [M+H]⁺, 305,1, encontrado, 305,0. RMN de ¹H (400

MHz, CDCl₃) δ 7,79-7,66 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,03-6,88 (m, 2H), 5,81 (s a, 1H), 4,50-4,38 (m, 1H), 2,75 (s a, 1H), 2,56 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,76-1,59 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

Un tratamiento similar del otro enantiómero de 5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo procuró el otro enantiómero del compuesto del título.

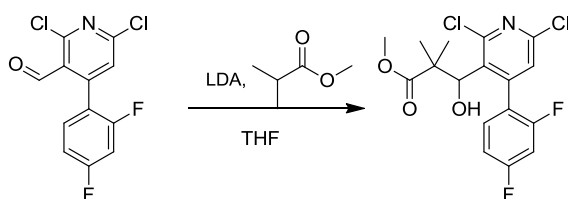
MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₅F₂N₂O₂) [M+H]⁺, 305,1, encontrado, 305,0. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,03-6,88 (m, 2H), 5,66 (s a, 1H), 4,50-4,39 (m, 1H), 2,73 (s a, 1H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,76-1,62 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

10 EJEMPLO 2-7



5-(2,4-Difluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

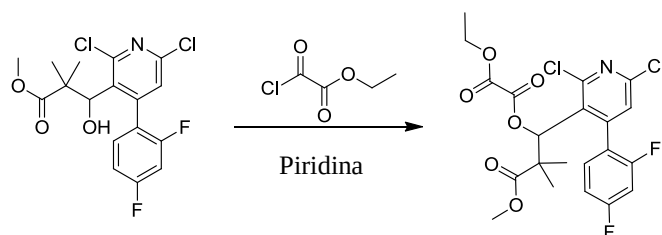
Etapas 1: 3-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo



A una solución de isobutirato de metilo (1,7 g, 17 mmol) en THF (20 ml) bajo N₂ a -60 °C se añadió LDA (8,35 ml, 16,7 mmol). Se agitó la reacción a -60°C durante 0,5 h. Se añadió lentamente 2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)nicotinaldehído (Intermedio 2-1, 4 g, 14 mmol) durante 30 min. Se agitó la reacción a -60°C durante 1 h. Se inactivó la mezcla con NH₄Cl acuoso (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). Se concentraron los extractos orgánicos combinados bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 40 g de columna SepaFlash®, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo al 10-20%), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₆Cl₂F₂NO₃) [M+H]⁺, 390,0, encontrado,

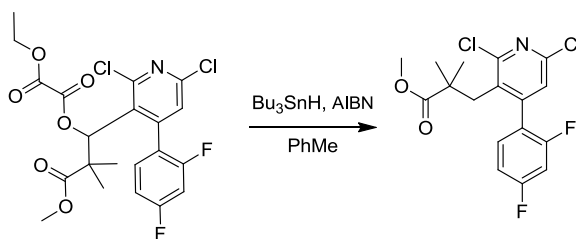
389,9. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51-7,32 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,15-6,96 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,02-0,91 (m, 6H).

Etapla 2: Oxalato de 1-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropiletilo



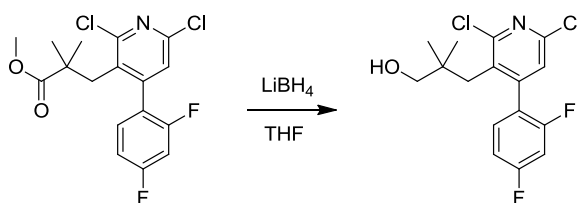
Se agitó una mezcla de 3-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil) piridin-3-il)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato (1,2 g, 3,1 mmol), 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (830 mg, 6,1 mmol) y piridina (478 mg, 6,1 mmol) en DCM (20 ml) a 25 °C durante 12 h. Se inactivó la mezcla con agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml) y se concentró bajo presión reducida, dando el producto que se usó en las etapas subsiguientes sin purificación adicional.

Etapla 3: 3-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



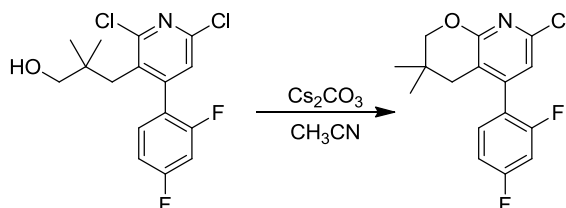
A una mezcla de oxalato de 1-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-3-metoxi-2,2-dimetil-3-oxopropiletilo (750 mg, 1,5 mmol) y Bu_3SnH (890 mg, 3,1 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió AIBN (75 mg, 0,46 mmol) bajo atmósfera de N_2 . Se agitó la reacción a 80 °C durante 1 h. Se retiró el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 5:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para $(\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_2)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 374,0, encontrado, 374,0. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19-7,12 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99-6,83 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,27-3,12 (m, 1H), 3,05-2,89 (m, 1H), 0,88 (d, $J = 10,6$ Hz, 6H).

Etapla 4: 3-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol



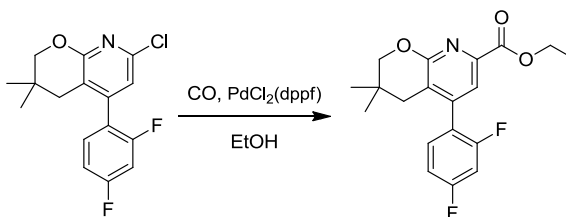
A una solución de 3-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (130 mg, 0,34 mmol) en THF (4 ml) se añadió LiBH₄ (14,5 mg, 0,66 mmol) bajo atmósfera de N₂. Se agitó la reacción a 60 °C durante 4 h, se inactivó entonces con NH₄ acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron dando un residuo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 10:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₆Cl₂F₂NO) [M+H]⁺, 346,0, encontrado, 345,9. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19-7,13 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,99-6,83 (m, 2H), 3,09 (s a, 2H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,73 (s a, 1H), 0,61 (s a, 6H).

Etapas 5: 7-Cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina



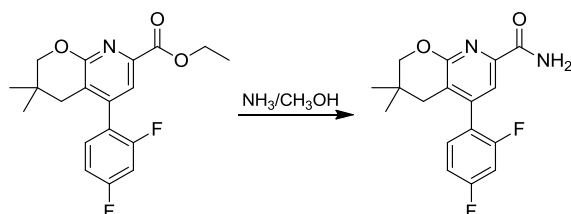
Se agitó una mezcla de 3-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ol (100 mg, 0,29 mmol) y Cs₂CO₃ (190 mg, 0,58 mmol) en CH₃CN (20 ml) a 70 °C durante 12 h. Se retiró el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 10:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₅ClF₂NO) [M+H]⁺, 310,0, encontrado, 310,1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,13 (m, 1H), 7,01-6,88 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,26 (s a, 2H), 0,96 (s, 6H).

Etapas 6: 5-(2,4-Difluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



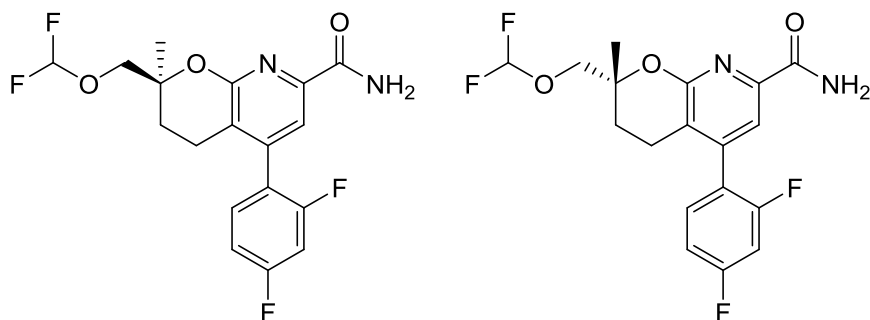
A una solución de 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina (60 mg, 0,19 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió acetato de potasio (98 mg, 0,58 mmol) y PdCl₂(dppf) (28 mg, 0,04 mmol) bajo atmósfera de N₂. Se desgasificó la mezcla y se rellenó con CO (tres veces). Se agitó la mezcla resultante bajo 345 kPa de CO a 70 °C durante 8 h. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 5:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₉H₂₀F₂NO₃) [M+H]⁺, 348,1, encontrado, 348,0. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (s, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H), 4,43 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,99 (s, 6H).

10 Etapa 7: 5-(2,4-Difluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida



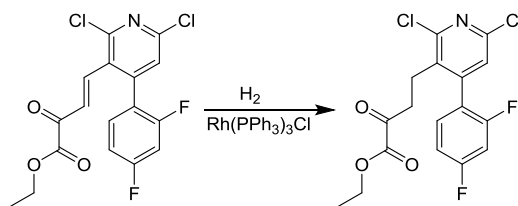
Se agitó una mezcla de 5-(2,4-difluorofenil)-3,3-dimetil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (50 mg, 0,14 mmol) y amoníaco en MeOH (15 ml, 150 mmol) a 25 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida, dando el compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₇F₂N₂O₂) [M+H]⁺, 319,1, encontrado, 319,1. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,57 (s, 1H), 7,42-7,32 (m, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,93 (s, 2H), 0,99 (s, 6H).

EJEMPLO 2-8A y 2-8B



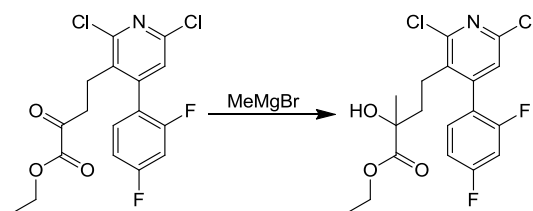
20 (S)-2-(Difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

Etapa 1: 4-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-oxobutanoato de etilo



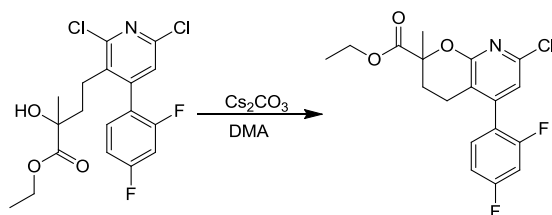
A una solución agitada de (E)-4-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-oxobut-3-enoato de etilo (Intermedio 2-2, 2,1 g, 5,44 mmol) en THF (20 ml) y terc-BuOH (20 ml) se añadió cloruro de tris(trifenilfosfino)rodio (I) (1,0 g, 1,1 mmol) a 25 °C y se agitó la solución a 40 °C bajo 345 kPa de H₂ durante 19 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®; 40 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 3 % de acetato de etilo/éter de petróleo), procurando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₄Cl₂F₂NO₃) [M+H]⁺, 388,0, encontrado, 388,0. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23-7,16 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,06-6,91 (m, 2H), 4,34-4,22 (m, 2H), 3,16-2,98 (m, 2H), 2,90 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: 4-(2,6-Dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilbutanoato de etilo



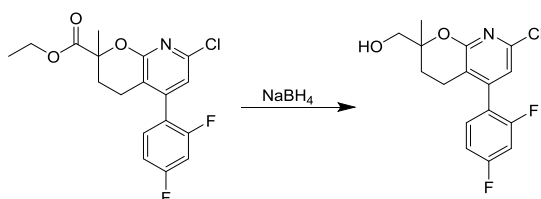
Se añadió lentamente gota a gota MeMgBr (0,54 ml, 1,73 mmol) a una solución de 4-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-oxobutanoato de etilo (670 mg, 1,73 mmol) en THF (18 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 1 h. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (30 ml) y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml x 2). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 12 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 10 % de acetato de etilo/éter de petróleo), procurando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₇Cl₂F₂NO₃) [M+H]⁺, 406,2, encontrado 405,9. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27-7,18 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,09-6,95 (m, 2H), 4,28-4,18 (m, 1H), 4,18-4,07 (m, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,79 (dt, *J* = 3,8, 12,9 Hz, 1H), 2,48 (dt, *J* = 4,8, 12,9 Hz, 1H), 1,95 (dt, *J* = 4,5, 12,8 Hz, 1H), 1,81-1,68 (m, 1H), 1,35 (s, 3 H), 1,33-1,26 (m, 3H).

Etapa 3: 7-Cloro-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo



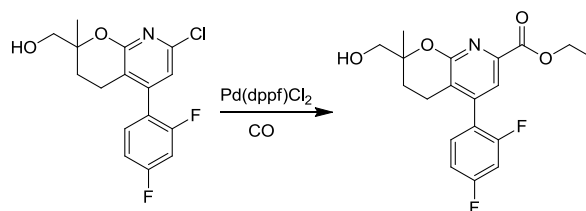
A una solución de 4-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-hidroxi-2-metilbutanoato de etilo (270 mg, 0,66 mol) en DMA (5 ml) se añadió Cs_2CO_3 (429 mg, 1,32 mmol). Se desgasificó la mezcla y se rellenó con N_2 tres veces. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 100 minutos. Se vertió la mezcla en agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 12 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 10 % de acetato de etilo/éter de petróleo), dando el producto. MS (ESI) calc, para $(\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}_3)[\text{M}+\text{H}]^+$, 368,0, encontrado 367,9. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17-7,07 (m, 1H), 6,95-6,81 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,25-4,07 (m, 2H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,46-2,25 (m, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Etapas 4: (7-Cloro-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metanol



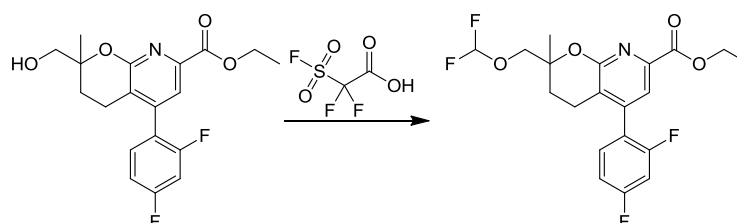
A una solución de 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo (166 mg, 0,45 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió NaBH_4 (34,8 mg, 0,9 mmol). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1,5 h bajo N_2 . Se añadió acetona (1 ml) a la mezcla y se retiró el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 12 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 10 a 30 % de acetato de etilo/éter de petróleo), dando el producto. MS (ESI) calc. para $(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_2)[\text{M}+\text{H}]^+$, 326,0, encontrado 325,9. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,19 (m, 1H), 7,04-6,90 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 2,56-2,43 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,29-1,21 (m, 1H).

Etapas 5: 5-(2,4-Difluorofenil)-2-(hidroximetil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



A una mezcla de (7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metanol (106 mg, 0,326 mmol) y Pd (dppf)Cl₂ (24 mg, 0,03 mmol) en EtOH (30 ml) bajo argón se añadió KOAc (63,9 mg, 0,652 mmol). La mezcla se desgasificó y se rellenó con argón tres veces. Se agitó la mezcla resultante bajo 345 kPa de CO a 70 °C durante 24 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 12 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 10 a 60 % de acetato de etilo/éter de petróleo), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₉H₁₉F₂NO₄)[M+H]⁺, 364,1, encontrado 364,0.

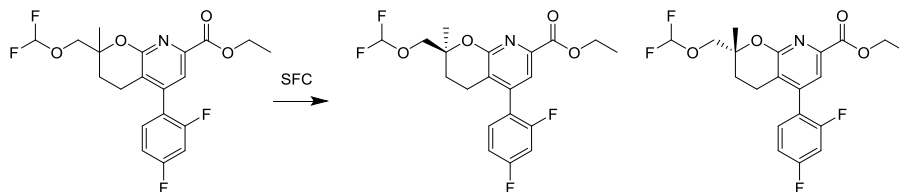
10 Etapa 6: 2-((Difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



A una solución agitada de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (70 mg, 0,193 mmol) en acetonitrilo (7 ml) a 25 °C bajo N₂ se añadieron yoduro cuproso (7,34 mg, 0,04 mmol) y ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (68,6 mg, 0,39 mmol). Se agitó la solución a 50 °C durante 30 minutos. Se añadió una porción adicional de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (137 mg, 0,771 mmol) a 50 °C y se agitó la solución a 50 °C durante 40 min. Se vertió la solución en NaHCO₃ acuoso saturado (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml x 2), se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo 2:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₂₀H₂₀F₄NO₄) [M+H]⁺, 414,1, encontrado, 414,0.

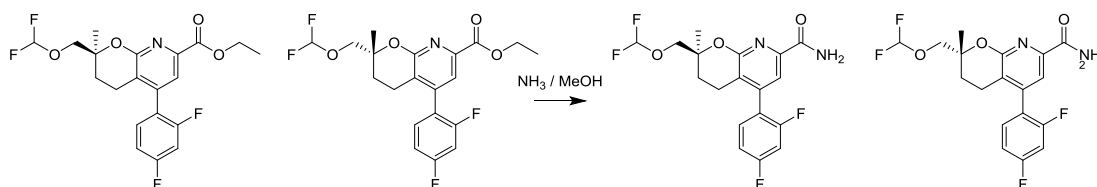
20 Etapa 7: (S)-2-(Difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-

b]piridin-7-carboxilato de etilo y (R)-2-(difluorometoxi)metil-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



Se resolvió el 2-((difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo racémico (22,8 mg, 0,055 mmol) por SFC quiral (columna: Chiralpak AY 250 x 30 mm, 10 μ m; fase móvil: 10 % a 10 % de EtOH (que contiene 0,05 % de DEA) en CO₂; caudal: 60 ml/min), procurando los dos enantiómeros.

Etapa 8: (S)-2-(Difluorometoxi)metil-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (R)-2-(difluorometoxi)metil-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

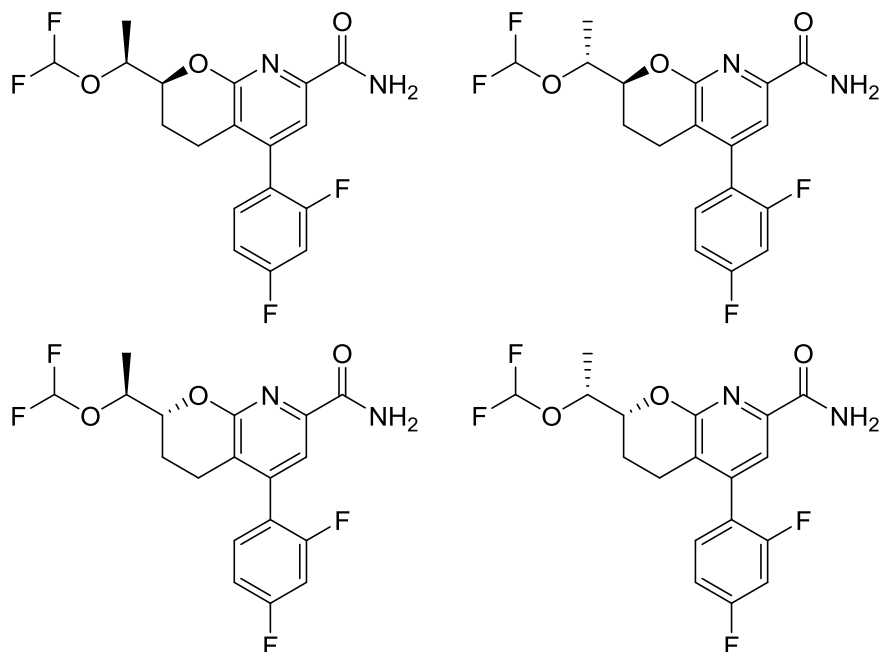


Se agitó una solución de un enantiómero de 2-((difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (10 mg, 0,024 mmol) en amoníaco (10 M en MeOH) (20 ml) a 25 °C durante 18 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm, 4 μ m; fase móvil: 50 % a 70 % de agua (que contiene 0,1 % de TFA)-ACN; caudal: 25 ml/min), procurando un enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₇F₄N₂O₃) [M+H]⁺, 385,1, encontrado, 385,0. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (s a, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,07-6,87 (m, 2H), 6,66 (s a, 1H), 6,53-6,07 (m, 1H), 4,08-3,87 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,91-1,73 (m, 1H), 1,48 (s, 3H).

Un tratamiento similar del otro enantiómero de 2-((difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-2-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo procuró el otro enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₇F₄N₂O₃) [M+H]⁺, 385,1, encontrado, 385,0. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (s a, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,07-6,90 (m, 2H), 6,78 (s a, 1H), 6,59-6,02 (m, 1H), 4,08-3,86 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,48

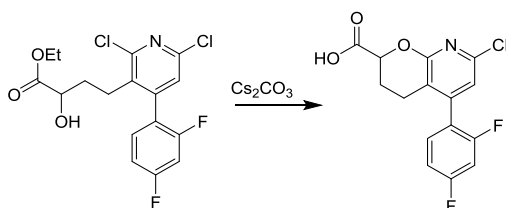
(s, 3H).

EJEMPLO 2-9A, 2-9B, 2-9C y 2-9D



(S)-2-((S)-1-(Difluorometoxi)etil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida (S)-2-((R)-1-(difluorometoxi)etil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida, (R)-2-((S)-1-(difluorometoxi)etil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (R)-2-((R)-1-(difluorometoxi)etil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

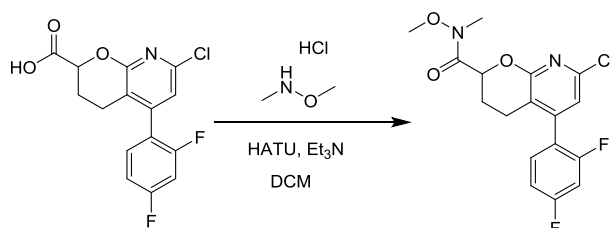
Etapa 1: Ácido 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-carboxílico (INTERMEDIO 3-2)



A una solución de 4-(2,6-dicloro-4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)-2-hidroxibutanoato de etilo (Intermedio 2-3, 1,15 g, 2,9 mmol) y Cs_2CO_3 (1,9 g, 5,8 mmol) en CH_3CN (15 ml). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 6 h. Se vertió la mezcla en agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). Se ajustó la fase acuosa a pH~4 con ácido cítrico y se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Se concentraron los extractos orgánicos combinados bajo presión reducida, procurando el producto

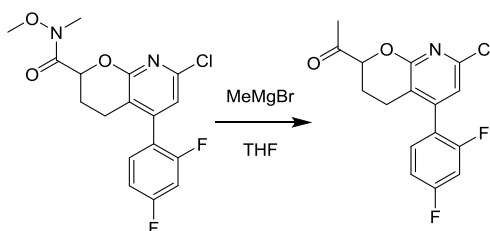
que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI) calc. para $(C_{15}H_{11}ClF_2NO_3)[M+H]^+$, 325,9 encontrado, 325,9. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30-7,08 (m, 2H), 7,03-6,85 (m, 2H), 4,98 (dd, $J = 3,9, 6,7$ Hz, 1H), 2,78-2,43 (m, 2H), 2,36-2,07 (m, 2H).

Etapa 2: 7-Cloro-5-(2,4-difluorofenil)-N-metoxi-N-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-carboxamida



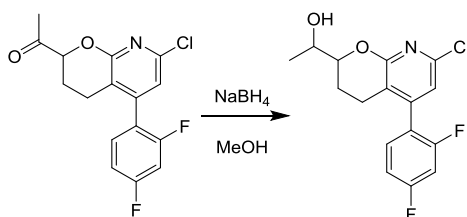
Se agitó una mezcla de ácido 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-carboxílico, (0,8 g, 2,5 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (264 mg, 2,7 mmol), HATU (1,02 g, 2,7 mmol) y Et_3N (720 mg, 7,35 mmol) en DCM (15 ml) a 25 °C durante 2 h. Se vertió la reacción en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para $(C_{17}H_{16}ClF_2N_2O_3) [M+H]^+$, 369,0, encontrado, 369,1.

Etapa 3: 1-(7-Cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)etanona



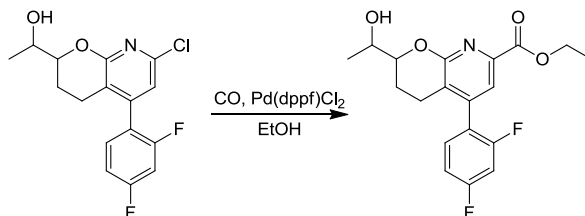
A una solución de 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-N-metoxi-N-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-carboxamida (400 mg, 1,1 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota MeMgBr (0,4 ml, 1,2 mmol) a -65 °C bajo atmósfera de N_2 y se agitó la reacción durante 2 h a -65 °C. Se inactivó la reacción con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para $(C_{16}H_{13}ClF_2NO_2) [M+H]^+$, 324,0, encontrado, 324,1. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23-7,14 (m, 1H), 7,03-6,85 (m, 3H), 4,77-4,56 (m, 1H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,26-2,13 (m, 1H), 2,00-1,85 (m, 1H).

Etapla 4: 1-(7-Cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)etanol



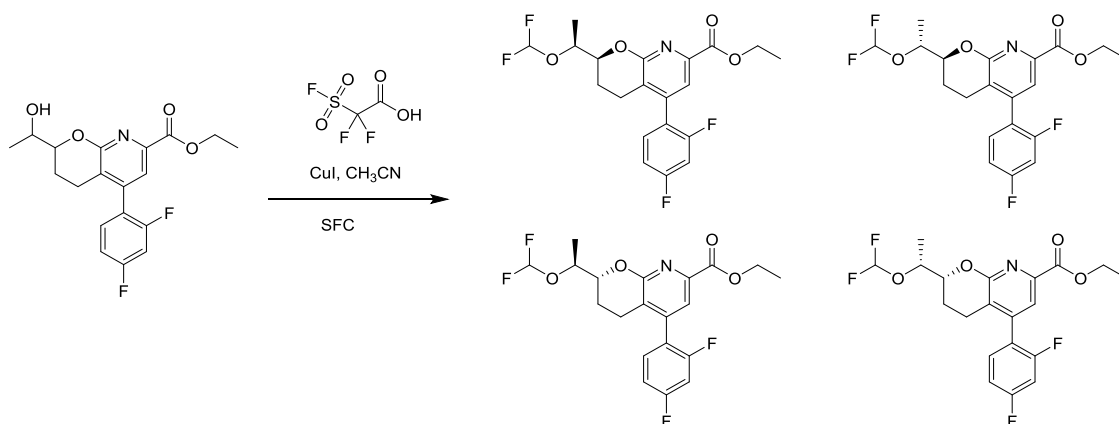
Se agitó una mezcla de 1-(7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)etanona (130 mg, 0,40 mmol) y NaBH₄ (16 mg, 0,40 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C durante 0,5 h. Se vertió la reacción en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₅ClF₂NO₂) [M+H]⁺, 326,0, encontrado, 325,8. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,16 (m, 1H), 7,04-6,90 (m, 2H), 6,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,25-4,01 (m, 2H), 2,56-2,42 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,35-1,29 (m, 3H).

Etapla 5: 5-(2,4-Difluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



A una solución de 1-(7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)etanol (130 mg, 0,4 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió acetato de potasio (117 mg, 1,2 mmol) y PdCl₂(dppf) (29 mg, 0,05 mmol) bajo atmósfera de N₂. Se desgasificó la mezcla y se rellenó con CO (tres veces). Se agitó la mezcla resultante bajo 345 kPa de CO a 70 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (ISCO®; 4 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo), procurando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₉H₂₀F₂NO₄) [M+H]⁺, 364,1, encontrado, 364,1. RMN de ¹H (400MHz, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,46-7,35 (m, 1H), 7,23-7,03 (m, 2H), 4,44-4,34 (m, 2H), 4,20-4,05 (m, 1H), 4,02-3,87 (m, 1H), 2,79 (dtd, J = 6,0, 11,9, 17,5 Hz, 1H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,22-2,02 (m, 1H), 1,83-1,68 (m, 1H), 1,42-1,29 (m, 6H).

Etapa 6: (S)-1-(Difluorometoxi)etil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo, (S)-2-((R)-1-(difluorometoxi)etil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo, (R)-2-((S)-1-(difluorometoxi)etil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo y (R)-2-((R)-1-(difluorometoxi)etil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



A una solución de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (85 mg, 0,23 mmol y CuI (17 mg, 0,09 mmol) en CH₃CN (3 ml) se añadió gota a gota ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (200 mg, 1,13 mmol) a 45 °C bajo atmósfera de N₂ y se agitó la reacción durante 2 h a 50 °C. Se inactivó la reacción con NHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron dando el producto bruto, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 5:1), dando dos diastereómeros del producto. MS (ESI) calc. para (C₂₀H₂₀F₄NO₄) [M+H]⁺, 414,1, encontrado, 414,0 y MS (ESI) calc. para (C₂₀H₂₀F₄NO₄) [M+H]⁺, 414,1, encontrado, 414,0.

Cada mezcla diastereomérica de enantiómeros se resolvió por SFC quiral (columna: Chiralpak Whelk-01 250 x 30 mm, 10 µm; fase móvil: 45 % a 45 % de EtOH (que contiene 0,05 % de DEA) en CO₂; caudal: 60 ml/min), procurando los cuatro isómeros del producto.

Isómero 1: MS (ESI) calc. para (C₂₀H₂₀F₄NO₄) [M+H]⁺, 414,1, encontrado, 414,1.

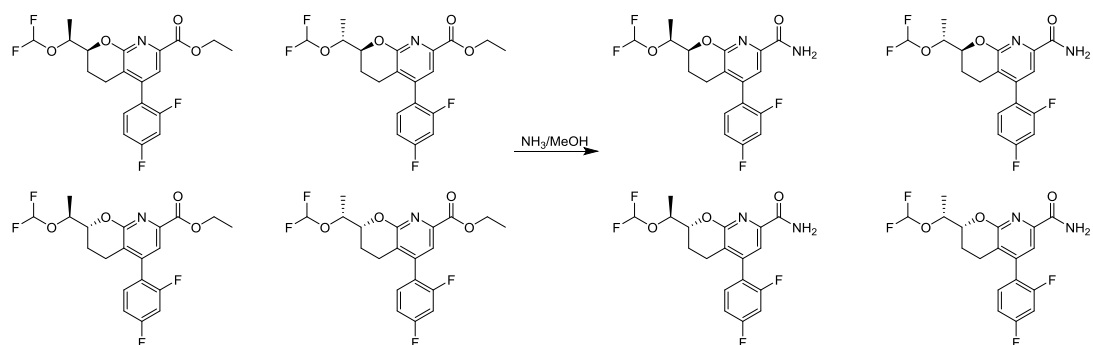
Isómero 2: MS (ESI) calc. para (C₂₀H₂₀F₄NO₄) [M+H]⁺, 414,1, encontrado, 414,1.

Isómero 3: MS (ESI) calc. para (C₂₀H₁₉F₄NO₄) [M+H]⁺, 414,1, encontrado, 414,1.

Isómero 4: MS (ESI) calc. para (C₂₀H₁₉F₄NO₄) [M+H]⁺, 414,1, encontrado, 414,1.

Etapa 7: (S)-2-((S)-1-(Difluorometoxi)etil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-

b]piridin-7-carboxamida (S)-2-((R)-1-(difluorometoxi)etil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida, (R)-2-((S)-1-(difluorometoxi)etil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (R)-2-((R)-1-(difluorometoxi)etil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida



5

Se agitó una solución de un isómero de 2-(1-(difluorometoxi)etil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (10 mg, 0,024 mmol) en amoníaco (10 M en MeOH) (15 ml) a 25 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida, dando un isómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₇F₄N₂O₃) [M+H]⁺, 385,1, encontrado, 385,1. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 2H), 6,77-6,31 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 4,34 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,82 (ddd, J = 5,7, 12,2, 17,4 Hz, 1H), 2,59 (dd, J = 2,2, 17,4 Hz, 1H), 2,05 (td, J = 2,6, 13,9 Hz, 1H), 1,88-1,73 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

10

Un tratamiento similar del otro enantiómero de 2-(1-(difluorometoxi)etil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo procuró los otros isómeros del compuesto del título.

15

Isómero 2: MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₇F₄N₂O₃) [M+H]⁺, 385,1, encontrado, 385,1. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 7,21-7,03 (m, 2H), 6,77-6,26 (m, 1H), 4,45 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,39-4,26 (m, 1H), 2,90-2,72 (m, 1H), 2,67-2,49 (m, 1H), 2,04 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

20

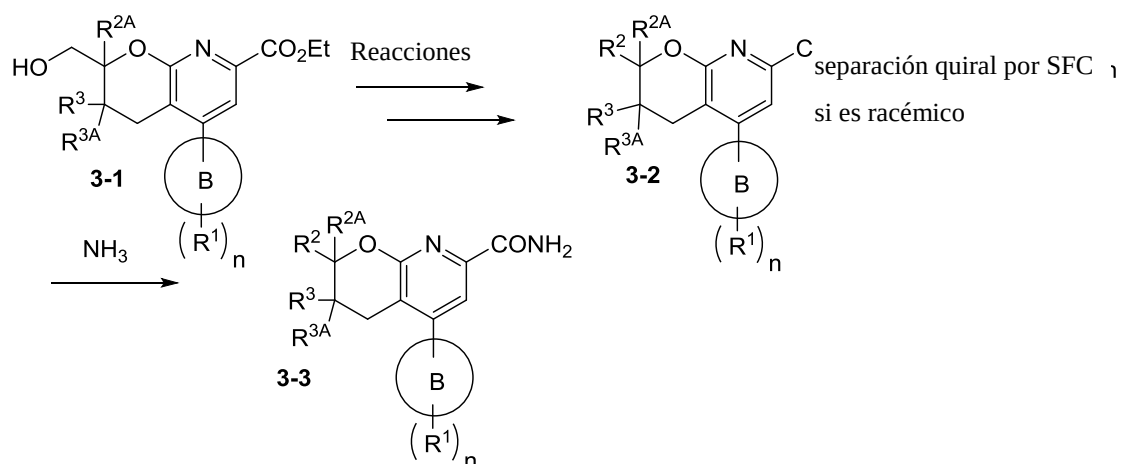
Isómero 3: MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₇F₄N₂O₃) [M+H]⁺, 385,1, encontrado, 385,1. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,46-7,31 (m, 1H), 7,12 (c, J = 7,7 Hz, 2H), 6,75-6,26 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,31 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,79 (ddd, J = 5,7, 12,1, 17,4 Hz, 1H), 2,67-2,51 (m, 1H), 2,14 (dd, J = 2,7, 11,0 Hz, 1H), 1,84-1,65 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 3H).

25

Isómero 4: MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₇F₄N₂O₃) [M+H]⁺, 385,1, encontrado, 385,1. RMN de ¹H

(400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 1H), 7,23-7,02 (m, 2H), 6,81-6,23 (m, 1H), 4,58-4,41 (m, 1H), 4,30 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,79 (ddd, J = 5,5, 12,0, 17,3 Hz, 1H), 2,66-2,52 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 1H), 1,84-1,66 (m, 1H), 1,48-1,34 (m, 3H).

Esquema 3

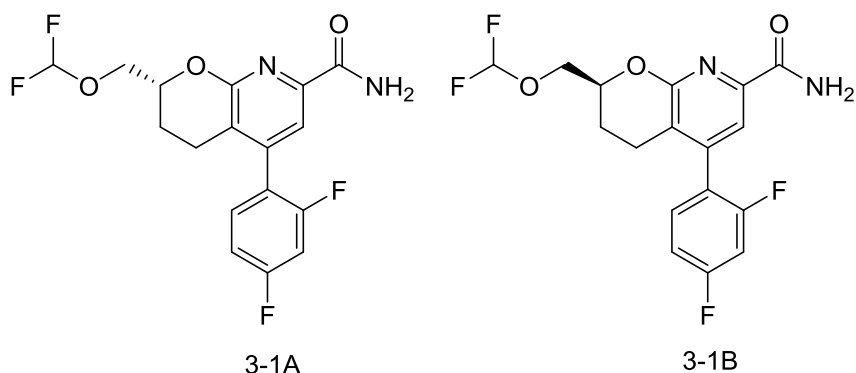


5

Los compuestos de Fórmula I (donde, en el Esquema 3, R^{2A} y R^{3A} son cada uno hidrógeno y R², R³, el anillo B, n, y cada R¹ son como se describen en la fórmula I o las realizaciones alternativas descritas en la presente memoria) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 3 mediante diversas reacciones sobre el alcohol 3-1 (por ejemplo, alquilación, fluoración, oxidación seguida de fluoración, etc.) seguido de tratamiento con amoníaco.

10

EJEMPLO 3-1A y 3-1B



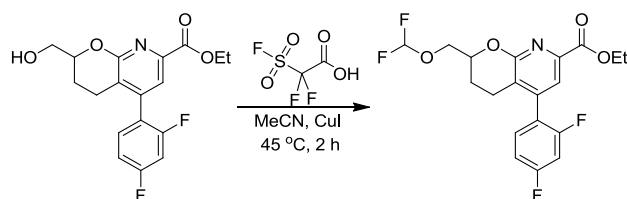
3-1A

3-1B

3-1A: (R)-2-(Difluorometoxi)metil-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y 3-1B: (S)-2-((difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

15

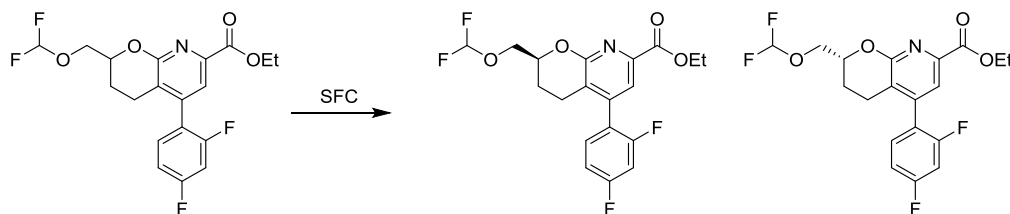
Etapas 1: 2-((Difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



A una mezcla de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (Intermedio 2-4, 94 mg, 0,27 mmol) y yoduro de cobre (I) (10,3 mg, 0,05 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (96 mg, 0,54 mmol) y se agitó la mezcla a 45 °C durante 2,5 h bajo protección de N₂. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se alcalinizó a pH~8 con NaHCO₃ acuoso saturado y agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida dando el producto bruto, que se purificó por TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:1), dando el producto.

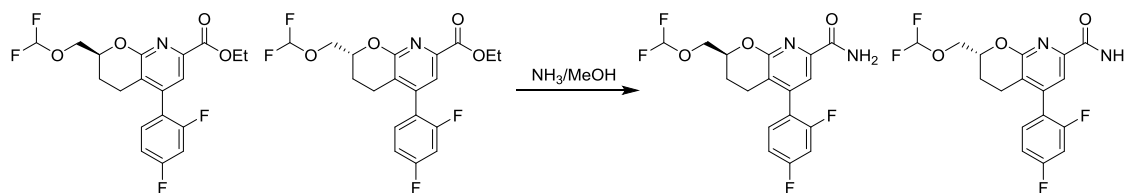
MS (ESI) calc. para (C₁₉H₁₈F₄NO₄) [M+H]⁺, 400,2, encontrado, 400,2. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,61 (s, 1H), 7,37-7,46 (m, 1H), 7,07-7,20 (m, 2H), 6,30-6,71 (m, 1H), 4,51-4,61 (m, 1H), 4,39 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,08-4,20 (m, 2H), 2,85 (ddd, *J* = 5,8, 11,9, 17,4 Hz, 1H), 2,57-2,67 (m, 1H), 2,10 (td, *J* = 2,8, 13,8 Hz, 1H), 1,75-1,88 (m, 1H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2: (S)-2-(Difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo y (R)-2-((difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



Se resolvió 2-((difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo racémico (40 mg, 0,100 mmol) por SFC quiral (columna: Chiralpak AD 250 x 30 mm, 5 um; fase móvil: 30 % a 30 % de IPA (que contiene 0,05 % de DEA) en CO₂; caudal: 70 ml/min), dando los dos enantiómeros.

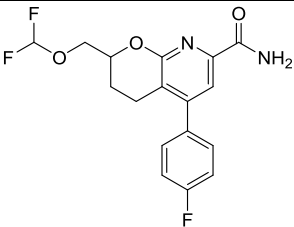
Etapa 3: (S)-2-((Difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (R)-2-((difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

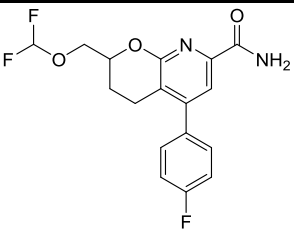
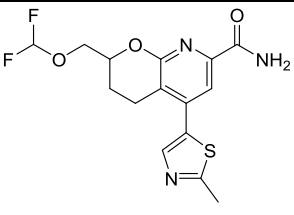


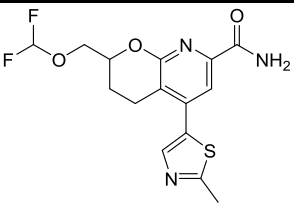
Se agitó una solución de un enantiómero de 2-((difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (20 mg, 0,05 mmol) en amoniaco (10 M en MeOH) (40 ml) a 20 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC prep. (columna: Phenomenex Gemini C18 250 x 21,2 mm, 5 µm; fase móvil: 30 % a 60 % de agua (que contiene NH_4HCO_3 10 mM)-ACN; caudal: 25 ml/min), dando un enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para $(\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 371,1, encontrado, 371,0. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 6,25-6,70 (m, 1H), 4,49-4,56 (m, 1H), 4,06-4,17 (m, 2H), 2,82 (dd, $J = 5,67$, 11,93, 17,22 Hz, 1H), 2,58 (d, $J = 16,04$ Hz, 1H), 2,03-2,11 (m, 1H), 1,72-1,85 (m, 1H).

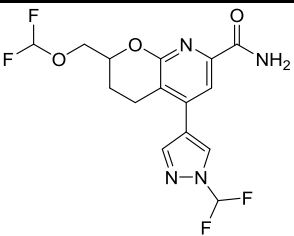
Un tratamiento similar del otro enantiómero de 2-((difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo procuró el otro enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para $(\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3)$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 371,1, encontrado, 371,0. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,33-7,42 (m, 1H), 7,07-7,17 (m, 2H), 6,27-6,71 (m, 1H), 4,49-4,56 (m, 1H), 4,06-4,16 (m, 2H), 2,82 (dd, $J = 5,48$, 11,84, 17,12 Hz, 1H), 2,58 (d, $J = 16,43$ Hz, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 1,72-1,85 (m, 1H).

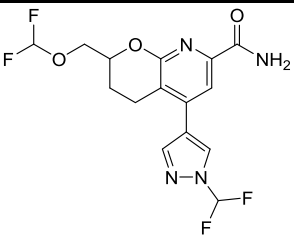
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 3-1A y 3-1B.

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (ESI) calc.	MS (ESI) encontrado	RMN de ¹ H
3-2A		(S)- o (R)-2-((Difluorometoxi)metil)-5-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida	353,1	352,9	(400 MHz, CD ₃ OD) 7,61 (s, 1H), 7,35-7,50 (m, 2H), 7,11-7,30 (m, 2H), 6,23-6,74 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,01-4,18 (m, 2H), 2,88-3,06 (m, 1H), 2,70 (d, J = 16,54 Hz, 1H), 2,02-2,15 (m, 1H), 1,64-1,84 (m, 1H).

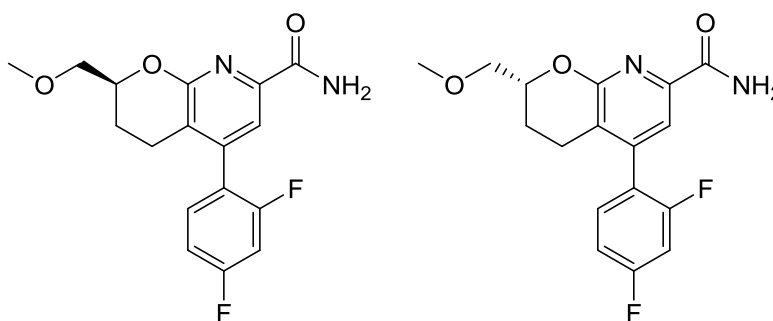
Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (ESI) calc.	MS (ESI) encontrado	RMN de ¹ H
3-2B		(R)- o (S)-2- ((Difluorometoxi)metil)-5- (4-fluorofenil)-3,4-dihidro- 2H-pirano[2,3-b]piridin-7- carboxamida	353,1	352,9	(400 MHz, CD ₃ OD) 7,61 (s a, a., 1H), 7,44 (s a, 2H), 7,23 (t, J = 7,61 Hz, 2H), 6,22-6,74 (m, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,13 (s a, 2H), 2,97 (d, J = 13,45 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 16,54 Hz, 1H), 1,99-2,16 (m, 1H), 1,77 (s a, 1H).
3-3A		(S)- o (R)-2- ((Difluorometoxi)metil)-5- (2-metiltiazol-5-il)-3,4- dihidro-2H-pirano[2,3- b]piridin-7-carboxamida	356,1	355,9	(400 MHz, CD ₃ OD) 7,89 (s a, 1H), 7,76 (s a, 1H), 6,24-6,73 (m, 1H), 4,53 (s a, 1H), 4,14 (s a, 2H), 2,76 (s a, 3H), 2,17 (s a, 1H), 1,29 (s a, 1H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (ESI) calc.	MS (ESI) encontrado	RMN de ¹ H
3-3B		(R)-2-((Difluorometoxi)metil)-5-(2-metiltiazol-5-il)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida	356,1	355,9	(400 MHz, CD ₃ OD) 7,89 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,25-6,73 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,14 (d, <i>J</i> = 7,28 Hz, 2H), 2,90-3,15 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,18 (d, <i>J</i> = 8,38 Hz, 1H), 1,74-1,91 (m, 1H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (ESI) calc.	MS (ESI) encontrado	RMN de ¹ H
3-4A		(S)- o (R)-2- ((Difluorometoxi)metil)-5- (1-(difluorometil)-1H- pirazol-4-il)-3,4-dihidro- 2H-pirano[2,3-b]piridin-7- carboxamida	374,1	375,0	(400 MHz, CD ₃ OD) 8,49 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39-7,76 (m, 1H), 6,28- 6,72 (m, 1H), 4,48-4,62 (m, 1H), 4,08-4,22 (m, 2H), 2,90- 3,18 (m, 2H), 2,19 (dd, J= 3,09, 11,03 Hz, 1H), 1,74-1,95 (m, 1H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	MS (ESI) calc.	MS (ESI) encontrado	RMN de ¹ H
3-4B		(R)-5-((difluoromethyl)-1H-pirazol-4-il)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida	374,1	375,0	(400 MHz, CD ₃ OD) 8,49 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,39-7,75 (m, 1H), 6,29-6,72 (m, 1H), 4,48-4,60 (m, 1H), 4,06-4,22 (m, 2H), 2,87-3,18 (m, 2H), 2,12-2,29 (m, 1H), 1,77-1,92 (m, 1H).

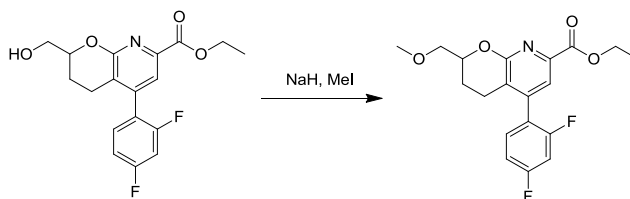
EJEMPLO 3-5A y 3-5B



(S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(metoximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y

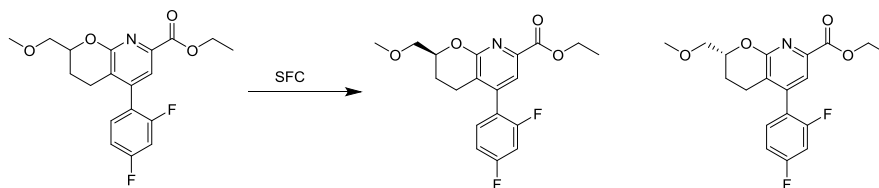
5 (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(metoximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

Etapas 1: 5-(2,4-Difluorofenil)-2-(metoximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



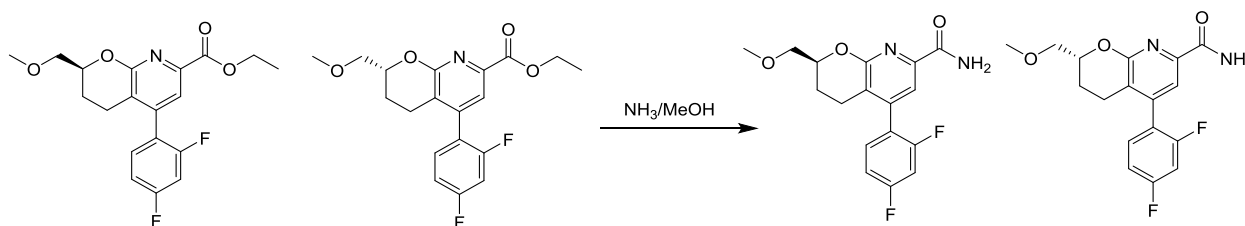
A una solución agitada de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (Intermedio 2-4, 150 mg, 0,43 mmol) y yodometano (67,0 mg, 0,47 mmol) en DMF seca (4 ml) se añadió hidruro de sodio (18,89 mg, 0,472 mmol) a 0 °C bajo
5 atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 30 min. Se concentró la solución bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 2:1), procurando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₉H₂₀F₂NO₄) [M+H]⁺, 364,1, encontrado, 364,0.

Etapas 2: (S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(metoximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(metoximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



Se separó el 5-(2,4-difluorofenil)-2-(metoximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo racémico (93 mg, 0,256 mmol) mediante SFC (columna: Chiralpak DO 250
15 x 30 mm, 5 µm; fase móvil: 45 % a 45 % de MeOH (que contiene 0,05 % de DEA) en CO₂; caudal: 60 ml/min), procurando los dos enantiómeros.

Etapas 3: (S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(metoximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(metoximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida



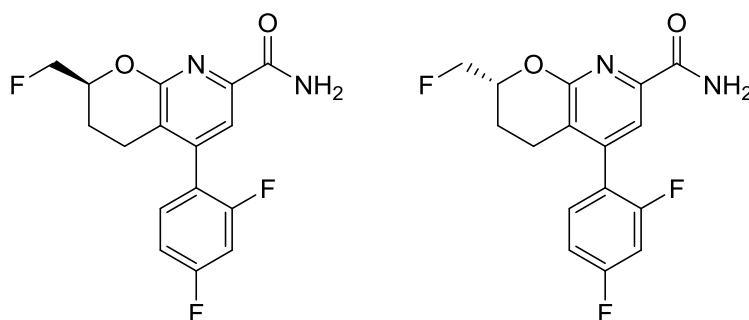
Se agitó una solución de un enantiómero de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(metoximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (41 mg, 0,11 mmol) en amoníaco (10 M en

MeOH) (15 ml) a 26 °C durante 12 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 2:1), procurando un enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para $(C_{17}H_{17}F_2N_2O_3)[M+H]^+$, [335,1], encontrado, [335,0]. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 (s, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,99-6,89 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,74-2,56 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,85-1,79 (m, 1H).

Un tratamiento similar del otro enantiómero de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(metoximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo procuró el otro enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para $(C_{17}H_{17}F_2N_2O_3)[M+H]^+$, [335,1], encontrado, [335,0].

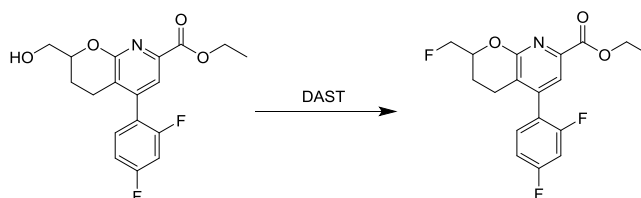
RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (s, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,94-6,84 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 3,68-3,57 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,70-2,50 (m, 2H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 1H).

EJEMPLO 3-6A y 3-6B



(S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

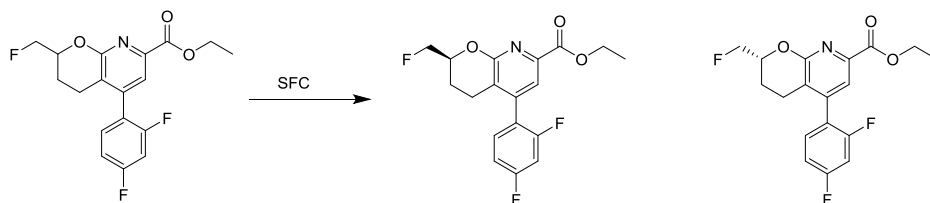
Etapas 1: 5-(2,4-Difluorofenil)-2-(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



A una solución de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (Intermedio 2-4, 300 mg, 0,86 mmol) en DCM (15 ml) a -40 °C se añadió DAST (0,34 ml, 2,6 mmol) en DCM (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 100 min bajo N_2 . Se inactivó la mezcla con $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con DCM

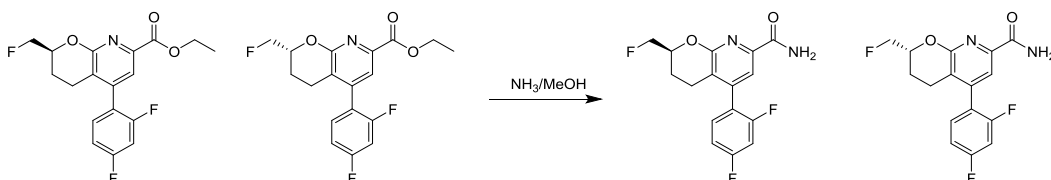
(2 x 20 ml). Se secaron los productos orgánicos combinados con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 20:1 a 1:3), procurando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₇F₃NO₃)[M+H]⁺, 352,1, encontrado, 352,1

5 Etapa 2: (S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo y (R) (2,4-difluorofenil)-2-(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



Se resolvió 5-(2,4-difluorofenil)-2-(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo racémico (990 mg, 2,82 mmol) por SFC quiral (columna: Chiralpak Whelk-01 250 x 30 mm, 10 µm; fase móvil: 50 % a 50 % de EtOH (que contiene 0,05 % de DEA) en CO₂; caudal: 60 ml/min), dando los dos enantiómeros.

15 Etapa 3: (S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

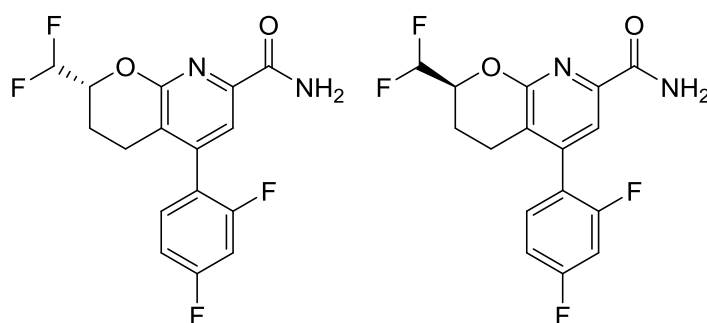


Se agitó una solución de un enantiómero de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (485 mg, 1,38 mmol) en amoníaco (10 M en MeOH) (50 ml) a 23 °C durante 4 h. Se concentró la mezcla a vacío, procurando. Se lavó el sólido con CH₃CN (2 ml). Se filtró la mezcla y se secó el residuo sólido bajo presión reducida, procurando el compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₄F₃N₂O₂)[M+H]⁺, 323,0, encontrado, 323,1. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 4,87-4,54 (m, 3H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,09-2,06 (m, 1H), 1,84-1,79 (m, 1H).

Un tratamiento similar del otro enantiómero de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(fluorometil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo aportó el otro enantiómero del compuesto del

título. MS (ESI) calc. para $(C_{16}H_{14}F_3N_2O_2)[M+H]^+$, 323,0, encontrado, 323,1. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 4,87-4,54 (m, 3H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,63-2,59 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,82-1,79 (m, 1H).

EJEMPLO 3-7A y 3-7B



3-7A

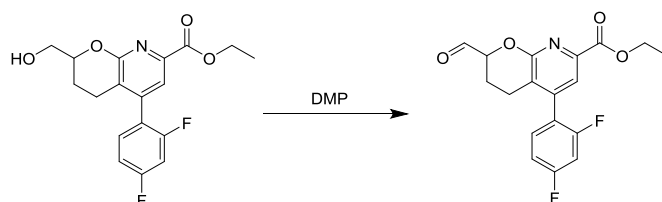
3-7B

5

3-7A: (R)-2-(Difluorometil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y 3-7B: (S)-2-(difluorometil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

Etapas 1: 5-(2,4-Difluorofenil)-2-formil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (INTERMEDIO 3-1)

10

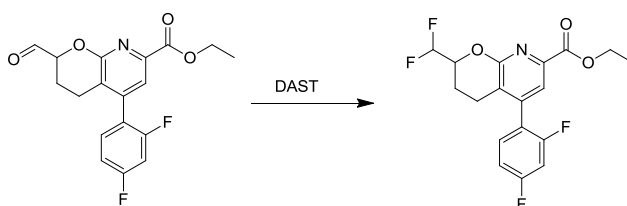


Se añadió a una solución agitada de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo racémico (Intermedio 2-4, 300 mg, 0,86 mmol) en DCM (20 ml) DMP (474 mg, 1,1 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de N_2 . Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 1 h. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre $NaSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida procurando el producto, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. MS (ESI) calc. para $(C_{18}H_{18}F_2NO_5)[M+H+H_2O]^+$, 366,1, encontrado, 366,1.

15

Etapas 2: 2-(Difluorometil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo

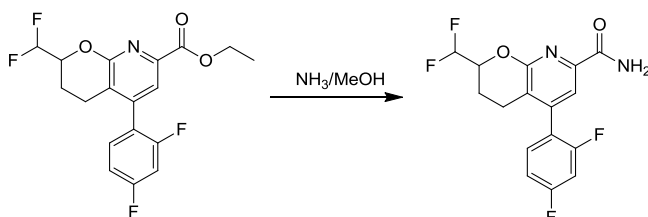
20



A una solución de 5-(2,4-difluorofenil)-2-formil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (380 mg, 1,1 mmol) en DCM 2(0 ml) y EtOH (0,01 ml) se añadió DAST (0,289 ml, 2,2 mmol) a 0 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla a 24 °C durante 2 h. A la

5 mezcla de reacción se añadió lentamente bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:2), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₆F₄NO₃) [M+H]⁺, 370,2, encontrado, 370,0.

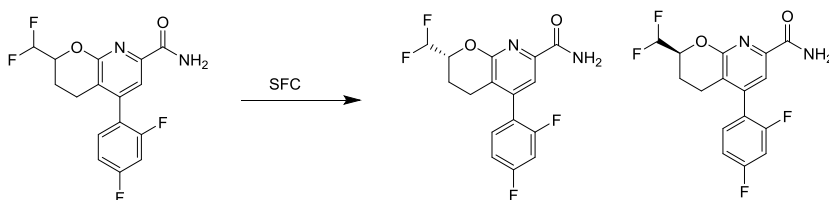
10 Etapa 3: 2-(Difluorometil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida



Se agitó una solución de 2-(difluorometil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (81 mg, 0,22 mmol) en amoniaco (10 M en MeOH) (15 ml) a 25 °C

15 durante 3 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida, dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₃F₄N₂O₂)[M+H]⁺, [341,1], encontrado, [341,0].

Etapa 4: (R)-2-(Difluorometil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (S)-2-(difluorometil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida



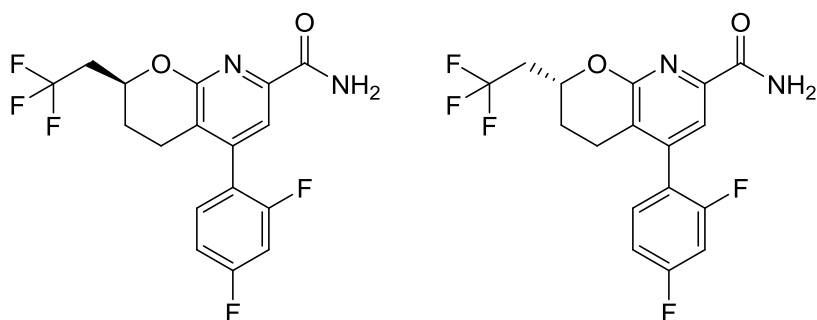
Se separó la 2-(difluorometil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida racémica (64 mg, 0,19 mmol) mediante SFC (columna: Chiralpak AD 250 x 30

mm, 5 μ m; fase móvil: 20 % a 20 % de MeOH (que contiene 0,05 % de DEA) en CO₂; caudal: 60 ml/min), procurando los dos enantiómeros:

Un enantiómero: MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₃F₄N₂O₂) [M+H]⁺, 341,1, encontrado, 341,0. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,63 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,22-5,94 (m, 1H), 4,87-4,54 (m, 1H), 3,30-2,81 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H).

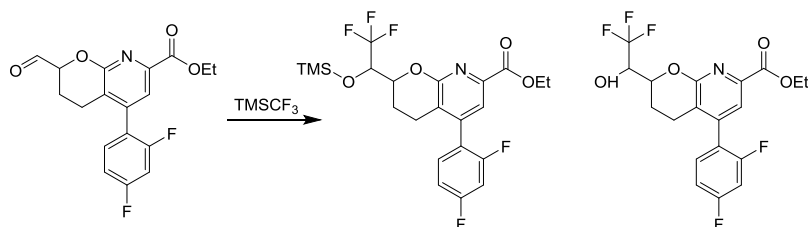
Otro enantiómero: MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₃F₄N₂O₂) [M+H]⁺, 341,1 encontrado, 341,0. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,63 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,22-5,94 (m, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 3,30-2,81 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 1H).

EJEMPLO 3-8A y 3-8B



(S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

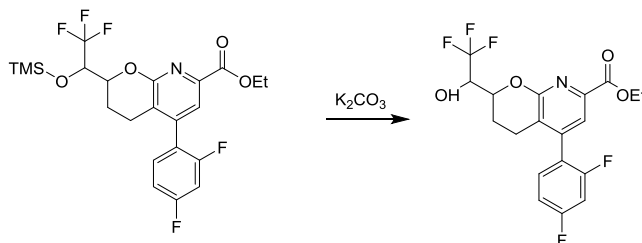
Etapas 1: 5-(2,4-Difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo y 5-(2,4-difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-((trimetilsilil)oxi)etil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato



A una solución de 5-(2,4-difluorofenil)-2-formil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (Intermedio 3-1, 700 mg, 2,0 mmol), fluoruro de cesio (918 mg, 6,1 mmol) en THF (15 ml) se añadió trimetil(trifluorometil)silano (860 mg, 6,1 mmol) a 0 °C bajo N₂. Se

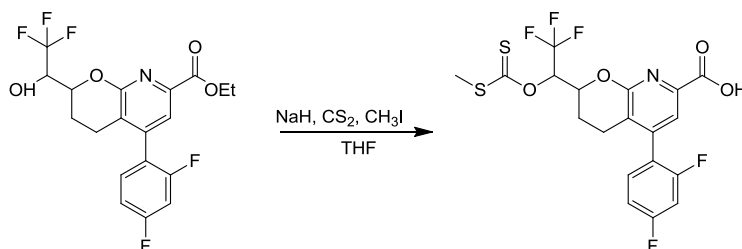
agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 h bajo N₂. Se inactivó la mezcla con H₂O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentró el filtrado bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo 20:1 a 2:1 procuró los productos. MS (ESI) calc. para (C₂₂H₂₅F₅NO₄Si)[M+H]⁺, 490,5, encontrado, 490,4. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H), 6,97-7,07 (m, 1H), 6,72-6,88 (m, 2H), 4,21-4,38 (m, 3H), 2,59 (s a, 1H), 2,47 (s a, 1H), 1,83-2,04 (m, 1H), 1,62-1,83 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,04 Hz, 3H), 0,01 (d, *J* = 11,35 Hz, 9H).

Etapa 2: 5-(2,4-Difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



A una solución de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-((trimetilsilil)oxi)etil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (300 mg, 0,61 mmol) en etanol (15 ml) se añadió K₂CO₃ (102 mg, 0,74 mmol) a 18 °C. Se agitó la mezcla a 18 °C durante 40 min. Se filtró la mezcla, se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo 2:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₉H₁₇F₅NO₄) [M+H]⁺, 418,0, encontrado, 417,9. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, *J* = 10,17 Hz, 1H), 7,22 (s a, 1H), 6,86-7,06 (m, 2H), 4,53-4,66 (m, 1H), 4,43 (quin, *J* = 7,24 Hz, 2H), 4,11 (c, *J* = 7,30 Hz, 1H), 2,81 (s a, 1H), 2,58-2,69 (m, 1H), 2,04-2,19 (m, 2H), 1,40 (c, *J* = 7,43 Hz, 3H).

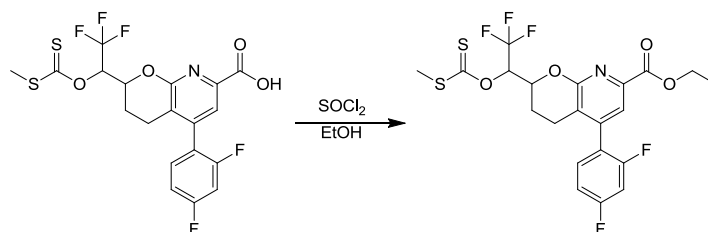
Etapa 3: Ácido 5-(2,4-difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-((metiltio)carbonotioil)oxi)etil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxílico



A una solución de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-3,4-dihidro-2H-

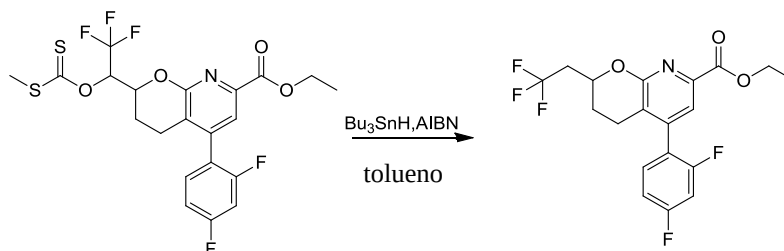
pirano[2,3-b]piridin-7 carboxilato de etilo (280 mg, 0,67 mmol) en THF (2 ml) se añadió NaH (40,3 mg, 1,0 mmol) a 0 °C bajo N₂. Después de agitar durante 30 min, se añadieron disulfuro de carbono (0,10 ml, 1,68 mmol) y yodometano (0,31 ml, 5,00 mmol) y se agitó la mezcla a 0 °C bajo N₂ durante 1 h. Se diluyó la reacción con 15 ml de agua y 5 gotas de HCl (concentrado, 12 M), se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml), se secaron los productos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío, dando el producto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) calc. para (C₁₉H₁₅F₅NO₄S₂)[M+H]⁺, 480,1, encontrado, 480,2.

Etapa 4: 5-(2,4-Difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-((metiltio)carbonotioil)oxi)etil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



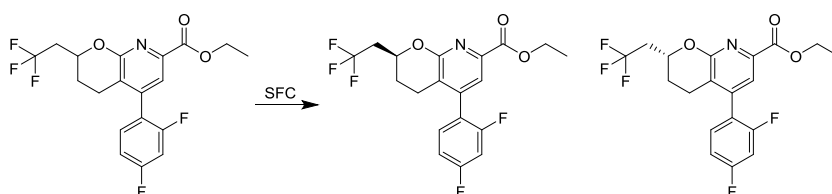
A una solución de ácido 5-(2,4-difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-((metiltio)carbonotioil)oxi)etil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxílico (430 mg, 0,90 mmol) en EtOH seco (10 ml) se añadió dicloruro sulfuroso (320 mg, 2,69 mmol) bajo N₂. Se agitó la mezcla a 85 °C bajo N₂ durante 2,5 h. Se inactivó la mezcla con H₂O (15 ml) y se ajustó entonces la mezcla a pH= 8 con NaHCO₃ sólido. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo 10:1 a 5:1 procuró el producto. MS (ESI) calc. para (C₂₁H₁₉F₅NO₄S₂)[M+H]⁺, 508,4, encontrado, 508,3. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 2,74 Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 6,87-7,04 (m, 2H), 4,68-4,82 (m, 1H), 4,42 (dc, J = 2,35, 7,04 Hz, 2H), 2,70-2,89 (m, 1H), 2,66 (s a, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,07-2,25 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 1H), 1,39 (dt, J = 1,96, 7,04 Hz, 3H).

Etapa 5: 5-(2,4-Difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



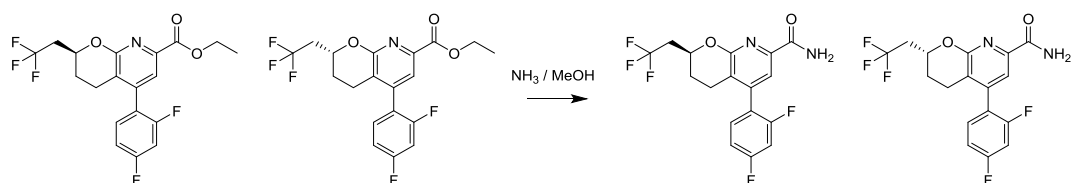
A una solución de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoro-1-((metiltio)carbonotioil)oxi)etil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (230 mg, 0,45 mmol) y tributilestannano (1,18 g, 4,05 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió azobisisobutironitrilo (20 mg, 0,12 mmol) bajo N₂. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C y se agitó bajo N₂ durante 1 h. Se diluyó la reacción con 20 ml de agua, se extrajo con EtOAc (20 ml x 3), se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, dando el producto bruto. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 10:1 a 5:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₉H₁₇F₅NO₃)[M+H]⁺, 402,1, encontrado, 402,1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 6,87-7,04 (m, 2H), 4,58 (td, *J* = 5,23, 10,27 Hz, 1H), 4,42 (c, *J* = 7,04 Hz, 2H), 2,71-2,94 (m, 2H), 2,42-2,65 (m, 2H), 2,12-2,24 (m, 1H), 1,69-1,86 (m, 1H), 1,39 (t, *J* = 7,04 Hz, 3H).

Etapla 6: (S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



Se resolvió el 5-(2,4-difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo racémico (120 mg, 0,3 mmol) mediante SFC quiral (columna: Chiralpak IC 250 x 30 mm, 10 μm; fase móvil: 30 % a 30 % de IPA (que contiene 0,05 % de DEA) en CO₂; caudal: 6 ml/min), dando los dos enantiómeros que se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

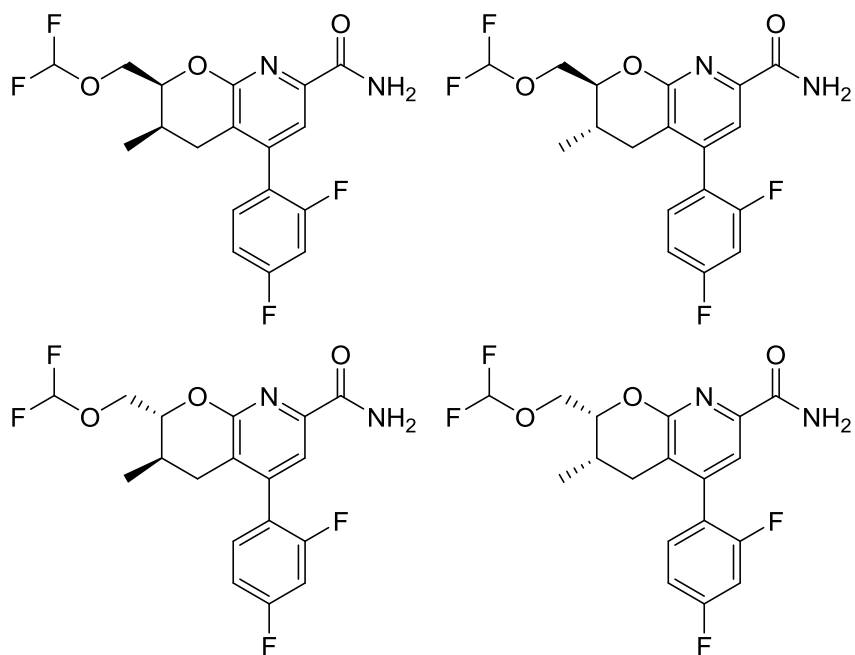
Etapla 7: (S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-

b]piridin-7-carboxamida

Se agitó una solución de un enantiómero de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (45 mg, 0,11 mmol) en amoníaco (10 M en MeOH) (20 ml) a 10 °C durante 20 h. Se concentró la mezcla y se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm, 4 µm; fase móvil: 43 % a 63 % de agua (que contiene 0,05 % de HCl)-ACN; caudal: 25 ml/min), dando un enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₄F₅N₂O₂)[M+H]⁺, 373,1, encontrado, 372,9. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (s a, 1H), 7,38 (d, *J* = 6,26 Hz, 1H), 7,01-7,18 (m, 2H), 4,65 (s a, 1H), 2,49-2,89 (m, 4H), 2,05-2,24 (m, 1H), 1,79 (s a, 1H).

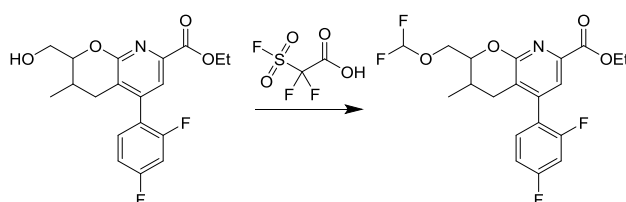
Un tratamiento similar del otro enantiómero de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo procuró el otro enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₄F₅N₂O₂)[M+H]⁺, 373,1, encontrado, 372,9. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 2H), 4,67 (s a, 1H), 2,54-2,90 (m, 4H), 2,09-2,20 (m, 1H), 1,73-1,88 (m, 1H).

EJEMPLO 3-9A, 3-9B, 3-9C y 3-9D



(2S,3R)-2-(Difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida, (2S,3S)-2-((difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida, (2R,3R)-2-((difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (2R,3S)-2-((difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

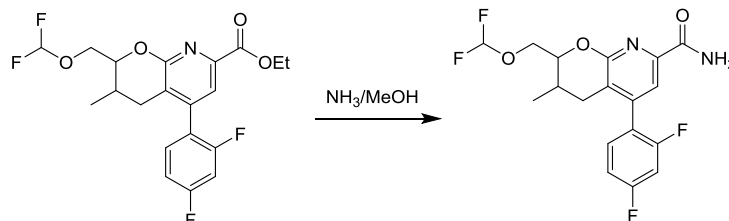
Etapas 1: (2S,3R)-, (2S,3S)-, (2R,3R)- o (2R,3S)-2-((Difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



- A una solución de un isómero de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (Intermedio 2-5A, 2-5B, 2-5C o 2-5D) 140 mg, 0,39 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (14,7 mg, 0,077 mmol) y se calentó la mezcla a 45 °C bajo N₂. Se añadió gota a gota ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (0,2 ml, 1,9 mmol) y se agitó la mezcla a 45 °C durante 2 h. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (25 ml x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (sat., 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, dando el producto bruto. Se purificó el residuo mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo 2:1), dando un isómero del producto. MS (ESI) calc. para (C₂₀H₂₀F₄NO₄) [M+H]⁺, 414,1, encontrado, 414,3. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, J = 6,26 Hz, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 6,85-7,01 (m, 2H), 5,99-6,48 (m, 1H), 4,37 (c J = 7,04 Hz, 2H), 3,93-4,26 (m, 3H), 2,01-2,61 (m, 3H), 1,24-1,41 (m, 3H), 0,77-1,06 (m, 3H).

Un tratamiento similar de los otros isómeros de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(hidroximetil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo procuró los otros isómeros del producto.

Etapas 2: (2S,3R)-, (2S,3S)-, (2R,3R)- o (2R,3S)-2-((Difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida



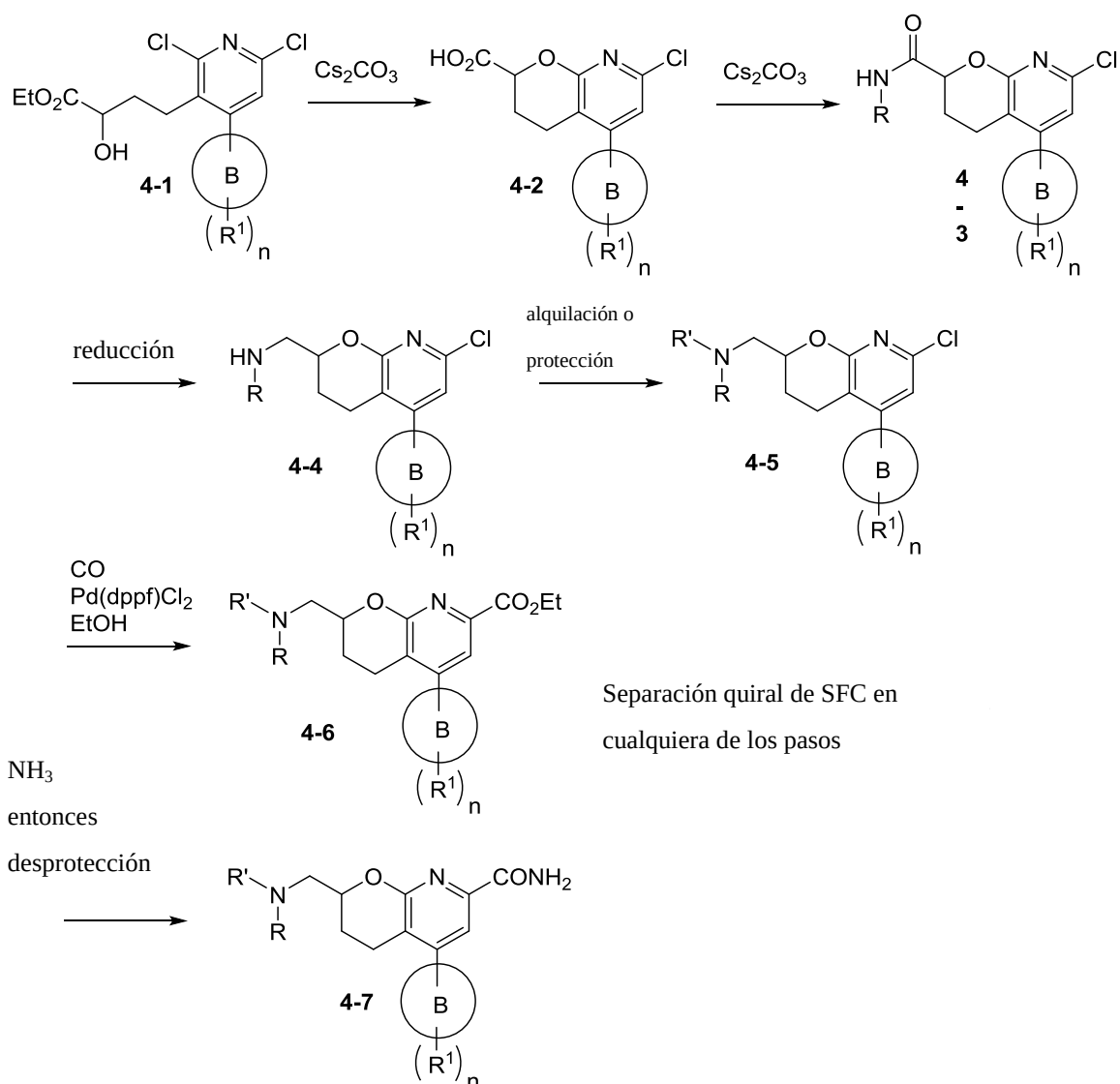
Se agitó una solución de un isómero de 2-((difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (13 mg, 0,03 mmol) en amoníaco (10 M en MeOH) (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 h. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo por HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 mm, 4 μ m; fase móvil: 40 % a 60 % de agua (que contiene 0,1 % de TFA)-ACN; caudal: 25 ml/min), dando un isómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₇F₄N₂O₃)[M+H]⁺, 385,1, encontrado, 385,0. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (s, 1H), 7,28-7,45 (m, 1H), 6,99-7,21 (m, 2H), 6,23-6,71 (m, 1H), 4,58 (s a, 1H), 4,01-4,19 (m, 2H), 2,88-3,03 (m, 1H), 2,23-2,44 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,26 Hz, 3H).

Un tratamiento similar de los otros isómeros de 2-((difluorometoxi)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3-metil-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo procuró los otros isómeros del compuesto del título.

Isómero 2: MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₇F₄N₂O₃)[M+H]⁺, 385,1, encontrado, 385,0. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (s a, 1H), 7,29-7,44 (m, 1H), 7,04-7,19 (m, 2H), 6,24-6,73 (m, 1H), 4,59 (s a, 1H), 4,10 (s a, 2H), 2,97 (s a, 1H), 2,32 (s a, 2H), 0,90 (d, *J* = 5,87 Hz, 3H).

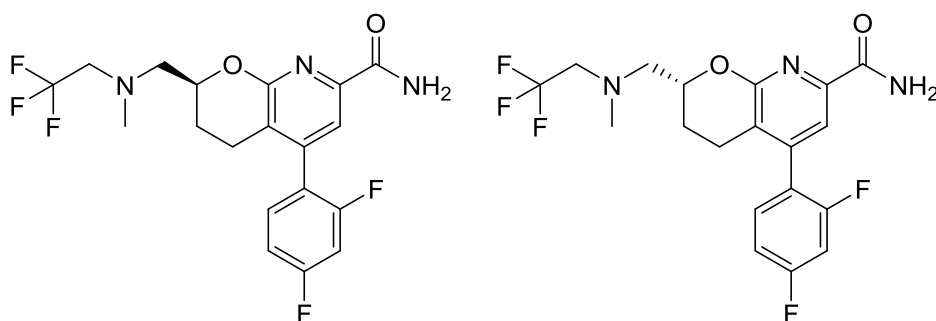
Isómero 3: MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₇F₄N₂O₃)[M+H]⁺, 385,1, encontrado, 385,0. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,57 (s a, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,09 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,43 Hz, 2H), 6,22-6,71 (m, 1H), 4,07-4,32 (m, 3H), 2,40-2,69 (m, 2H), 2,06 (s a, 1H), 1,04 (d, *J* = 4,30 Hz, 3H).

Isómero 4: MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₇F₄N₂O₃)[M+H]⁺, 385,1, encontrado, 385,0. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,29-7,46 (m, 1H), 7,04-7,20 (m, 2H), 6,25-6,68 (m, 1H), 4,10-4,31 (m, 3H), 2,41-2,69 (m, 2H), 2,07 (s a, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,65 Hz, 3H).

Esquema 4

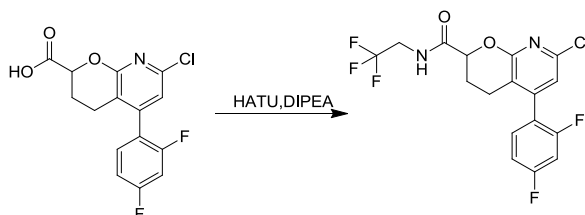
Los compuestos de Fórmula I (donde, en el Esquema 4, R es -halogenoalquilo (C_{1-4}), R' es H o metilo, el anillo B, n, y cada R^1 son como se describen en la Fórmula I o las realizaciones alternativas descritas en la presente memoria) se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 4 mediante ciclación de 4-1, generando el ácido 4-2. Esto es seguido por formación de amida y reducción a la amina. La alquilación posterior (o protección para aminas secundarias) seguida de carbonilación y tratamiento con amoníaco procura las aminas terciarias (una desprotección final aportaba aminas secundarias).

EJEMPLO 4-1A y 4-1B



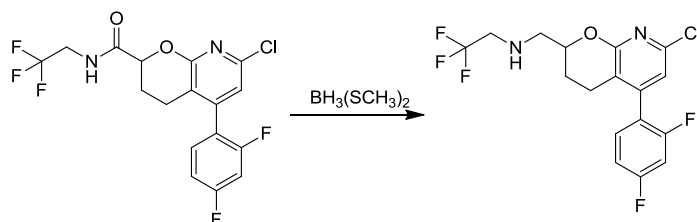
(S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-((metil-(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-((metil-(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano[3-b]piridin-7-carboxamida

Etapas 1: 7-Cloro-5-(2,4-difluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-carboxamida



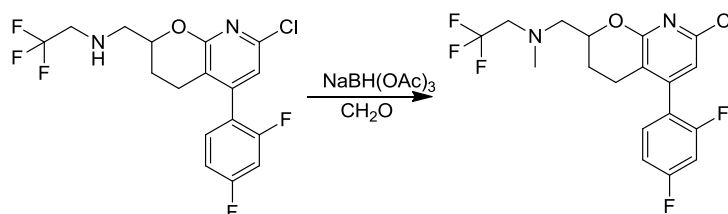
A una solución de ácido 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Intermedio 3-2, 0,8 g, 2,5 mmol) y HATU (1,2 g, 3,7 mmol) en DMF (10 ml). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 10 min bajo N₂. Se añadió entonces DIPEA (0,68 g, 4,9 mmol) seguido de la adición lenta de 2,2,2-trifluoroetanamina (0,37 g, 3,7 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 2 h. Se vertió la mezcla en H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Se purificaron las capas orgánicas combinadas por cromatografía en gel de sílice [ISCO®: 4 g de columna SepaFlash eluyendo con 0 a 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo], dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₁₇H₁₃ClF₅N₂O₂)[M+H]⁺, 407,0 encontrado, 407,0.

Etapas 2: N-((7-Cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metil)-2,2,2-trifluoroetanamina



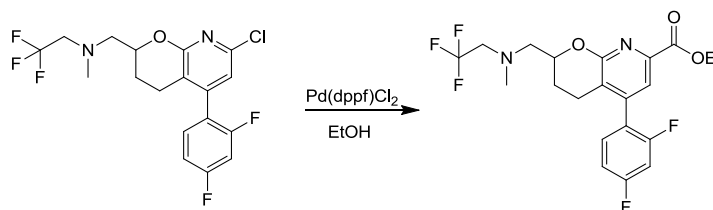
A una solución de 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-carboxamida (0,45 g, 1,1 mmol) y $\text{BH}_3\text{S}(\text{CH}_3)_2$ (44 mmol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 min y entonces a 45 °C durante otras 2 h. Se inactivó la mezcla con CH_3OH (40 ml) y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO® 4 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo), dando el producto. MS (ESI) calc. para $(\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O})[\text{M}+\text{H}]^+$, 392,9 encontrado, 392,9.

Etap 3: N-((7-Cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metil)-2,2,2-trifluoro -N-metiletanamina



Se agitó una solución de N-((7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metil)-2,2,2-trifluoroetanamina (0,1 g, 0,26 mmol) y CH_2O (0,016 g, 0,51 mmol) en DCE (10 ml) a 25 °C. Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,11 g, 0,51 mmol) a la solución seguido por una gota de AcOH . Se agitó la mezcla a 25 °C durante 8 h. Se vertió la mezcla en H_2O (20 ml), se ajustó el pH a ~9 con la adición de NaHCO_3 y se extrajo la mezcla con EtOAc (20 ml x 3). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice [ISCO®: 4 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 20 % de acetato de etilo/éter de petróleo), dando el producto. MS (ESI) calc. para $(\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O})[\text{M}+\text{H}]^+$, 407,0 encontrado, 407,0.

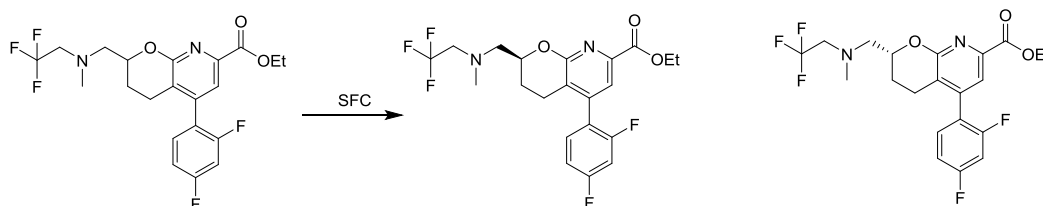
Etap 4: 5-(2,4-Difluorofenil)-2-((metil-(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



A una solución agitada de N-((7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metil)-2,2,2-trifluoro-N-metiletanamina (0,13 g, 0,32 mmol) en EtOH (20 ml) se añadieron $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,023 g, 0,032 mmol) y KOAc (0,064 g, 0,64 mmol). Se calentó la mezcla a 60 °C

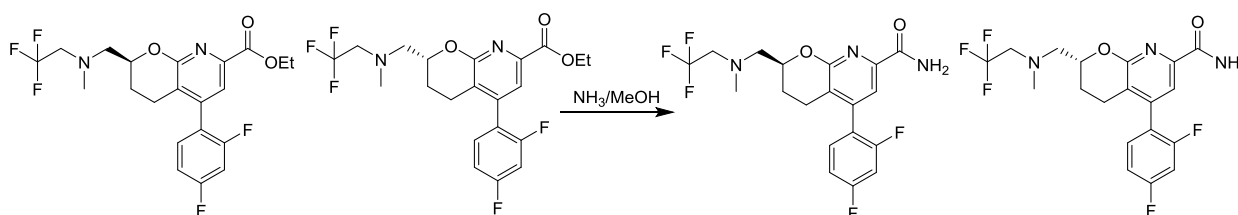
y se agitó durante 18 h bajo 345 kPa de CO. Se concentró la mezcla bajo presión reducida, se diluyó la solución resultante con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 4:1), procurando el producto. MS (ESI) calc. para (C₂₁H₂₂F₅N₂O₃) [M+H]⁺, 445,1, encontrado, 445,0. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (s, 1H), 7,24-7,11 (m, 1H), 6,99-6,79 (m, 2H), 4,36 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,28 (td, *J* = 4,9, 9,8 Hz, 1H), 3,10 (c, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,04-2,91 (m, 1H), 2,78 (dd, *J* = 6,7, 13,3 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,16-2,02 (m, 1H), 1,74-1,56 (m, 1H), 1,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

10 **Etapla 5: (S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-((metil-(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-((metil-(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo**



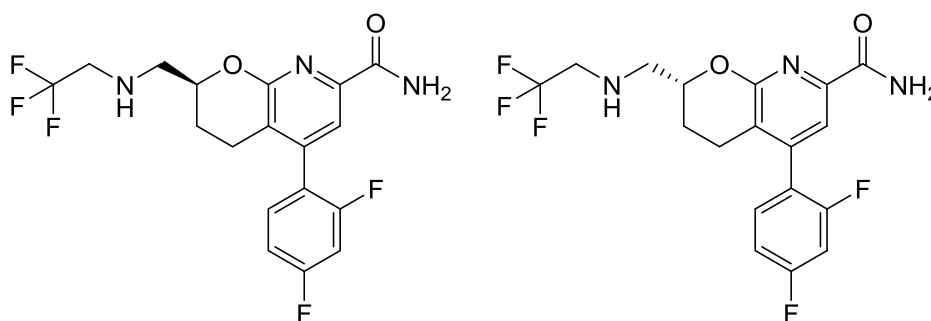
Se resolvió el 5-(2,4-difluorofenil)-2-((metil-(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo racémico (100 mg, 0,28 mmol) SFC quiral (columna: Chiralpak AD 250 x 30 mm, 5 μm; fase móvil: 20 % a 20 % de IPA (que contiene 0,05 % de DEA) en CO₂; caudal: 60 ml/min), procurando los dos enantiómeros. MS (ESI) calc. para (C₂₁H₂₂F₅N₂O₃) [M+H]⁺, 445,1, encontrado, 445,0. MS (ESI) calc. para (C₂₁H₂₂F₅N₂O₃) [M+H]⁺, 445,1, encontrado, 445,0.

20 **Etapla 6: (S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-((metil-(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-((metil-(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida**



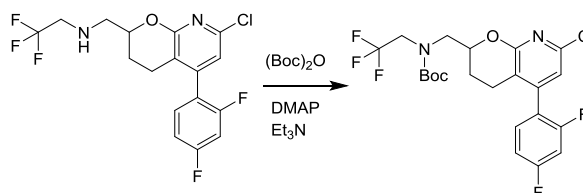
Se agitó una solución de un enantiómero de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(((metil-(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (40 mg, 0,09 mmol) en amoniaco (10 M en MeOH) (40 ml) a 20 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante TLC prep., procurando un enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₉H₁₉F₅N₃O₂) [M+H]⁺, 416,1, encontrado, 416,3. Un tratamiento similar del otro enantiómero de 5-(2,4-difluorofenil)-2-(((metil-(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo procuró el otro enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₉H₁₉F₅N₃O₂) [M+H]⁺, 416,1, encontrado, 416,3.

10 EJEMPLO 4-2A y 4-2B



(S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]-piridin-7-carboxamida y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida

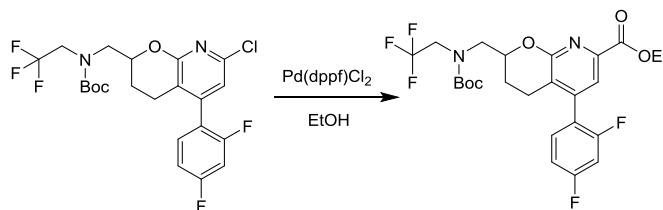
15 Etapa 1: ((7-Cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metil)-(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de terc-butilo



A una solución agitada de N-((7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metil)-2,2,2-trifluoroetanamina (150 mg, 0,38 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (194 mg, 3,3 mmol), Et₃N (820 mg, 3,8 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (4,7 mg, 0,04 mmol). Se agitó entonces la mezcla a 25 °C durante 16 h. Se concentró la solución bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 1:0 a 20:1), procurando el producto. MS

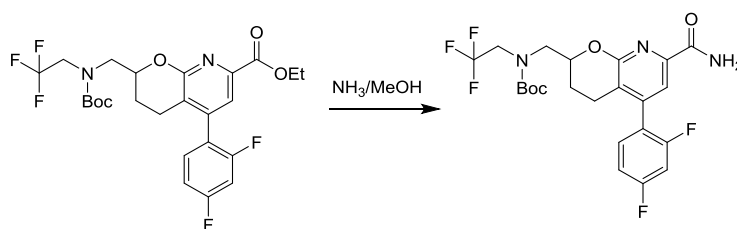
(ESI) calc. para (C₂₂H₂₃ClF₅N₂O₃) [M+H]⁺, 493,12, encontrado, 493.

Etapla 2: 2-(((terc-Butoxicarbonil)-(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo



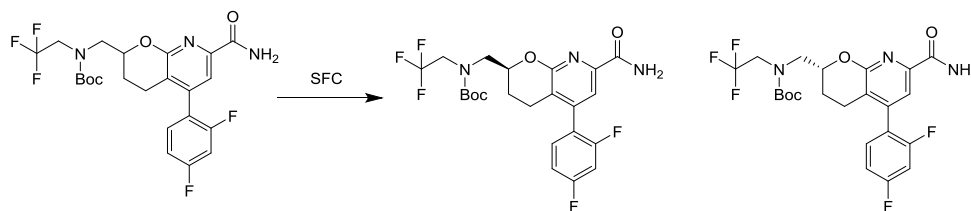
- 5 A una solución agitada de N-((7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metil)-2,2,2-trifluoroetanamina (71 mg, 0,14 mmol) en EtOH (15 ml) se añadió Pd(dppf)Cl₂ (10,6 mg, 0,014 mmol) y KOAc (28 mg, 0,29 mmol). Se calentó entonces la solución a 60 °C y se agitó durante 18 h bajo 345 kPa de CO. Se concentró la solución bajo presión reducida. Se diluyó la solución resultante con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Se secaron las
- 10 capas orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 3:1), procurando el producto. MS (ESI) calc. para (C₂₅H₂₈F₅N₂O₅) [M+H]⁺, 531,18, encontrado, 531,3.

Etapla 3: ((7-Carbamoil-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metil)-(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de terc-butilo



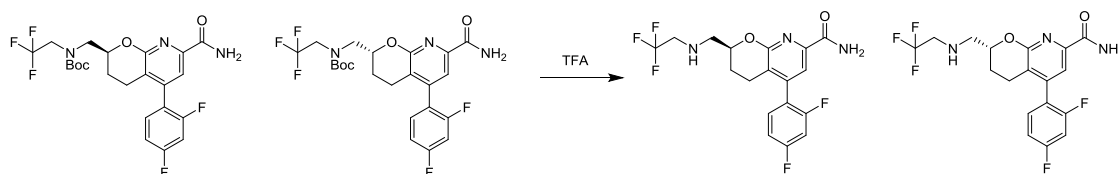
- Se agitó 2-(((terc-butoxicarbonil)-(2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxilato de etilo (53 mg, 0,1 mmol) en NH₃/MeOH (10 M, 15 ml) a 25 °C durante 16 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida, dando el producto,
- 20 que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. MS (ESI) calc. para (C₂₃H₂₅F₅N₃O₄) [M+H]⁺, 502,17, encontrado, 502,2.

Etapla 4: (S)-((7-Carbamoil-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metil)-(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de terc-butilo y (R)-((7-carbamoil-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metil)-(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de terc-butilo



Se separó ((7-carbamoyl-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metil)-(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de terc-butilo (40 mg, 0,08 mmol) mediante SFC (columna: Chiralpak AS 250 x 30 mm, 5 μ m; fase móvil: 10 % a 10 % de MeOH (que contiene 0,05 % de DEA) en CO₂; caudal: 60 ml/min), procurando los dos enantiómeros.

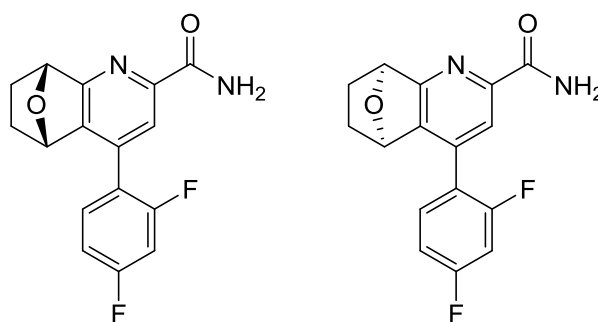
Etapas 4: (S)-5-(2,4-Difluorofenil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]-piridin-7-carboxamida y (R)-5-(2,4-difluorofenil)-2-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-7-carboxamida



Se agitó un enantiómero de ((7-carbamoyl-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metil)-(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de terc-butilo (20 mg, 0,04 mmol) en DCM (3 ml) y TFA (0,5 ml) a 25 °C durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, procurando un enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₇F₅N₃O₂) [M+H]⁺, 402,1, encontrado, 402,1.

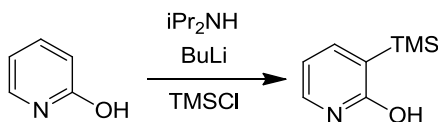
Un tratamiento similar del otro enantiómero de ((7-carbamoyl-5-(2,4-difluorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-2-il)metil)-(2,2,2-trifluoroetil)carbamato de terc-butilo procuró el otro enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₈H₁₇F₅N₃O₂) [M+H]⁺, 402,1, encontrado, 402,1.

EJEMPLO 5A y 5B



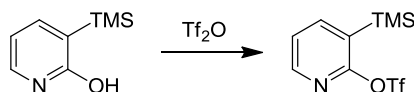
(5S,8R)-4-(2,4-Difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epoxiquinolin-2-carboxamida y (5R,8S)-4-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epoxiquinolin-2-carboxamida

Etapla 1: 3-(trimetilsilil)piridin-2-ol



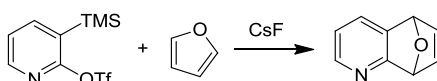
- 5 A una solución de diisopropilamina (31,0 ml, 218 mmol) en THF (200 ml) se añadió n-butil-litio (95 ml, 238 mmol) a -78°C . Después de agitar durante 1 h, se añadió una solución de piridin-2-ol (9 g, 95 mmol) en THF (100 ml) a -78°C . Se calentó gradualmente la mezcla hasta 0°C durante 1 h. Se añadió clorotrimetilsilano (13,20 ml, 104 mmol) a la mezcla a 0°C . Se calentó gradualmente la mezcla resultante hasta 25°C durante 14 horas. Se inactivó la reacción con H_2O
- 10 (300 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 40 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0-30 % de acetato de etilo/éter de petróleo), dando el producto. MS (ESI) calc. para $(\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NOSi}) [\text{M}+\text{H}]^+$, 168,1, encontrado, 168,0. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 12,07 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 1,8, 6,5$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 2,0, 6,3$ Hz, 1H), 6,23 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 0,28
- 15 (s, 9H).

Etapla 2: trifluorometanosulfonato de 3-(trimetilsilil)piridin-2-ilo



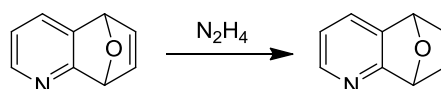
- A una solución de 3-(trimetilsilil)piridin-2-ol (13 g, 78 mmol) en piridina (100 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (16 ml, 95 mmol) a 0°C bajo N_2 durante 20 min. Se calentó gradualmente la mezcla hasta 25°C y se agitó durante otras 14 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®; columna de 120 g SepaFlash®, eluyendo con 0-10 % de acetato de etilo/éter de petróleo), dando el producto. MS (ESI) calc. para $(\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3\text{SSi}) [\text{M}+\text{H}]^+$, 300,0, encontrado, 300,0. RMN de ^1H (400
- 25 MHz, CDCl_3) δ 8,33 (dd, $J = 2,0, 4,7$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 1,6, 7,0$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 5,1, 7,0$ Hz, 1H), 0,38 (s, 9H).

Etapla 3: 5,8-dihidro-5,8-epoxiquinolina



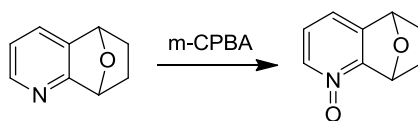
A una solución de furano (1,21 ml, 16,74 mmol) y fluoruro de cesio (1,015 g, 6,68 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de 3-(trimetilsilil)piridin-2-ilo (1 g, 3,34 mmol) en acetonitrilo (10 ml) lentamente a 0 °C. Se agitó la mezcla a 28 °C durante 15 h. Se concentró la mezcla. Se añadió agua (20 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 12 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 40 % de metiltetrabutíler/éter de petróleo), dando el producto. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,19-7,07 (m, 2H), 6,90-6,79 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,61 (s, 1H).

10 Etapas 4: 5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epoxiquinolina

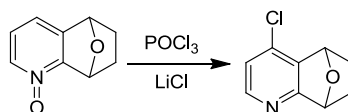


A una solución de 5,8-dihidro-5,8-epoxiquinolina (500 mg, 3,44 mmol) en EtOH (14 ml) se añadió hidrato de hidrazina (0,683 ml, 13,78 mmol) bajo atmósfera de 69 kPa de O₂. Se agitó la mezcla a 30 °C durante 15 h. Se concentró la mezcla. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 12 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 30 % de acetato de etilo/éter de petróleo), dando el producto. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32-8,23 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 5,1, 7,4 Hz, 1H), 5,50-5,34 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,56-1,37 (m, 2H).

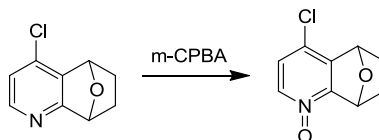
Etapas 5: 1-óxido de 5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epoxiquinolina



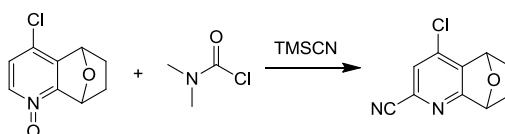
20 A una solución de 5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epoxiquinolina (200 mg, 1,359 mmol) en DCM (2 ml) se añadió m-CPBA (630 mg, 3,10 mmol). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 15 h. Se inactivó la mezcla con Na₂SO₃ acuoso saturado y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (ISCO®, 20 g de columna SepaFlash®, eluyendo con 0 a 5 % de DCM/MeOH), dando el producto. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,18-7,04 (m, 2H), 5,85 (s a, 1H), 5,50 (s a, 1H), 2,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,67 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 1,51-1,40 (m, 1H).

Etapa 6: 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epoxiquinolina

Se añadió a una mezcla de 1-óxido de 5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epoxiquinolina (230 mg, 1,410 mmol) y cloruro de litio (72 mg, 1,698 mmol) en acetonitrilo (6 ml) tricloruro de fosforilo (1,08 g, 7,04 mmol) a 25 °C. Se agitó la mezcla resultante a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en 50 g de hielo y se alcalinizó con NaHCO₃ sólido a pH ~8. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 4:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₉H₉ClNO) [M+H]⁺, 182,0, encontrado, 181,8. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,56 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 2,14 (dd, *J* = 2,7, 9,8 Hz, 2H), 1,47 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H).

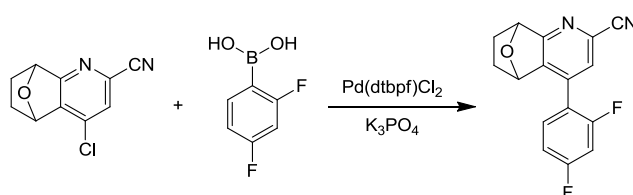
Etapa 7: 1-óxido de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epoxiquinolina

Se agitó una mezcla de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epoxiquinolina (150 mg, 0,826 mmol) y mCPBA (335 mg, 1,652 mmol) en DCM (5 ml) a 40 °C durante 14 h. Se inactivó la mezcla de reacción con Na₂SO₃ acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH 10: 1), dando el producto. MS (ESI) calc. para (C₉H₉ClNO₂) [M+H]⁺, 198,0, encontrado, 197,8. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 2,28-2,14 (m, 2H), 1,66 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 1,57-1,43 (m, 1H).

Etapa 8: 4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epoxiquinolín-2-carbonitrilo

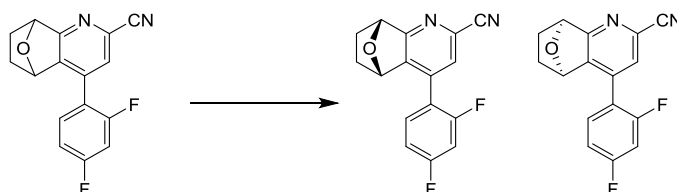
A una mezcla de 1-óxido de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxiquinolina (44 mg, 0,223 mmol) y trimetilsilanocarbonitrilo (66 mg, 0,665 mmol) en CHCl_3 (2 ml) se añadió cloruro dimetilcarbámico (72 mg, 0,670 mmol) a 25 °C. Se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 14 h. Se concentró la mezcla y se purificó mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 4:1), dando el producto. MS (ESI) calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O})$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 207,0, encontrado, 206,8. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (s, 1H), 5,55 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 5,38 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 2,16 (dd, $J = 3,1, 10,6$ Hz, 2H), 1,53-1,36 (m, 2H).

Etapa 9: 4-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxiquinolín-2-carbonitrilo



Se desgasificó una mezcla de 4-cloro-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxiquinolín-2-carbonitrilo (80 mg, 0,387 mmol), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (183 mg, 1,162 mmol), K_3PO_4 (250 mg, 1,178 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (40 mg, 0,061 mmol) en THF (4 ml) y se rellenó con N_2 (tres veces). Se calentó la mezcla a 85 °C durante 2,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante TLC prep. (gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:4), dando el producto. MS (ESI) calc. para $(\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_2\text{O})$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 285,1, encontrado, 284,9. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 7,12-6,96 (m, 2H), 5,47-5,37 (m, 2H), 2,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 1,63 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H).

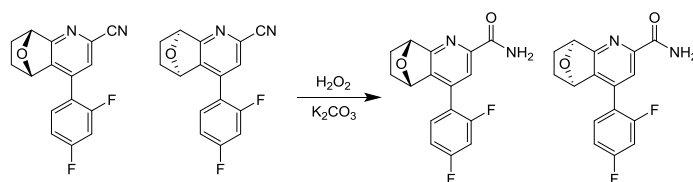
Etapa 10: (5S,8R)-4-(2,4-Difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxiquinolín-2-carbonitrilo y (5R,8S)-4-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxiquinolín-2-carbonitrilo



Se resolvió 4-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-epoxiquinolín-2-carbonitrilo racémico (90 mg, 0,317 mmol) por SFC quiral (columna: Chiralpak AD 250 x 30 mm, 5 μm ; fase móvil: 20 %

a 100 % de EtOH (que contiene 0,05 % de DEA) en CO₂; caudal: 65 ml/min), dando los dos enantiómeros.

Etapas 11: (5S,8R)-4-(2,4-Difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epoxiquinolin-2-carboxamida y (5R,8S)-4-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epoxiquinolin-2-carboxamida



A una solución de un enantiómero de 4-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epoxiquinolin-2-carbonitrilo (40 mg, 0,141 mmol) en DMSO (2 ml) se añadieron peróxido de hidrógeno (65 mg, 0,573 mmol) y K₂CO₃ (10 mg, 0,072 mmol) a 25 °C. Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 2 h. Se inactivó la reacción con Na₂SO₃ acuoso saturado (0,2 ml) y se purificó la mezcla directamente por HPLC prep. (columna: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 x 30 mm, 5 µm; fase móvil: 24 % a 54 % de agua (que contiene 0,05% de hidróxido de amoníaco v/v)-ACN; caudal: 25 ml/min), dando un enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₃F₂N₂O₂) [M+H]⁺, 303,1, encontrado, 303,1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,50-7,37 (m, 1H), 7,13-6,93 (m, 2H), 5,63 (s a, 1H), 5,42 (s a, 2H), 2,31-2,20 (m, 2H), 1,66 (d, J = 7,0 Hz, 2H).

Un tratamiento similar del otro enantiómero de 4-(2,4-difluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-epoxiquinolin-2-carbonitrilo procuró el otro enantiómero del compuesto del título. MS (ESI) calc. para (C₁₆H₁₃F₂N₂O₂) [M+H]⁺, 303,1, encontrado, 303,1. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,51-7,37 (m, 1H), 7,15-6,93 (m, 2H), 5,61 (s a, 1H), 5,41 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 2,30-2,19 (m, 3H), 1,66 (d, J = 7,0 Hz, 2H).

ENSAYOS BIOLÓGICOS

La utilidad de los compuestos de la presente invención como inhibidor de la actividad del receptor metabotrópico de glutamato, en particular mGluR2, puede demostrarse mediante una metodología conocida en la técnica y como se describe a continuación. Las constantes de inhibición (CI₅₀, la concentración de compuesto requerida para proporcionar un 50 % de la actividad máxima) se determinan como sigue. Los compuestos de la invención se probaron en un ensayo basado en lector de placas de imágenes de láser de fluorescencia. Este ensayo es un ensayo funcional común para monitorizar la movilización de Ca²⁺ en células completas que

expresan receptor recombinante acoplado con una proteína G promiscua. Se trataron células CHO (ovario de hámster chino) dhfr- que expresaban de forma estable mGluR2 humano recombinante y Gα16 cargadas con Fluo-4 AM (Invitrogen, Carlsbad California, EE.UU.) con diversas concentraciones de cada uno de los compuestos ensayados de la invención y se

5 monitorizó la respuesta de Ca²⁺ en un instrumento FLIPR384 (Molecular Devices, Sunnydale, California, EE.UU.). Se midió la actividad agonista en presencia de glutamato 2.500 nM y se monitorizó con el tiempo la inhibición proporcionada por un intervalo de concentraciones de compuesto suficiente para inhibir mínima y máximamente la respuesta dependiente de glutamato. Se trazaron la respuesta máxima de calcio a cada concentración de compuesto para

10 agonista o antagonista como respuestas a la dosis y se ajustaron las curvas con una ecuación logística de cuatro parámetros, dando CI₅₀ y coeficiente de Hill usando el software de ajuste de curva no lineal iterativo ADA (Merck & Co., Inc.). Los datos de la siguiente tabla enumeran la actividad de cada compuesto para inhibir la actividad de mGluR2 dependiente de glutamato en este ensayo celular.

Ejemplo	Valor de CI ₅₀ (nM)
1-1	277
1-2A	376
1-2B	21
1-3A	65
1-3B	12
1-4A	>3000
1-4B	1765
1-5A	>3000
1-5B	326
1-6A	>3000
1-6B	1801
1-7A	>3000
1-7B	172

Ejemplo	Valor de CI ₅₀ (nM)
2-1A	38
2-1B	179
2-2A	195
2-2B	15
2-2C	35
2-2D	81
2-3A	20
2-3B	32
2-4A	20
2-4B	69
2-5	6
2-6A	10
2-6B	26

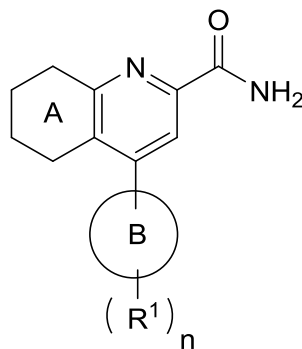
Ejemplo	Valor de CI50 (nM)
2-7	25
2-8A	8
2-8B	14
2-9A	18
2-9B	114
2-9C	11
2-9D	57
3-1A	7
3-1B	19
3-2A	18
3-2B	86
3-3A	536
3-3B	2519
3-4A	274
3-4B	1491
3-5A	26
3-5B	27

Ejemplo	Valor de CI50 (nM)
3-6A	52
3-6B	10
3-7A	18
3-7B	90
3-8A	12
3-8B	24
3-9A	7
3-9B	19
3-9C	15
3-9D	9
4-1A	25
4-1B	74
4-2A	21
4-2B	28
5-1A	159
5-1B	500

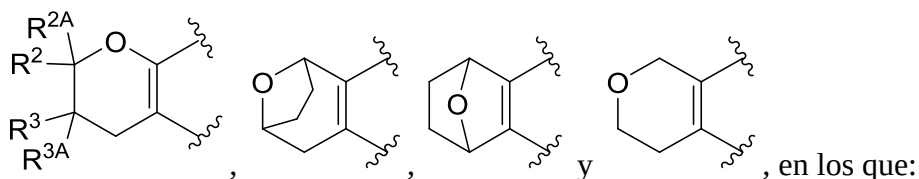
Aunque la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, supresiones o adiciones de procedimientos y protocolos sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por lo tanto, se pretende que la invención sea definida por el alcance de las reivindicaciones que siguen y que tales reivindicaciones sean interpretadas de la forma más amplia que sea razonable.

REIVINDICACIONES

Reivindicación 1. Un compuesto de Fórmula (I):



5 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, en la que el anillo A es un resto seleccionado de:



10 R^2 se selecciona de H, ciclopropilo, -alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-OH, -alquil (C₁-C₄)-OCH₃, -halogenoalquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-O-halogenoalquilo (C₁-C₄), -CH(CH₃)₂, -CH₂-O-halogenoalquilo (C₁-C₄), -CH(CH₃)-O-halogenoalquilo (C₁-C₄), -CH₂-NH-halogenoalquilo (C₁-C₄) y -CH₂-N(CH₃)-halogenoalquilo (C₁-C₄),

R^{2A} se selecciona de H y metilo;

R^3 se selecciona de H y metilo;

15 R^{3A} se selecciona de H y metilo;

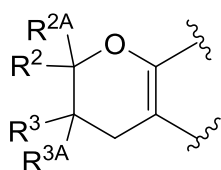
el anillo B es un resto seleccionado del grupo consistente en fenilo, heteroarilo, cicloalquilo -(C₅-C₆) y cicloalqueno -(C₅-C₆);

n es 0, 1, 2 o 3, con la condición de que el valor de n no supere el número máximo de átomos de hidrógeno sustituibles en el anillo B; y

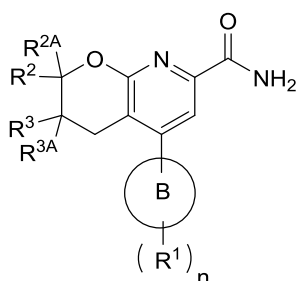
20 cada R^1 (cuando está presente) se selecciona independientemente del grupo consistente en halógeno, -CN, -OH, alquilo -(C₁-C₆), -O--alquilo (C₁-C₆), -halogenoalquilo (C₁-C₆), -O--

halogenoalquilo (C_1-C_6), ciclopropilo, ciclobutilo, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo (C_1-C_6), $-N$ -alquilo (C_1-C_6)₂, $-C(O)O$ -alquilo (C_1-C_6) y fenilo.

Reivindicación 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente
5 aceptable del mismo, en el que:
el anillo A es el resto:



, y la Fórmula (I) toma la forma de la Fórmula (IA):



(IA).

10 Reivindicación 3. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, en el que:
 R^2 se selecciona de H, ciclopropilo, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-OH$, $-CH_2-OCH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2-O-CH_2F$, $-CH_2-O-CHF_2$, $-CH(CH_3)-O-$
15 CH_2F , $-CH(CH_3)-O-CHF_2$, $-CH_2-NH-CH_2CF_3$ y $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$;

R^{2A} se selecciona de H y metilo;

R^3 se selecciona de H y metilo; y

R^{3A} se selecciona de H y metilo.

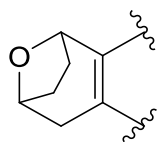
20 Reivindicación 4. El compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, en el que:

R^2 y R^{2A} son ambos metilo; y

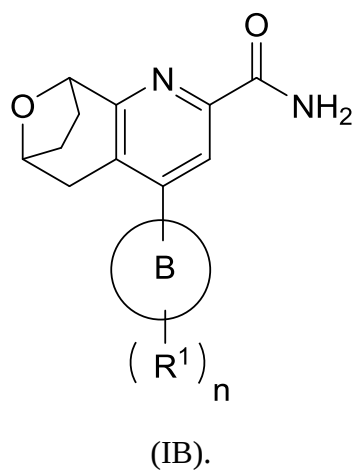
R^3 y R^{3A} son ambos H.

Reivindicación 5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

el anillo A es el resto:



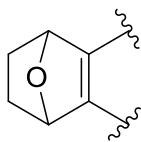
, y la Fórmula (I) toma la forma de la Fórmula (IB):



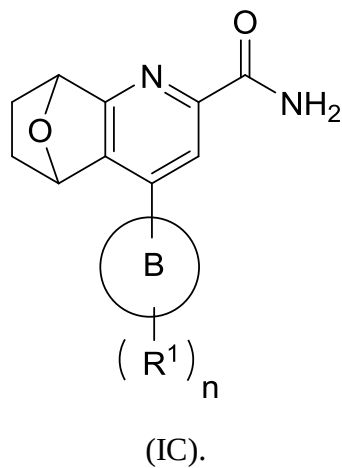
5

Reivindicación 6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

el anillo A es el resto:

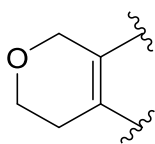


, y la Fórmula (I) toma la forma de la Fórmula (IC):

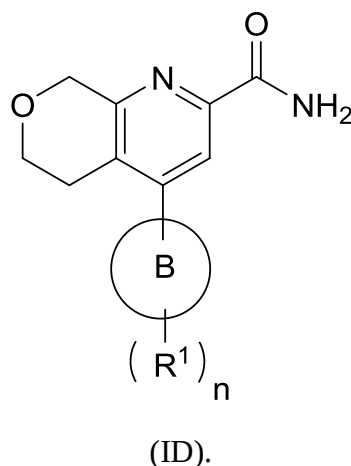


10

Reivindicación 7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en el que el anillo A es el resto:



5 , y la Fórmula (I) toma la forma de la Fórmula (ID):



Reivindicación 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal
 10 farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

El anillo B es un resto seleccionado del grupo consistente en fenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y oxazolilo;

n es 0, 1, 2 o 3, con la condición de que el valor de n no supere el número máximo de
 15 átomos de hidrógeno sustituibles en el anillo B; y

cada R¹ (cuando está presente) se selecciona independientemente del grupo consistente en halógeno, -CN, -OH, alquilo -(C₁-C₆), -O--alquilo (C₁-C₆), -halogenoalquilo (C₁-C₆), -O--halogenoalquilo (C₁-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo, -NH₂, -NH-alquilo (C₁-C₆), -N-alquilo (C₁-C₆)₂, -C(O)O-alquilo (C₁-C₆) y fenilo.

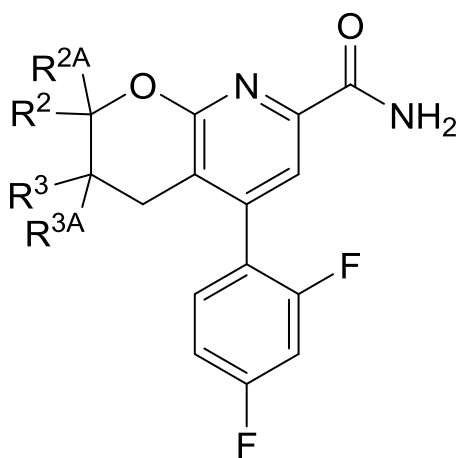
Reivindicación 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal
 20 farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

el anillo B es un resto seleccionado del grupo consistente en: fenilo, pirazolilo, piridinilo, tienilo, isoxazolilo, oxadiazolilo y oxazolilo;

n es 0, 1 o 2; y

5 cada R¹ (cuando está presente) se selecciona independientemente del grupo consistente en fluoro, cloro, -CH₃ y -CHCF₂.

Reivindicación 10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (IA-1):



(IA-1),

10 o un estereoisómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho estereoisómero, en la que:

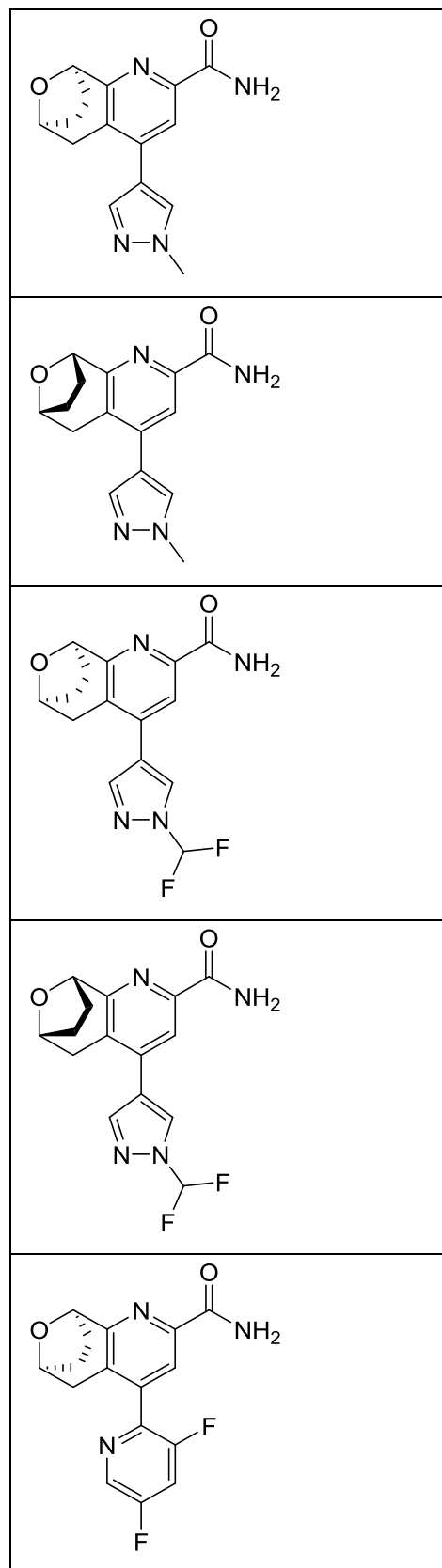
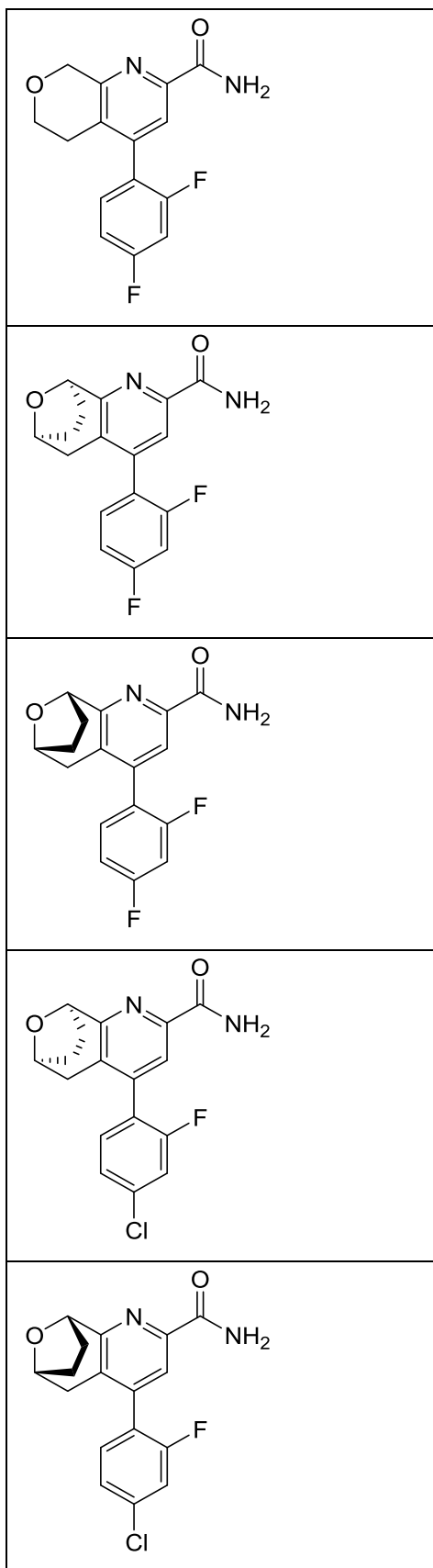
R² se selecciona de H, ciclopropilo, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-OH, -CH₂-OCH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂-O-CH₂F, -CH₂-O-CHF₂, -CH(CH₃)-O-CH₂F, -CH(CH₃)-O-CHF₂, -CH₂-NH-CH₂CF₃ y -CH₂-N(CH₃)-CH₂CF₃;

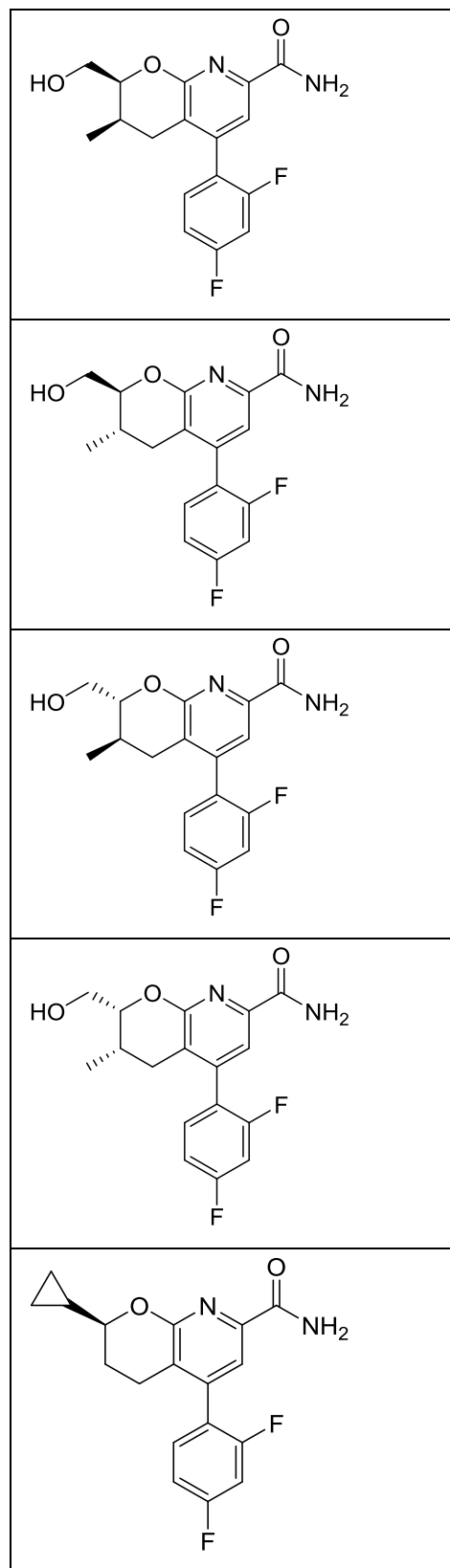
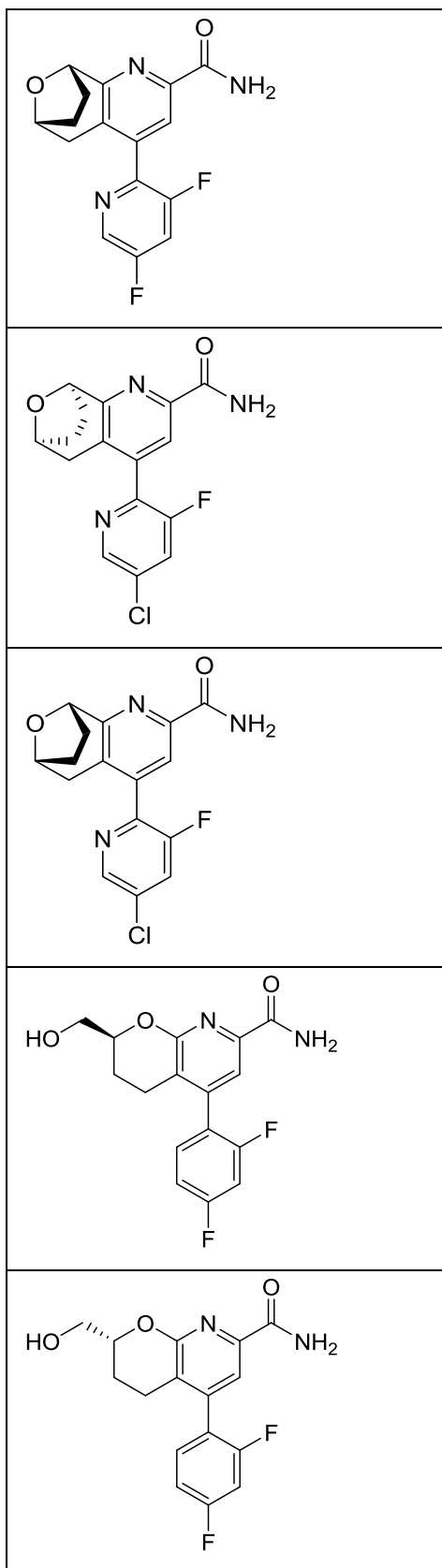
15 R^{2A} se selecciona de H y CH₃;

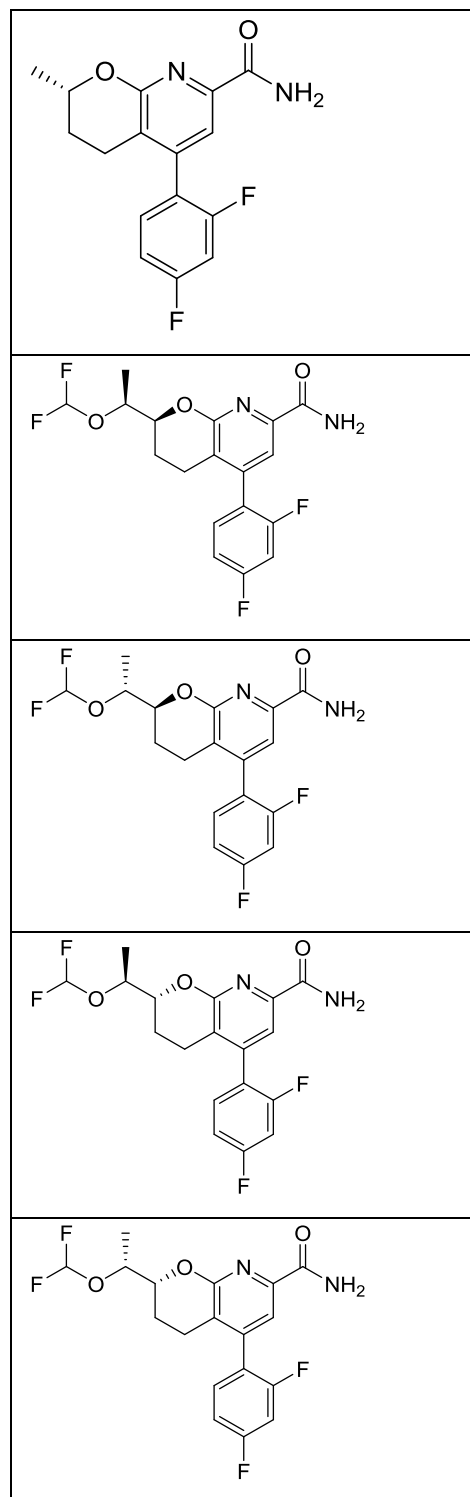
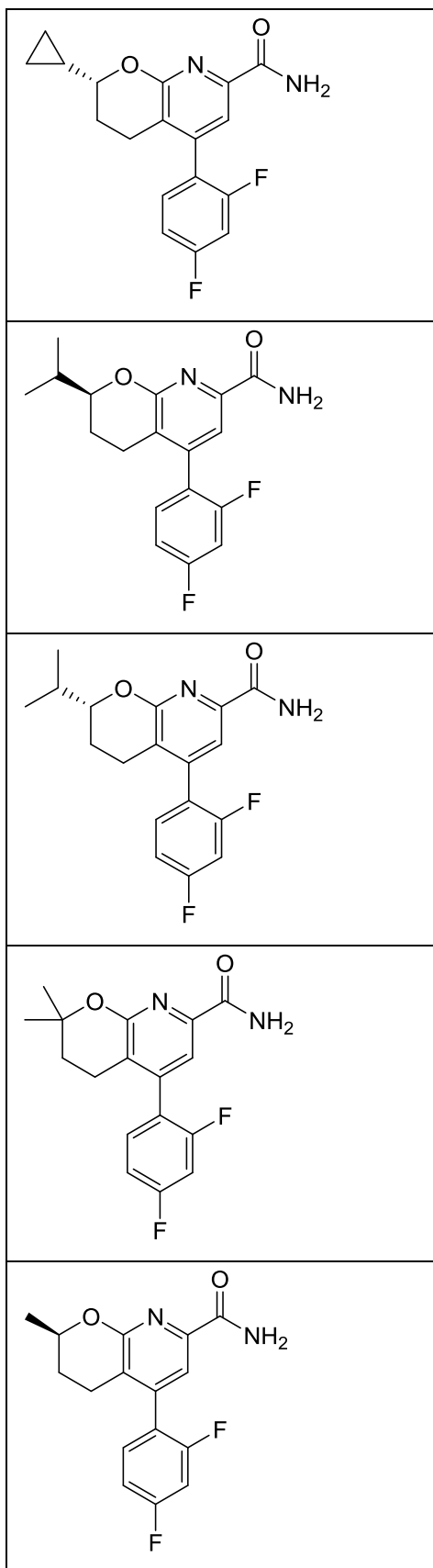
R³ se selecciona de H y CH₃; y

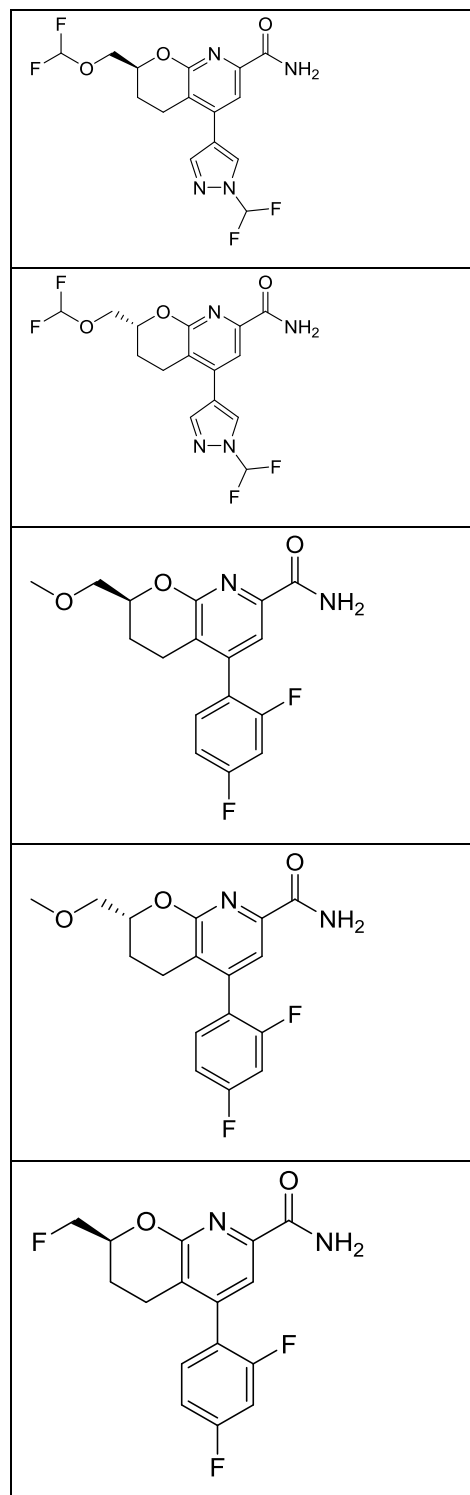
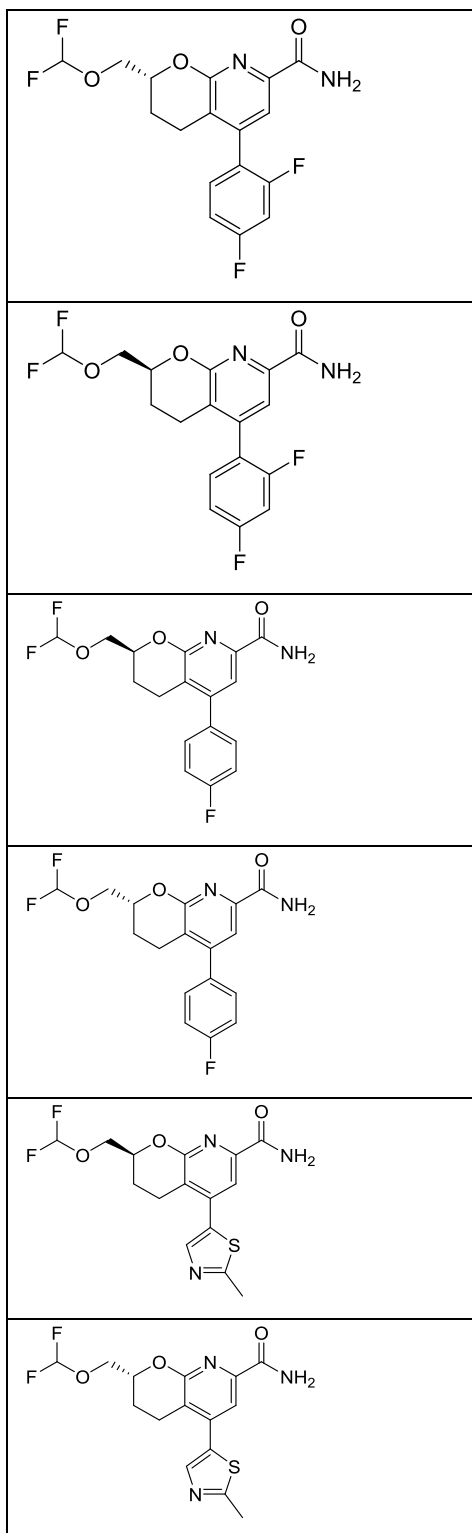
R^{3A} se selecciona de H y CH₃.

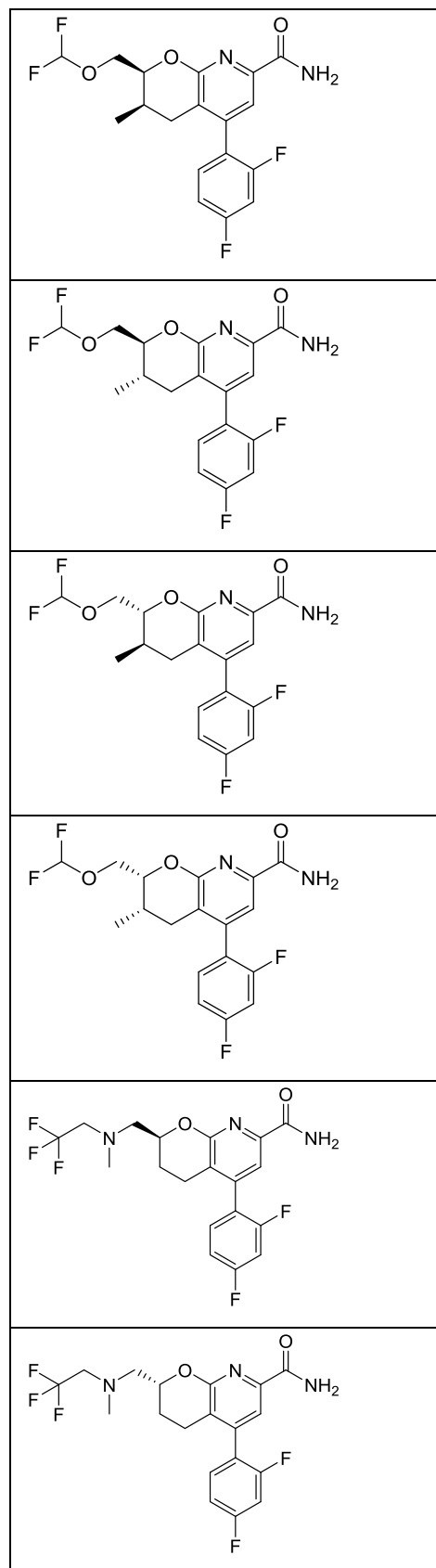
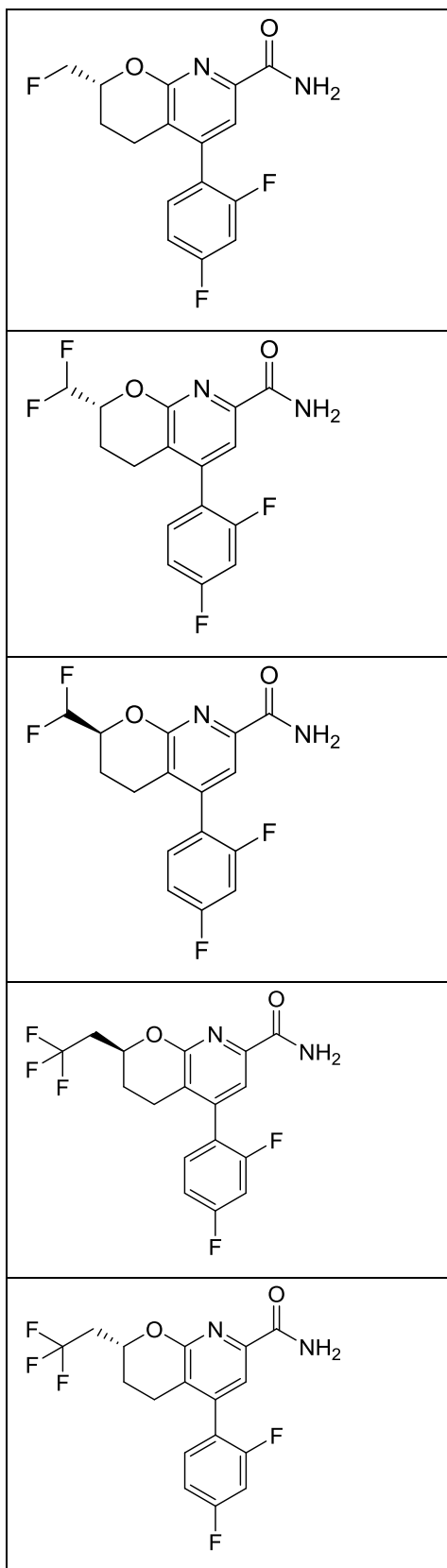
Reivindicación 11. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo, seleccionándose dicho compuesto del grupo consistente en:

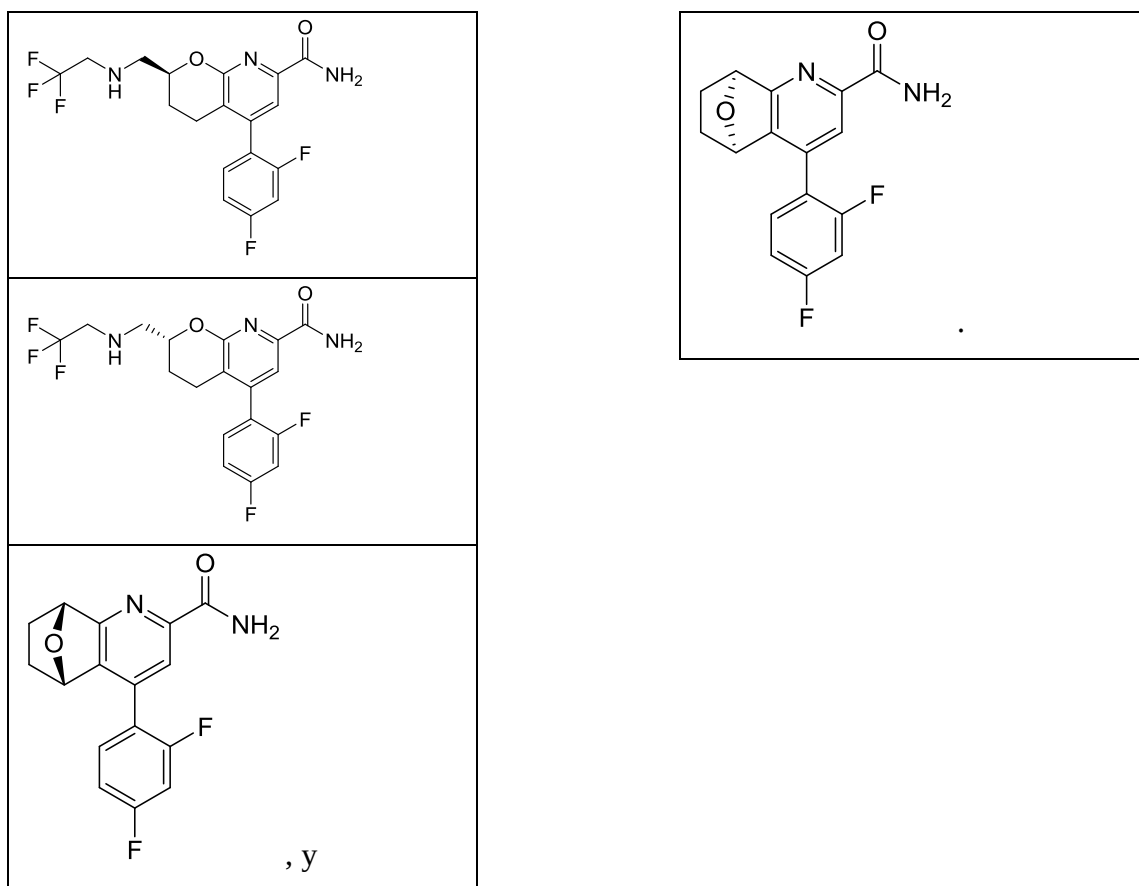




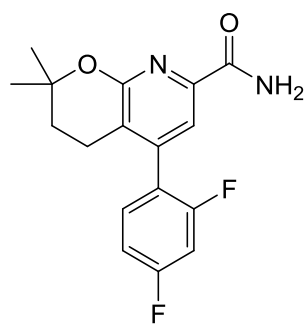




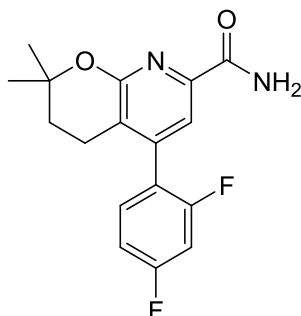




Reivindicación 12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una estructura:

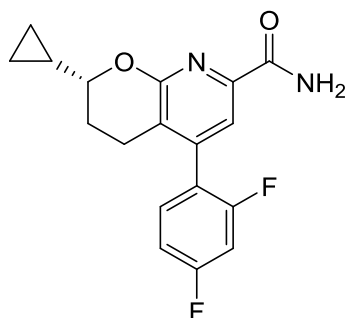


5 Reivindicación 13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una estructura:

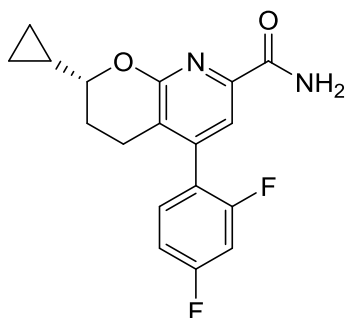


en la que dicho compuesto está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Reivindicación 14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una
5 estructura:

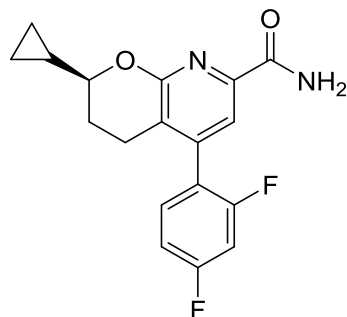


Reivindicación 15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una
10 estructura:

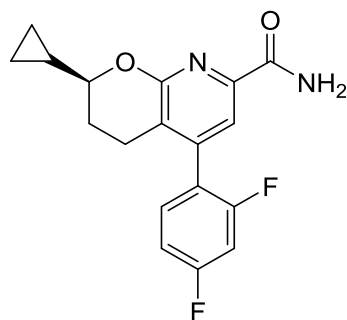


en la que dicho compuesto está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Reivindicación 16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una estructura:

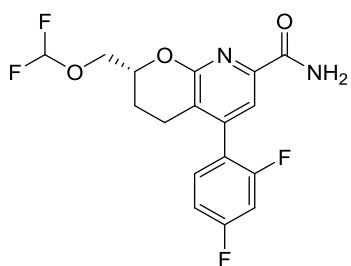


5 Reivindicación 17. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una estructura:

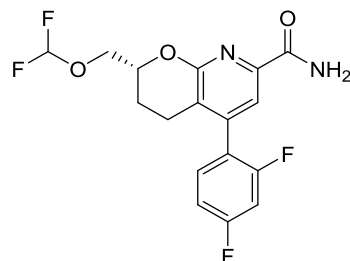


10 en la que dicho compuesto está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Reivindicación 18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una estructura:



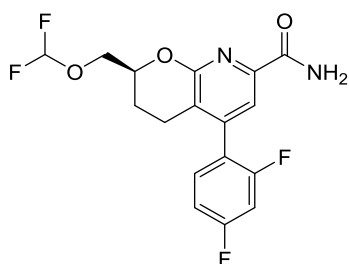
Reivindicación 19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una estructura:



en la que dicho compuesto está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

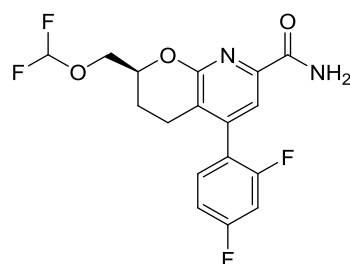
5

Reivindicación 20. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una estructura:



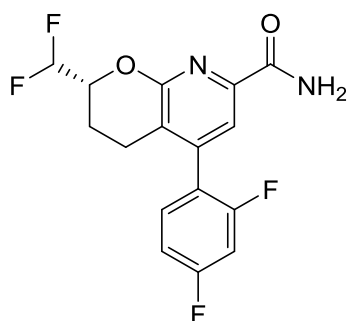
Reivindicación 21. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una estructura:

10

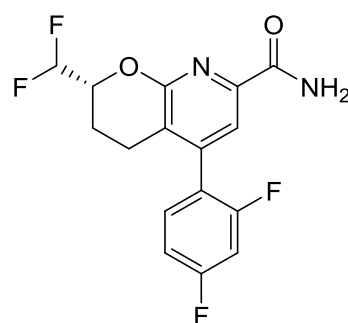


en la que dicho compuesto está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

15 Reivindicación 22. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una estructura:



Reivindicación 23. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una estructura:

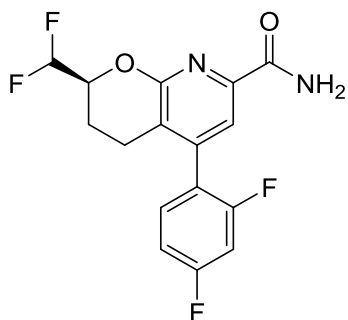


5

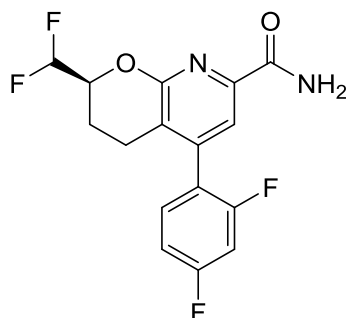
en la que dicho compuesto está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

Reivindicación 24. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una estructura:

10



Reivindicación 25. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene una estructura:



en la que dicho compuesto está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

5 Reivindicación 26. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Reivindicación 27. Una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y uno, dos, tres o más agentes terapéuticos distintos.

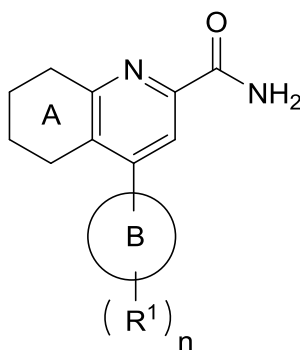
15 Reivindicación 28. Un procedimiento para tratar enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, esquizofrenia, trastornos del ánimo o trastornos del sueño, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a una persona necesitado de ello.

20 Reivindicación 29. Uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, esquizofrenia, trastorno del estado de ánimo o trastorno del sueño.

25 Reivindicación 30. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 para uso en terapia.

RESUMEN DE LA INVENCION

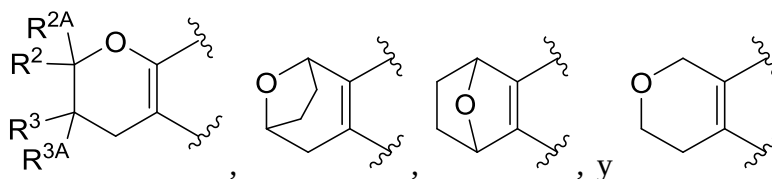
La presente invención proporciona ciertos compuestos de cromano, isocromano y dihidroisobenzofurano sustituidos de fórmula (I):



5

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que el anillo A es un resto seleccionado de:



y el anillo B, n, R^1 , R^2 , R^{2A} , R^3 y R^{3A} son como se definen en la presente memoria. Los compuestos de la invención son útiles

10 como inhibidores de mGluR2, o moduladores alostéricos negativos de mGluR2 (NAM), y pueden ser útiles en procedimientos de tratamiento de un paciente para enfermedades o trastornos en los que está implicado el receptor mGluR2-NAM, tales como la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo, deterioro cognitivo leve, esquizofrenia y otros trastornos del estado de ánimo, trastornos del dolor y trastornos del sueño, mediante la administración al

15 paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (opcionalmente en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales), y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y al uso de los compuestos y

20 composiciones farmacéuticas de la invención en el tratamiento de tales enfermedades.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 24366	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2017/053155	International filing date (<i>day/month/year</i>) 25 September 2017 (25-09-2017)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 27 September 2016 (27-09-2016)
Applicant MERCK SHARP & DOHME CORP		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2017/053155

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D491/04 C07D491/18 A61K31/436 A61P25/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/029454 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; ARASAPPAN ASHOK [US]; BUNGARD CHRISTOPHER JA) 3 March 2016 (2016-03-03) pages 1-3; examples -----	1-30
A	ANDREW S. FELTS ET AL: "Design of 4-Oxo-1-aryl-1,4-dihydroquinoline-3-carbox amides as Selective Negative Allosteric Modulators of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 2", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 58, no. 22, 25 November 2015 (2015-11-25), pages 9027-9040, XP055310834, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01371 tables -----	1-30



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 November 2017

Date of mailing of the international search report

17/11/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, Paola

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/053155

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016029454 A1	03-03-2016	EP 3185865 A1	05-07-2017
		US 2017305902 A1	26-10-2017
		WO 2016029454 A1	03-03-2016
		WO 2016032921 A1	03-03-2016

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/US2017/053155	International filing date (day/month/year) 25.09.2017	Priority date (day/month/year) 27.09.2016
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D491/04 C07D491/18 A61K31/436 A61P25/00		
Applicant MERCK SHARP & DOHME CORP		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Lauro, Paola Telephone No. +49 89 2399-0
--	--	---



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-30</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-30</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-30</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

1 **Re Item V**

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1.1 Reference is made to the following documents:

D1 WO 2016/029454 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US];
ARASAPPAN ASHOK [US]; BUNGARD CHRISTOPHER JA) 3
March 2016 (2016-03-03)

D2 ANDREW S. FELTS ET AL: "Design of 4-Oxo-1-aryl-1,4-
dihydroquinoline-3-carboxamides as Selective Negative
Allosteric Modulators of Metabotropic Glutamate Receptor
Subtype 2",
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,
vol. 58, no. 22, 25 November 2015 (2015-11-25), pages
9027-9040, XP055310834,
ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01371

1.2 Claim 28-29 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

1.3 **Novelty**

The compounds of the present application differ from the compounds disclosed in D1 in the nature of the fused ring A. Novelty is thus acknowledged (Article 33(29) PCT).

1.4 **Inventive step**

The problem underlying the present application appears to reside in the provision of compounds useful in the treatment of Alzheimer's disease in view of an activity on the mGluR2-NAM receptor. The solution is provided by substituted chromane/isochromane/dihydrobenzofuran derivatives; the test results on pp 121-122 show that a representative group of the claimed compounds solve the problem.

- 1.5 D1, which discloses tetrahydronaphthyridine derivatives for the same use as the current compounds, is considered to represent the closest state of the art. The difference with the current compounds reside in that the saturated ring fused to the pyridine contains a nitrogen and is mandatorily substituted by a group comprising a ring in D1, while in the present application the corresponding fused ring contains an oxygen and it is not mandatorily substituted. Since the current compounds are not to be seen as derived from obvious structural modifications of the compounds disclosed in D1, inventive step is acknowledged.