

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 946 274**

51 Int. Cl.:

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 451/02 (2006.01)

C07D 498/08 (2006.01)

C07D 213/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.10.2018 PCT/EP2018/079276**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2019 WO19081637**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2018 E 18800513 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2023 EP 3700902**

54 Título: **Inhibidores de TRPC6**

30 Prioridad:

27.10.2017 US 201762577883 P

09.02.2018 US 201862628313 P

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

14.07.2023

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (50.0%)**

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein, DE y

HYDRA BIOSCIENCES, LLC (50.0%)

72 Inventor/es:

BOUYSSOU, THIERRY;

GOTTSCHLING, DIRK;

HEINE, NIKLAS;

SMITH KEENAN, LANA LOUISE;

LOWE, MICHAEL D.;

RAZAVI, HOSSEIN;

SARKO, CHRISTOPHER RONALD;

SURPRENANT, SIMON;

TAKAHASHI, HIDENORI;

TURNER, MICHAEL ROBERT y

WU, XINYUAN

74 Agente/Representante:

BERTRÁN VALLS, Silvia

ES 2 946 274 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de TRPC6

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos farmacéuticos, a composiciones, y a su uso en métodos para el tratamiento de estados cardíacos y respiratorios, enfermedad renal, enfermedad hepática, distrofia muscular, trastornos fibróticos, dolor, isquemia o lesión por reperfusión isquémica, y cáncer, así como para la inhibición del canal iónico receptor de potencial transitorio C6 (TRPC6).

Antecedentes

Existen una variedad de proteínas de canales iónicos para mediar en el flujo de iones a través de las membranas celulares. La expresión y la función apropiadas de las proteínas de canales iónicos son esenciales para el mantenimiento de la función celular, la comunicación intracelular, y similares. Un aspecto importante para lograr la homeostasis celular es el mantenimiento de concentraciones de iones apropiadas en diversos tipos de células durante el desarrollo y en respuesta a numerosos estímulos. Un gran número de diversos tipos de canales iónicos actúan para mantener la homeostasis celular moviendo los iones al interior y fuera de las células a través de la membrana plasmática, y moviendo, dentro de las células, los iones a través de las membranas de orgánulos intracelulares incluyendo, por ejemplo, el retículo endoplásmico, el retículo sarcoplásmico, las mitocondrias y los orgánulos endocíticos incluyendo los endosomas y los lisosomas. Numerosas enfermedades son el resultado de la desregulación del potencial de membrana o de la manipulación aberrante del calcio. Dada la importancia central de los canales iónicos en la modulación del potencial de membrana y del flujo de iones en las células, la identificación de agentes que puedan fomentar o inhibir canales iónicos particulares es de gran interés como herramientas de investigación y como posibles agentes terapéuticos.

Uno de tales canales es el canal receptor de potencial transitorio C6 (TRPC6). El TRPC6 pertenece a la familia más grande de canales iónicos TRP (véase, Desai *et al.*, 2005 Eur J Physiol 451:11-18; Clapham *et al.*, 2001 Nat Neurosci 2:387-396; Clapham, 2003 Nature 426: 517-524; Clapham *et al.*, 2002 IUPHAR Compendium). El TRPC6 es un canal permeable al calcio, específicamente un canal catiónico permeable al calcio no selectivo. Además de los iones de calcio, los canales TRPC6 son permeables a otros cationes, por ejemplo, al sodio. Por tanto, los canales TRPC6 modulan no sólo la concentración de calcio intracelular, sino también el potencial de membrana, modulando el flujo de cationes incluyendo los iones de calcio y sodio. Aunque los canales catiónicos no selectivos tales como TRPC6 modulan, entre otras cosas, el flujo de iones de calcio, son mecanísticamente distintos de los canales de calcio dependientes del voltaje. Generalmente, los canales de calcio dependientes del voltaje responden a la despolarización de la diferencia de potencial a través de la membrana y pueden abrirse para permitir un flujo de entrada de calcio desde el medio extracelular y un rápido aumento en los niveles o las concentraciones de calcio intracelular. En cambio, los canales catiónicos no selectivos tales como TRPC6 dependen generalmente de la transducción de señales, son de larga duración y producen cambios menos rápidos en la concentración de iones. Muestran una actividad aumentada en respuesta a la producción del segundo mensajero, el diacilglicerol (Hofmann *et al.*, 1999). Además, el TRPC6 puede responder a cambios en la presión. Estas diferencias mecánicas están acompañadas por diferencias estructurales entre los canales dependientes del voltaje y los canales permeables a cationes. Por tanto, aunque muchos canales diversos actúan para regular el flujo de iones y el potencial de membrana en diversos tipos de células y en respuesta a numerosos estímulos, es importante reconocer las diferencias estructurales, funcionales y mecánicas significativas entre las diferentes clases de canales iónicos.

La función de TRPC6 se ha implicado en, entre otras cosas, la modulación del tono miogénico. El TRPC6 presenta una alta expresión en células de músculo liso, células de músculo liso vascular, miocardiocitos, arterias pulmonares, la aorta, el corazón, el hígado, el cerebro y el riñón. La expresión de TRPC6, junto con experimentos llevados a cabo en ratones con genes inactivados y células en cultivo, sugieren que el TRPC6 puede proporcionar una diana útil para el tratamiento de hipertensión y otros estados cardíacos y vasculares, preeclampsia.

La mutación en el canal TRPC6 humano puede provocar glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS) (Winn *et al.*, 2005, Reiser *et al.*, 2005). Estas mutaciones, que se notifica que son de ganancia de función (Reiser *et al.*, 2005), son suficientes para inducir la enfermedad. Además, la expresión elevada de TRPC6 se ha asociado con el síndrome nefrótico, la enfermedad de cambios mínimos y la nefropatía diabética (Moller *et al.*, 2006, Ilatovskaya *et al.*, 2013, Thilo *et al.*, 2011), u otros estados renales.

Basándose en su expresión y en el trabajo que lo implica en la señalización de TGF-B, también se piensa que el TRPC6 es importante en estados respiratorios, reestenosis, enfermedad hepática, distrofia muscular, trastornos fibróticos, dolor, isquemia y lesión por reperfusión isquémica, y determinadas formas de cáncer.

Yue *et al.* estudiaron los canales TRPC6 por su papel en la mediación de la proliferación de células de músculo liso de la arteria pulmonar, lo que puede conducir a hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI). La hipertrofia medial vascular pulmonar provocada por un exceso de proliferación de células de músculo liso de la arteria pulmonar

(PASM) es una causa principal de la resistencia vascular pulmonar elevada en pacientes con HAPI. Los autores hallaron que la expresión del TRPC6 era alta y que la expresión del TRPC3 era mínima en PASM de tejido pulmonar sano. Sin embargo, en tejido pulmonar de pacientes con HAPI, la expresión de ARNm y proteínas de TRPC3 y TRPC6 se elevó significativamente en comparación con la de pacientes normotensos. Además, la proliferación de células PASM derivadas de pacientes con HAPI se redujo notablemente tras la incubación con ARNip de TRPC6. Basándose en estos resultados, los autores concluyeron que el TRPC6 puede ser importante en la mediación de la proliferación de PASM apropiada, y que la desregulación de TRPC6 puede conducir a una proliferación de PASM aumentada y a hipertrofia medial vascular pulmonar observada en pacientes con HAPI (Yu *et al.*, 2004 Proc Natl Acad Sci 101(38):13861-6). Se proporciona un respaldo adicional mediante la observación de que, en pacientes con HAPI, la frecuencia de un polimorfismo de un solo nucleótido en el promotor de TRPC6 que aumenta la expresión era significativamente mayor en comparación con sujetos normales (Yue, *et al.*, 2009 Circulation 119: 2313-22).

Evidencias adicionales que implican la desregulación TRPC6 en HAPI provienen de estudios del bosentán, un bloqueador del receptor de endotelina dual que se ha usado clínicamente para tratar la HAPI. Este inhibidor disminuye la proliferación de PASM, pero el mecanismo por el cual se produce no está claro. Curiosamente, el bosentán disminuye tanto la proliferación de PASM como la expresión de TRPC6 en tejido pulmonar de pacientes con HAPI (Kunichika *et al.*, 2004 Am J Respir Crit Care Med 170(10):1101-7).

La exposición prolongada al humo de cigarrillos (CS) en ratas dio como resultado un aumento en la expresión de ARNm y proteínas de TRPC6 en arterias pulmonares distales y se observaron efectos similares usando PASM *in vitro*. El tratamiento con nicotina de PASM de rata cultivadas reguló por incremento la expresión de TRPC6 y aumentó los niveles de calcio intracelular, ambos de los cuales se redujeron por el silenciamiento del ARNip de TRPC6 (Wang *et al.*, 2014 Am J Physiol Cell Physiol 306:C364-73). Estos resultados sugieren un papel para el TRPC6 en la lesión pulmonar inducida por CS.

Las evidencias respaldan el papel del TRPC6 en trastornos pulmonares adicionales. En macrófagos alveolares de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se halló que la expresión de TRPC6 se elevaba en comparación con controles (Finney-Hayward *et al.*, 2010 Am J Respir Cell Mol Biol 43:296-304). En células epiteliales con fibrosis quística humanas, el flujo de entrada de calcio mediado por TRPC6 aumenta de manera anómala y puede contribuir a la hipersecreción de moco. El ARNip-TRPC6 pudo reducir este flujo de entrada de calcio anómalo (Antigny *et al.* 2011 Am J Resp Cell Mol Biol, 44:83-90). En fibroblastos pulmonares de ratón, la actividad profibrótica de PDGF depende de la activación de TRPC6, lo que sugiere que la inhibición de TRPC6 reduciría la fibrosis pulmonar (Lei *et al.*, 2014 Biomaterials 35:2868-77). Se demostró un papel del TRPC6 en la función de células endoteliales pulmonares en modelos de pulmón de ratón de edema inducido por isquemia-reperusión e inflamación inducida por lipopolisacáridos en los que la deficiencia en TRPC6 pudo reducir la lesión pulmonar aguda conservando la función de barrera endotelial (Weissmann *et al.*, 2011 Nat Comm, 3:649-58 y Tauseef *et al.*, 2012 J Exp Med 209:1953-68).

Estudios recientes también implican el papel del TRPC6 en otros estados cardiacos, incluyendo hipertrofia cardiaca. Los corazones de pacientes con miocardiopatía dilatada tienen una expresión de ARNm de TRPC6 elevada en comparación con corazones normales (Kuwahara *et al.*, 2006 J Clin Invest 116:3114-26). En modelos de ratón de hipertrofia cardiaca, los niveles de ARNm cardiaco de TRPC6 se elevan por sobrecarga de presión (Kuwahara *et al.*, 2006 J Clin Invest 116:3114-26), tratamiento prolongado con isoproterenol (Xie *et al.*, 2012 Nat Commun 3:1238) y miocardiopatía urémica inducida por nefrectomía parcial (Xie *et al.*, 2015 J Am Soc Nephrol 26:1150-60). Además, la sobreexpresión específica del corazón de TRPC6 en los miocardiocitos de ratones transgénicos indujo hipertrofia cardiaca y muerte prematura (Kuwahara *et al.*, 2006 J Clin Invest 116:3114-26).

Wu y colaboradores hallaron que los ratones transgénicos que expresan TRPC6 negativo dominante de manera específica del corazón tenían una respuesta hipertrofica cardiaca atenuada o bien tras una infusión de agonista neuroendocrino o bien tras una simulación de sobrecarga de presión, lo que indica que el TRPC6 es un componente de los complejos de canales que son mediadores esenciales de la hipertrofia (Wu *et al.*, 2010 Proc Natl Acad Sci. 107:7000-05). Recientemente también han comenzado a mostrarse que los fármacos de molécula pequeña que seleccionan como diana TRPC6 son prometedores en el tratamiento de estados cardiacos. Por ejemplo, Seo y colaboradores demostraron que los antagonistas de TRPC6 y TRPC3 (GSK2332255B y GSK833503A) presentaban una inhibición dependiente de la dosis de la señalización de hipertrofia celular en miocardiocitos de neonatales y adultos (Seo *et al.*, 2014 Proc Natl Acad Sci 111:1551-1556). De manera similar, los ratones deficientes en TRPC6 estaban protegidos frente a hipertrofia cardiaca inducida por isoproterenol (Xie *et al.*, 2012 Nat Commun 3:1238).

La reducción de la actividad de TRPC6 puede ser beneficiosa para el tratamiento de enfermedad cardiovascular. *In vitro*, la tensión de cizalladura de la ateropróna induce niveles de ARNm de TRPC6 aumentados en células endoteliales (EC) vasculares humanas en comparación con condiciones de flujo ateroprotectoras (Thilo, *et al.*, 2012 Hypertension 59:1232-40). La migración de EC es importante para la curación después de una lesión arterial, y se previno *in vitro* la inhibición mediada por lisofosfatidilcolina de la migración de EC en células de ratones deficientes en TRPC6. Además, una dieta de alto contenido en colesterol combinada con una lesión de la carótida no afectó a la curación en ratones deficientes en TRPC6 en comparación con controles de tipo natural (Rosebaum *et al.*, 2015 J

- Vasc Surg 62:1040-47 y Chaudhuri *et al.*, 2008 Mol Biol Cell 19: 3203-11). De manera similar, la lesión inducida por dilatación con globo de arterias mamarias internas humanas *ex vivo* dio como resultado niveles de ARNm de TRPC6 aumentados en comparación con arterias no dilatadas (Bergdahl *et al.*, 2005 Am J Physiol Cell Physiol 288:C872-80). La apoptosis de células endoteliales está implicada en el inicio y la progresión de lesiones ateroscleróticas, y se demostró que la apoptosis inducida por lipoproteínas de baja densidad oxidadas de EC aórticas humanas dependía de TRPC6 (Zhang *et al.*, 2015 Sci Rep 5:9401-10). En un modelo de rata de isquemia prosencefálica, los niveles de ARNm de TRPC6 se aumentaron en SMC vasculares y se correlacionaron con un flujo sanguíneo cerebral reducido (Johannson *et al.*, 2015 Acta Physiol 214:376-89).
- Los estudios de Reiser, Winn y Schlöndorff identificaron que las mutaciones en TRPC6 en pacientes son las causantes de la GEFS (Reiser *et al.*, 2005 Nature Genet 37:739-744; Winn *et al.*, 2005 Science 308:1801-1804; Schlöndorff *et al.*, 2009 Am J Physiol Cell Physiol 296:C558-69). Estudios posteriores identificaron mutaciones de TRPC6 adicionales asociadas con el síndrome nefrótico resistente a los esteroides (C. Sadowski *et al.*, 2014 J Am Soc Nephrol 26:1279-89). Estudios adicionales demostraron que el TRPC6 es importante en la función normal de podocitos controlando el flujo de entrada de calcio y el factor nuclear de activación de células T activadas en el que la corriente elevada a través del canal está asociada con la lesión renal y la inducción de proteinuria (Moller *et al.*, 2007 J Am Soc Nephrol 18:29-36 y Schlöndorff *et al.*, 2009 Am J Physiol Cell Physiol 296:C558-69). Además de las mutaciones de ganancia de función, se ha demostrado que la expresión de TRPC6 es elevada en enfermedades renales crónicas humanas incluyendo GEFS, enfermedad de cambios mínimos, glomerulonefritis membranosa y nefropatía diabética (Moller *et al.*, 2007 J Am Soc Nephrol 18:29-36 y Thilo *et al.*, 2011 Nephrol. Dial. Transplant 27:921-9), así como en modelos de ratón de lesión de podocitos (Moller *et al.*, 2007 J Am Soc Nephrol 18:29-36). Se ha demostrado que los ratones deficientes en TRPC6 tienen albuminuria inducida por angiotensina II (Ang II) reducida (Eckel *et al.*, 2011 J Am Soc Nephrol 22:526-35), mientras que la expresión específica de podocitos transgénicos de mutaciones de ganancia de función (GoF) humanas en ratones induce albuminuria y lesiones glomerulares (Krall *et al.*, 2010 PLoS ONE e12859 y Canales *et al.*, 2015 Brit J Medicine Med Res 5:1198-1212). En consecuencia, la inhibición de TRPC6 puede ser útil en el tratamiento de enfermedades renales crónicas. Estos hallazgos no sólo sugieren que el TRPC6 funciona normalmente para mantener una función renal apropiada, sino que también implica al TRPC6 como causa específica de al menos determinados casos de GEFS. Basándose en el posible papel del TRPC6 en la función renal, pueden usarse compuestos inhibidores de TRPC6 en el tratamiento o la mejora de enfermedades o estados renales crónicos provocados (en su totalidad o en parte) por la disfunción de TRPC6. Además, pueden usarse compuestos inhibidores de TRPC6 en el tratamiento o la mejora de los síntomas de enfermedades renales (por ejemplo, hipertensión, proteinuria, etc.), independientemente de la causa de la enfermedad.
- El TRPC6 se expresa en el miometrio y en la placenta durante el embarazo (Ku *et al.*, 2006 J Soc Gynecol Investig 13:217-225; Clarson *et al.*, 2003 J Physiol 550:515-528). Como tal, el TRPC6 puede contribuir al mantenimiento del tono miogénico apropiado en la placenta y/o al mantenimiento de la tensión arterial fetal y materna apropiada durante el embarazo.
- Han surgido evidencias recientes que implican al TRPC6 en determinadas formas de cáncer. Varios grupos han establecido que la expresión de TRPC6 es elevada en células tomadas de pacientes con glioblastoma multiforme, el tipo más frecuente e incurable del cáncer de cerebro (Chigurupati, *et al.*, 2010 Cancer Res, 70:418-427; Ding *et al.*, 2010 J Natl Cancer Inst. 102:1052-1068). De manera similar, Ding *et al.* hallaron niveles elevados de TRPC6 en células de glioma humano, y la inhibición de TRPC6, farmacológicamente o con un mutante negativo dominante, suprimió el crecimiento celular *in vitro*. En dos modelos de xenoinjerto de gliomas humanos, la expresión mediada por lentivirus de TRPC6 negativo dominante en las células tumorales antes de la implantación subcutánea o intracraneal redujo el volumen tumoral en comparación con controles (Ding *et al.*, J. Natl. Cancer Inst. 2010, 102, 1052-1068). También se halló que los niveles aumentados de TRPC6 estaban asociados con el cáncer de cuello uterino (Wan *et al.*, 2012 Onco Targets Ther 5:171-176), el cáncer de mama (Dhennin-Duthille *et al.*, 2011 Cell Physiol Biochem 28:813-822), el carcinoma de células renales (Song *et al.*, 2013 Mol Biol Rep 40:5115-5122), el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (de Quiros, *et al.* 2013 BMC Cancer 13:116-127) y el carcinoma epidermoide de esófago (Zhang *et al.*, 2013 Med Oncol 30:607), entre otros. En células de carcinoma hepatocelular, se demostró que la doxorubicina, la hipoxia y la radiación ionizante aumentaron la expresión de ARNm de TRPC6, y que el TRPC6 se encuentra a niveles más altos en tejidos tumorales que en los tejidos no implicados. El TRPC6 elevado estaba asociado con la farmacorresistencia, que se disminuyó por el silenciamiento del ARN de TRPC6 *in vitro*. La administración mediante lentivirus de ARN de horquilla corta específico de TRPC6 a células tumorales Huh7 antes de la implantación en un modelo de xenoinjerto subcutáneo de ratón redujo el crecimiento tumoral y sensibilizó los tumores a la doxorubicina (Wen *et al.*, 2016 Sci Rep 6:23269). Estos hallazgos sugieren que el TRPC6 puede ser una diana terapéutica prometedora para el tratamiento del cáncer.
- Las enfermedades hepáticas, incluyendo la esteatohepatitis no alcohólica, pueden tratarse reduciendo la actividad de TRPC6. La hipoxia aumentó la expresión de TRPC6 en una línea de células estrelladas hepáticas humanas en comparación con condiciones normóxicas. Usando estas células, el silenciamiento del ARN de TRPC6 reguló por disminución los transcritos para actina de músculo liso alfa y colágeno 1A1, ambos de los cuales están asociados con la fibrosis, en respuesta a la hipoxia (Iyer *et al.*, 2015 Exp Cell Res 336:66-75).

La inhibición de TRPC6 puede proporcionar un beneficio a los pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD). En el modelo mdx/utrn^{+/-} de DMD usando miocardiocitos aislados, la deficiencia en TRPC6 restableció a la normalidad la fuerza de contractilidad estimulada por tensión y la respuesta transitoria al calcio en comparación con ratones que poseen el gen TRPC6 de tipo natural, lo que sugiere que la inhibición de TRPC6 conservará la función cardiaca en pacientes con DMD (Seo *et al.*, 2014 Circ Res 114:823-32).

Los trastornos fibróticos pueden tratarse con inhibidores de TRPC6. La sobreexpresión de TRPC6 indujo la activación de miofibroblastos, mientras que la delección de TRPC6 redujo la transformación de miofibroblastos inducida por el factor de crecimiento transformante beta. Además, los ratones deficientes en TRPC6 demostraron una cicatrización dérmica y cardiaca reducida (Davis *et al.*, 2012 Dev Cell 23:705-15).

Los inhibidores de TRPC6 pueden ser útiles para el tratamiento del dolor. La administración espinal de oligonucleótidos antisentido de TRPC6 redujo la hiperalgesia inducida por estímulos mecánicos, hipotónicos y térmicos en modelos de dolor preclínicos (Alessandri-Haber *et al.*, 2009 J Neurosci 29:6217-28).

Modular una función de TRPC6 proporciona un medio para modular la homeostasis del calcio, la homeostasis del sodio, los niveles de calcio intracelular, la polarización de membrana (potencial de membrana en reposo) y/o los niveles catiónicos en una célula. Los compuestos que pueden modular una o más de las funciones de TRPC6 son útiles en muchos aspectos, incluyendo, pero sin limitarse a, el mantenimiento de la homeostasis del calcio; el mantenimiento de la homeostasis del sodio; la modulación de los niveles de calcio intracelular; la modulación de la polarización de membrana (potencial de membrana); la modulación de los niveles catiónicos; y/o el tratamiento o la prevención de enfermedades, trastornos o estados asociados con la homeostasis del calcio, la homeostasis del sodio, la dishomeostasis del calcio o del sodio, o la polarización/hiperpolarización de membrana (incluyendo hipoexcitabilidad e hiperexcitabilidad), y/o el tratamiento o la prevención de enfermedades, trastornos o estados asociados con la regulación o desregulación de la expresión o función de TRPC6.

Existe la necesidad de antagonistas de TRPC6 altamente selectivos para tratar enfermedades o trastornos que pueden aliviarse mediante la modulación de TRPC6.

Por ejemplo, se conocen derivados de piridincarbonilpiperidina/piperazina para uso médico a partir de los documentos EP 1 396 487, WO 2016/138114 y WO 2014/191336 como inhibidores de PDE4, inhibidores de BRG1, BRM y/o PBI, así como inhibidores de aldosterona sintasa, respectivamente.

Breve resumen de la invención

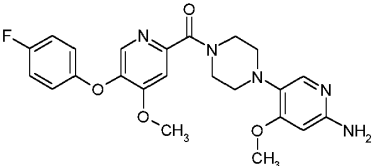
La presente invención se expone en el juego de reivindicaciones adjunto.

Proporciona nuevos compuestos que modulan TRPC6 y, por tanto, son útiles para tratar una variedad de enfermedades y trastornos que pueden aliviarse mediante la modulación de TRPC6, incluyendo hipertensión, preeclampsia, reestenosis, un estado cardiaco o respiratorio, enfermedad renal, enfermedad hepática, distrofia muscular, trastornos fibróticos, dolor, isquemia o lesión por reperfusión isquémica, y cáncer. Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, al uso de estos compuestos en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos, a procedimientos para preparar estos compuestos y a productos intermedios útiles en estos procedimientos.

Descripción detallada de la invención

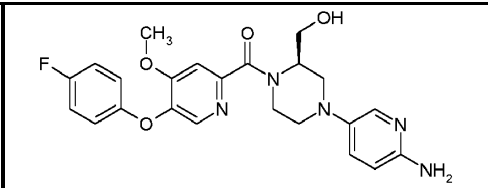
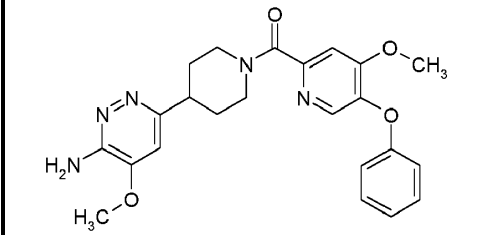
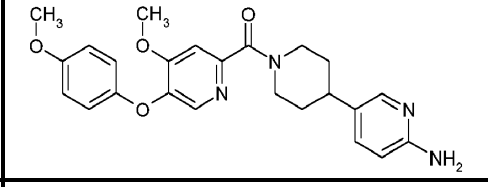
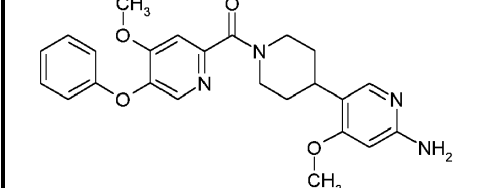
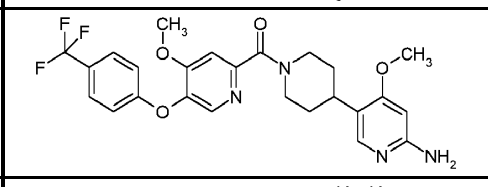
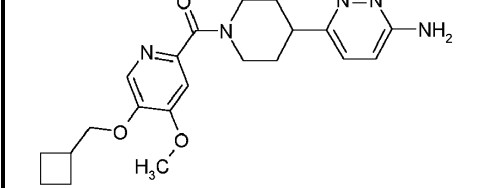
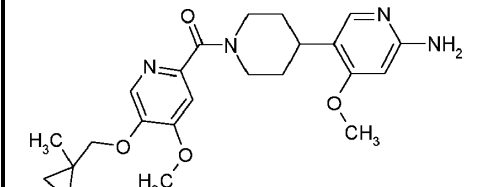
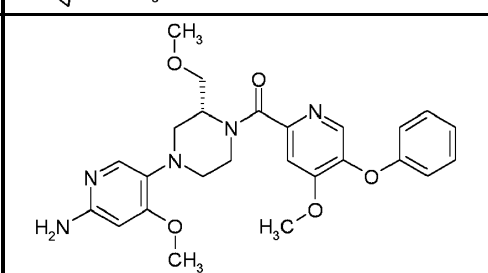
La tabla 1 muestra los compuestos de la invención que pueden prepararse mediante los esquemas de síntesis y los ejemplos mostrados en la sección de ejemplos de síntesis a continuación, y métodos conocidos en la técnica.

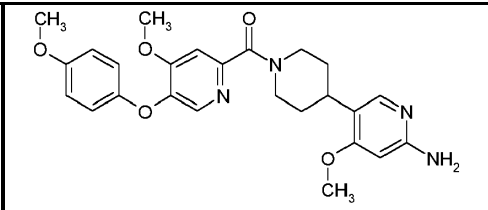
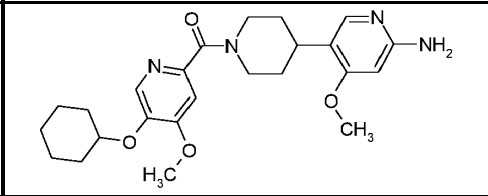
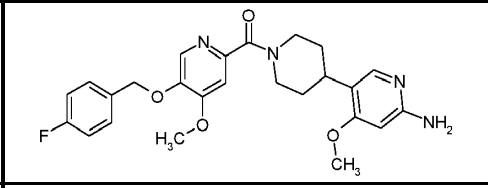
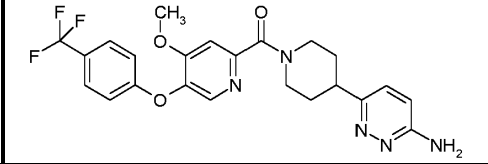
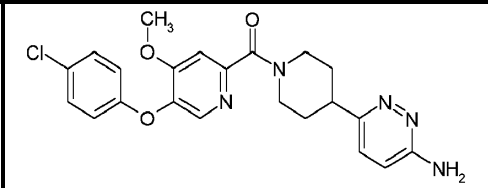
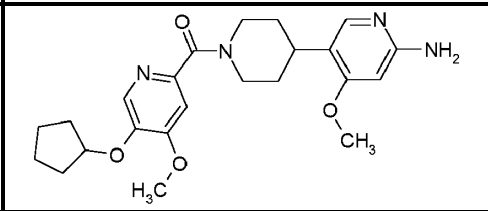
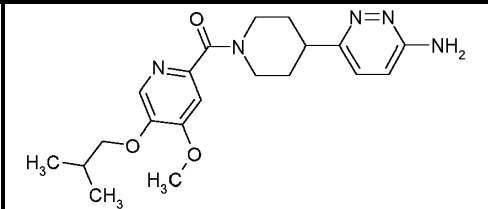
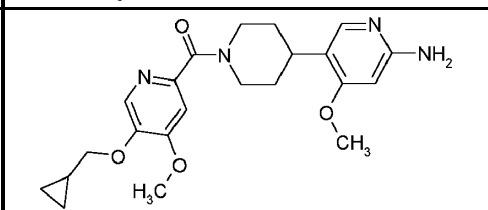
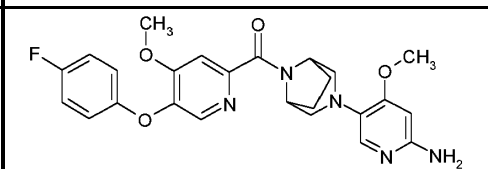
Tabla 1.

N.º de comp.	Estructura	Nombre del compuesto
1		[4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-[5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona

2		(6-amino-4-metil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4'-bipiridinil-1'-il]-[5-(4-fluoro-fenoksi)-4-metoksi-piridin-2-il]-metanona
3		(6-amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1''-il)-(4-metoksi-5-fenoksi-piridin-2-il)-metanona
4		(6-amino-4-metoksi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'-H-[3,4'']bipiridinil-1'-il)-[5-(4-fluoro-fenoksi)-4-metoksi-piridin-2-il]-metanona
5		[4-(6-amino-4-metoksi-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-(4-metoksi-5-fenoksi-piridin-2-il)-metanona
6		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(4-isopropoksi-fenoksi)-4-metoksi-piridin-2-il]-metanona
7		[(R)-4-(6-amino-4-metil-piridin-3-il)-2-hidroksimetil-piperazin-1-il]-[5-(4-fluoro-fenoksi)-4-metoksi-piridin-2-il]-metanona
8		[7-(6-amino-4-metoksi-piridin-3-il)-4,7-diaza-espiro[2.5]oct-4-il]-(4-metoksi-5-fenoksi-piridin-2-il)-metanona
9		[7-(6-amino-4-metoksi-piridin-3-il)-4,7-diaza-espiro[2.5]oct-4-il]-[5-(4-fluoro-fenoksi)-4-metoksi-piridin-2-il]-metanona
10		(6-amino-4-metil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4'']bipiridinil-1'-il)-(4-metoksi-5-fenoksi-piridin-2-il)-metanona

11		[4-(6-amino-5-metoxi-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(4-fluoro-fenoksi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
12		[4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-[4-metoxi-5-(4-metoxi-fenoksi)-piridin-2-il]-metanona
13		[4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-[5-(4-fluoro-fenoksi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
14		(6-amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(4-fluoro-fenoksi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
15		[4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-[4-metoxi-5-fenoksi-piridin-2-il]-metanona
16		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoxi-5-fenoksi-piridin-2-il]-metanona
17		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(4-fluoro-fenoksi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
18		[(R)-4-(6-amino-4-metil-piridin-3-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-il]-[4-metoxi-5-fenoksi-piridin-2-il]-metanona
19		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(2-fluoro-benciloksi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona

20		[(R)-4-(6-amino-piridin-3-il)-2-idroksimetil-piperazin-1-il]-[5-(4-fluoro-fenoksi)-4-metoksi-piridin-2-il]-metanona
21		[4-(6-amino-5-metoksi-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoksi-5-fenoksi-piridin-2-il]-metanona
22		(6-amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4]bipiridinil-1'-il)-[4-metoksi-5-(4-metoksi-fenoksi)-piridin-2-il]-metanona
23		(6-amino-4-metoksi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4]bipiridinil-1'-il)-[4-metoksi-5-fenoksi-piridin-2-il]-metanona
24		(6-amino-4-metoksi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4]bipiridinil-1'-il)-[4-metoksi-5-(4-trifluorometil-fenoksi)-piridin-2-il]-metanona
25		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-ciclobutilmetoksi-4-metoksi-piridin-2-il]-metanona
26		(6-amino-4-metoksi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4]bipiridinil-1'-il)-[4-metoksi-5-(1-metil-ciclopropilmetoksi)-piridin-2-il]-metanona
27		[(R)-4-(6-amino-4-metoksi-piridin-3-il)-2-metoksimetil-piperazin-1-il]-[4-metoksi-5-fenoksi-piridin-2-il]-metanona

28		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[4-metoxi-5-(4-metoxi-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona
29		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(5-ciclohexiloxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona
30		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(4-fluorobenciloxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
31		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoxi-5-(4-trifluorometil-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona
32		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(4-cloro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
33		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(5-ciclopentiloxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona
34		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-(5-isobutoxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona
35		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(5-ciclopropilmetoxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona
36		[3-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-[5-(4-fluorofenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona

37		(6-amino-4-metoksi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(5-isobutoxi-4-metoksi-piridin-2-il)-metanona
38		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(4-ciclopropoksi-fenoksi)-4-metoksi-piridin-2-il]-metanona
39		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(4-fluoro-benciloksi)-4-metoksi-piridin-2-il]-metanona
40		[(R)-4-(6-amino-4-metoksi-piridin-3-il)-2-idroksimetil-piperazin-1-il]-[5-(4-fluorofenoksi)-4-metoksi-piridin-2-il]-metanona
41		(6-amino-4-metoksi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(5-benciloksi-4-metoksi-piridin-2-il)-metanona
42		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoksi-5-(4-metoksi-fenoksi)-piridin-2-il]-metanona
43		(6-amino-4-metoksi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(3,3-difluorociclobutilmetoksi)-4-metoksi-piridin-2-il]-metanona
44		(6-amino-4-metoksi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(4-metoksi-5-propoksi-piridin-2-il)-metanona
45		[4-(6-amino-4-metoksi-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoksi-5-fenoksi-piridin-2-il]-metanona

46		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(2-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
47		(1R)-1-[(2R)-4-(6-amino-4-metoxipiridin-3-il)-1-(5-fenoxipiridin-2-carbonil)piperazin-2-il]etan-1-ol
48		[3-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-[4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il]-metanona
49		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(4-metoxi-5-fenetiloxi-piridin-2-il)-metanona
50		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(5-ciclobutilmetoxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona
51		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(4-difluorometoxi-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
52		[(R)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-2-metoximetil-piperazin-1-il]-[5-(4-fluorofenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
53		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
54		(1S)-1-[(2R)-4-(6-amino-4-metoxipiridin-3-il)-1-(5-fenoxipiridin-2-carbonil)piperazin-2-il]etan-1-ol

55		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(2,2-dimetilpropoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
56		[4-(6-amino-5-metoxi-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoxi-5-(4-metoxi-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona
57		[4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-[5-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
58		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(ciclohexiloxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
59		[(S)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-il]-[5-(4-fluorofenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
60		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(1-fluorometilciclopropilmetoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
61		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-etoxi-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
62		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(2-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona

63		[7-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-9-il]-(4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il)-metanona
64		[(R)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-il]-(4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il)-metanona
65		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-((S)-1-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
66		[(S)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-il]-(4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il)-metanona
67		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(5-isopropoxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona
68		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-(4-metoxi-5-fenetiloxi-piridin-2-il)-metanona
69		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(2,2-dimetil-propoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
70		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoxi-5-(1-metil-ciclopropilmetoxi)-piridin-2-il]-metanona
71		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoxi-5-propoxi-piridin-2-il]-metanona

72		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-((R)-1-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
73		[4-(6-amino-4-metil-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-(5-ciclopropilmetoxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona
74		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-((S)-1-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
75		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoxi-5-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona
76		[(R)-4-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-metil-piperazin-1-il]-(4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il)-metanona
77		[(R)-4-(6-amino-piridin-3-il)-2-hidroxi-metil-piperazin-1-il]-[4-metoxi-5-(4-metoxi-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona
78		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(fenoxi)-4-etoxi-piridin-2-il]-metanona
79		(6-amino-4-ciclopropoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
80		(6-amino-4-propoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona

81		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]- [5-(4-fluoro-fenoxi)-4-etoxi-piridin-2-il]- metanona
82		[3-(6-amino-piridazin-3-il)-8-aza- biciclo[3.2.1]oct-8-il]-[4-etoxi-5-(4-fluoro- fenoxi)-piridin-2-il]-metanona
83		5-metoxi-6-(1-{5-[4-(trifluorometil)-fenoxi]- piridin-2-carbonil})piperidin-4-il)-piridazin- 3-amina
84		4-metoxi-5-[1-(4-metoxi-5-[[trans-3- (trifluorometil)ciclobutil]-metoxi]piridin-2- carbonil)-piperidin-4-il]piridin-2-amina
85		4-metoxi-5-[1-(4-metoxi-5-[[cis-3- (trifluorometil)-ciclobutil]metoxi]-piridin-2- carbonil)piperidin-4-il]piridin-2-amina
86		4-metoxi-5-(1-(4-metoxi-5-[(2)-3,3- trifluoro-2-metilpropoxi]-piridin-2- carbonil)piperidin-4-il)piridin-2-amina
87		5-(1-{5-[(2,2-difluorociclobutil)-metoxi]-4- metoxi-piridin-2-carbonil}-piperidin-4-il)-4- metoxipiridin-2-amina

En una realización, la invención se refiere a cualquiera de los compuestos 1 a 87 representados en la tabla 1 anterior, y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 En otra realización, la invención se refiere a uno cualquiera de los compuestos 6, 16, 17, 31, 32, 38, 39, 42, 51, 53, 75, 78 y 81 representados en la tabla 1; y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

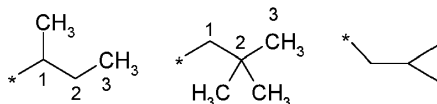
DEFINICIONES GENERALES

- 10 A los términos no definidos específicamente en el presente documento deben dárseles los significados que les daría un experto en la técnica a la luz de la divulgación y del contexto. Sin embargo, tal como se usa en la memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se cumplen las siguientes convenciones.
- 15 En los grupos, radicales o restos definidos a continuación, el número de átomos de carbono se especifica a menudo tras el grupo, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un radical o grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En

5 general, en grupos como HO, H₂N, (O)S, (O)₂S, NC (ciano), HOOC, F₃C o similares, el experto en la técnica puede observar el/los punto(s) de unión del radical a la molécula a partir de las valencias libres del propio grupo. Para grupos combinados que comprenden dos o más subgrupos, el último subgrupo nombrado es el punto de unión del radical, por ejemplo, el sustituyente "aril-alquilo C₁₋₃" significa un grupo arilo que está unido a un grupo alquilo C₁₋₃, el último de los cuales está unido al núcleo o al grupo al que se une el sustituyente.

En caso de que un compuesto de la presente invención se represente en forma de un nombre químico y como fórmula, en caso de cualquier discrepancia prevalecerá la fórmula.

10 Puede usarse un asterisco en las subfórmulas para indicar que el enlace está conectado a la molécula central tal como se define.



15 El término "sustituido", tal como se usa en el presente documento, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se reemplaza por una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable.

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

25 Pueden prepararse compuestos enantioméricamente puros de esta invención o productos intermedios a través de síntesis asimétrica, por ejemplo, mediante la preparación y la posterior separación de compuestos o productos intermedios diastereoméricos apropiados que pueden separarse mediante métodos conocidos (por ejemplo, mediante separación cromatográfica o cristalización) y/o mediante el uso de reactivos quirales, tales como materiales de partida quirales, catalizadores quirales o compuestos auxiliares quirales.

30 Además, el experto en la técnica sabe cómo preparar compuestos enantioméricamente puros a partir de las mezclas racémicas correspondientes, tales como mediante separación cromatográfica de las mezclas racémicas correspondientes sobre fases estacionarias quirales; o mediante resolución de una mezcla racémica usando un agente de resolución apropiado, por ejemplo, por medio de la formación de sales diastereoméricas del compuesto racémico con ácidos o bases ópticamente activos, la posterior resolución de las sales y la liberación del compuesto deseado a partir de la sal; o mediante la derivatización de los compuestos racémicos correspondientes con reactivos auxiliares quirales ópticamente activos, la posterior separación de diastereómeros y la retirada del grupo auxiliar quiral; o mediante la resolución cinética de un racemato (por ejemplo, mediante resolución enzimática); mediante la cristalización enantioselectiva a partir de un conglomerado de cristales enantiomorfos en condiciones adecuadas; o mediante la cristalización (fraccionada) a partir de un disolvente adecuado en presencia de un compuesto auxiliar quiral ópticamente activo.

35 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico razonable, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, y compatibles con una relación beneficio/riesgo razonable. Tal como se usa en el presente documento, "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto original se modifica preparando sales de ácido o de base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos o minerales de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares.

45 Por ejemplo, tales sales incluyen sales de ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido gentísico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido 4-metilbencenosulfónico, ácido fosfórico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y ácido trifluoroacético.

40 Pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables adicionales con cationes de amoníaco, L-arginina, calcio, 2,2'-iminobis-etanol, L-lisina, magnesio, N-metil-D-glucamina, potasio, sodio y tris(hidroximetil)-aminometano.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original

que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o de base libre de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base o el ácido apropiado en agua o en un diluyente orgánico tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.

5 Sales de otros ácidos distintos de los mencionados anteriormente que, por ejemplo, son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoroacetato, formiatos) también forman parte de la invención.

10 El término halógeno indica generalmente flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "alquilo C_{1-n}", en el que n es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 2, 3, 4, 5 ó 6, preferiblemente 4 ó 6, o bien solo o bien en combinación con otro radical, indica un radical de hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal con de 1 a n átomos de C. Por ejemplo, el término alquilo C₁₋₅ incluye los radicales H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- y H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

20 El término "cicloalquilo C_{3-n}", en el que n es número entero desde 4 hasta n, o bien solo o bien en combinación con otro radical, indica un radical de hidrocarburo cíclico, saturado, no ramificado con de 3 a n átomos de C. Por ejemplo, el término cicloalquilo C₃₋₇ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

25 Por el término "halo" añadido a un grupo "alquilo", "alquileno" o "cicloalquilo" (saturado o insaturado) ese entiende un grupo alquilo o cicloalquilo de este tipo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno seleccionado de entre flúor, cloro o bromo, preferiblemente flúor y cloro, de manera particularmente preferible flúor. Los ejemplos incluyen: H₂FC-, HF₂C-, F₃C-. De manera análoga, el término "halo" añadido a un grupo arilo (por ejemplo, fenilo) significa que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno seleccionado de entre flúor, cloro o bromo, preferiblemente flúor y cloro, de manera particularmente preferible flúor.

30 El término "carbociclilo", tal como se usa o bien solo o bien en combinación con otro radical, significa una estructura de anillos mono-, bi- o tricíclica que consiste en de 3 a 9 átomos de carbono y opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S. El término "carbociclilo" se refiere a sistemas de anillos completamente saturados y abarca sistemas condensados, en puente y espirocíclicos.

35 Muchos de los términos proporcionados anteriormente pueden usarse repetidamente en la definición de una fórmula o un grupo y, en cada caso, tienen uno de los significados proporcionados anteriormente, independientemente unos de otros.

40 La presente solicitud proporciona compuestos que pueden modular la función de TRPC6. También se proporcionan métodos que emplean estos compuestos. Determinadas realizaciones proporcionan un uso en un método de modulación de una función de TRPC6 en una célula o un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto que inhibe una función de TRPC6, en el que el compuesto inhibe un flujo de iones mediado por TRPC6. Determinadas realizaciones proporcionan un uso en un método de modulación de una función de TRPC6 en una célula o un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto que inhibe una función de TRPC6, en el que el compuesto inhibe un flujo de entrada de calcio mediado por TRPC6. Determinadas realizaciones proporcionan un uso en un método de modulación de una función de TRPC6 en una célula o un animal que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto que inhibe una función de TRPC6, en el que el compuesto inhibe una reorganización citoesquelética mediada por TRPC6 o una alteración en la morfología celular. Determinadas realizaciones proporcionan un uso en un método de modulación de una función de TRPC6 en una célula que comprende administrar a la célula una cantidad eficaz de un compuesto que inhibe una función de TRPC6, en el que el compuesto inhibe la corriente saliente mediada por TRPC6. Determinadas realizaciones proporcionan un uso en un método de modulación de una función de TRPC6 en una célula que comprende administrar a la célula una cantidad eficaz de un compuesto que inhibe una función de TRPC6, en el que el compuesto inhibe la corriente entrante mediada por TRPC6. Determinadas realizaciones proporcionan un uso en un método de modulación de una función de TRPC6 en una célula que comprende administrar a la célula una cantidad eficaz de un compuesto que inhibe la función de TRPC6, en el que el compuesto inhibe las corrientes tanto entrante como saliente mediadas por TRPC6. Determinadas realizaciones proporcionan un uso en un método de modulación de una función de TRPC6 en una célula que comprende administrar a la célula una cantidad eficaz de un compuesto que inhibe la función de TRPC6, en el que el compuesto inhibe los aumentos mediados por TRPC6 en la concentración de calcio intracelular. Determinadas realizaciones proporcionan un uso en un método de modulación de una función de TRPC6 en una célula que comprende administrar a la célula una cantidad eficaz de un compuesto que inhibe la función de TRPC6, en el que el compuesto inhibe alteraciones en la morfología celular. Determinadas realizaciones también proporcionan un uso en un método de prevención o tratamiento de una enfermedad o un estado relacionado con la función de TRPC6 en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la función de TRPC6, en el que el compuesto inhibe la

corriente entrante mediada por TRPC6. Determinadas realizaciones proporcionan un uso en un método de prevención o tratamiento de una enfermedad o un estado relacionado con la función de TRPC6 en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la función de TRPC6, en el que el compuesto inhibe la corriente saliente mediada por TRPC6. Determinadas realizaciones también proporcionan un uso en un método de prevención o tratamiento de una enfermedad o un estado relacionado con la función de TRPC6 en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la función de TRPC6, en el que el compuesto inhibe las corrientes tanto entrante como saliente mediadas por TRPC6. Determinadas realizaciones proporcionan un uso en un método de prevención o tratamiento de una enfermedad o un estado relacionado con la función de TRPC6 en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la función de TRPC6, en el que el compuesto inhibe el flujo de iones mediado por TRPC6. Obsérvese que la inhibición de una corriente particular se refiere a la capacidad de un compuesto para inhibir esa corriente (por ejemplo, entrante y/o saliente) en un ensayo o bien *in vitro* o bien *in vivo*. La inhibición de una corriente particular en un ensayo o bien *in vivo* o bien *in vitro* sirve como indicador para la actividad funcional particular del compuesto particular.

La presente invención proporciona el uso en métodos de tratamiento de un trastorno mediado por TRPC6 en un sujeto, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención en la que cada una de las variables anteriores se describen en el presente documento, por ejemplo, la descripción detallada a continuación.

La presente invención proporciona además un uso en un método para tratar un trastorno mediado por TRPC6 en un sujeto, en el que el método comprende administrar una composición que comprende un compuesto de la invención y un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además un uso en un método para tratar un trastorno mediado por TRPC6 en un sujeto, en el que el método comprende administrar una composición que comprende un compuesto de la invención y un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, y el trastorno mediado por TRPC6 se selecciona del grupo que consiste en hipertrofia cardiaca, isquemia, lesión por reperfusión isquémica, hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión arterial pulmonar idiopática, reestenosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), trastornos encefálicos inducidos por traumatismo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, artrosis, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, distrofia muscular, preeclampsia e hipertensión inducida por el embarazo, esteatohepatitis no alcohólica, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, síndrome nefrótico, nefropatía diabética o enfermedad renal diabética, insuficiencia renal, enfermedad renal de fase terminal, isquemia o una lesión por reperfusión isquémica, cáncer, FPI (fibrosis pulmonar idiopática), SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), enfisema y diabetes.

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

Algunos de los compuestos en la tabla 1 pueden existir en más de una forma tautomérica. La invención incluye métodos para usar todos de tales tautómeros.

La invención incluye derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Un "derivado farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier éster o sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier otro compuesto que, tras la administración a un paciente, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto útil para la invención, o un metabolito farmacológicamente activo o residuo farmacológicamente activo del mismo. Debe entenderse que un metabolito farmacológicamente activo significa cualquier compuesto de la invención que puede ser metabolizado enzimáticamente o químicamente. Este incluye, por ejemplo, compuestos de derivados hidroxilados u oxidados de la invención.

Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto original se modifica preparando sales de ácido o de base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos o minerales de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Por ejemplo, tales sales incluyen acetatos, ascorbatos, bencenosulfonatos, benzoatos, besilatos, bicarbonatos, bitartratos, bromuros/bromhidratos, edetatos, camsilatos, carbonatos, cloruros/clorhidratos, citratos, edisilatos, etanodisulfonatos, estolatos, esilatos, formiatos, fumaratos, gluceptatos, gluconatos, glutamatos, glicolatos, glicolilarsenilatos, hexilresorcinatos, hidrabaminas, hidroximaleatos, hidroxinaftoatos, yoduros, isotionatos, lactatos, lactobionatos, malatos, maleatos, mandelatos, metanosulfonatos, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfatos, mucatos, napsilatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pantotenatos,

fenilacetatos, fosfatos/difosfatos, poligalacturonatos, propionatos, salicilatos, estearatos, subacetatos, succinatos, sulfamidas, sulfatos, tanatos, tartratos, teoclatos, toluenosulfonatos, trietoduros, trifluoroacetatos, amonio, benzatinas, cloroprocaínas, colinas, dietanolaminas, etilendiaminas, megluminas y procaínas. Pueden formarse sales farmacéuticamente aceptables adicionales con cationes de metales tales como aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc, y similares. (Véase también Pharmaceutical salts, Birge, S.M. *et al.*, J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

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

Sales de otros ácidos distintos de los mencionados anteriormente que, por ejemplo, son útiles para purificar o aislar los compuestos de la presente invención (por ejemplo, sales de trifluoroacetato) también forman parte de la invención.

Los compuestos de la invención también incluyen sus formas isotópicamente marcadas. Una forma isotópicamente marcada de un agente activo de una combinación de la presente invención es idéntica a dicho agente activo salvo por el hecho de que uno o más átomos de dicho agente activo se ha reemplazado por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico de dicho átomo que habitualmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que están fácilmente comercialmente disponibles y que pueden incorporarse en un agente activo de una combinación de la presente invención según procedimientos bien establecidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Un agente activo de una combinación de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que contiene uno o más de los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos.

Los compuestos de la invención son sólo aquellos que se contempla que son "químicamente estables" tal como apreciarán los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto que tendría una "valencia colgante", o un "carbanión", no son compuestos contemplados por los métodos inventivos divulgados en el presente documento.

Para todos los compuestos divulgados anteriormente en el presente documento en esta solicitud, en el caso de que la nomenclatura entre en conflicto con la estructura, debe entenderse que el compuesto se define por la estructura.

Lista de abreviaturas

AA	ácido acético
40 ACN/MeCN	acetonitrilo
ac.	acuoso
45 BEH	columna híbrida con puentes de etileno
BOC	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
°C	grados centígrados
50 CDI	di(imidazol-1-il)metanona
metanosulfonato de CPhos-3G-paladaciclo	metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(dimetilamino)-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II)
55 DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
60 DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMSO	dimetilsulfóxido
65 DTAD	azodicarboxilato de di- <i>tert</i> -butilo

ES 2 946 274 T3

	EE	dietil éter
	eq	equivalente
5	ESI-EM	espectrometría de masas de ionización por electropulverización
	EtOH	etanol
10	EtOAc/ EE	acetato de etilo
	h	hora
	H ₂	hidrógeno
15	H ₃ PO ₄	ácido fosfórico
	HATU	hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)urano
20	HCl	ácido clorhídrico
	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
	MeOH	metanol
25	min	minuto
	Mel	yodometano
30	ml	mililitro
	EM	espectro de masas
	NaH	hidruro de sodio
35	NaOH	hidróxido de sodio
	NMP	N-metil-2-pirrolidinona
40	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
	Pd/C	paladio sobre carbono
45	PdCl ₂ (dppf)CH ₂ Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)diclorometano
	Pd(OH) ₂	hidróxido de paladio
	PE	éter de petróleo
50	RP	fase inversa
	ta o TA	temperatura ambiente (aproximadamente 25°C)
	CFS	cromatografía de fluidos supercríticos
55	TBTU	tetrafluoroborato de benzotriazoliltetrametiuronio
	TFA	ácido trifluoroacético
60	THF	tetrahidrofurano
	CCF	cromatografía en capa fina sobre SiO ₂
	Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
65	Xphos de 2ª gen.	cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-

amino-1,1'-bifenil)]paladio(II)

TPP

trifenilfosfina

5 Métodos generales: a menos que se indique lo contrario, todas las reacciones tienen lugar a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C), bajo una atmósfera inerte (por ejemplo, argón, N₂) y en condiciones anhidras. Todos los compuestos se caracterizan mediante al menos uno de los siguientes métodos: ¹H-RMN, HPLC, EM, HPLC-EM o punto de fusión.

10 Normalmente, el avance de la reacción se monitoriza mediante cromatografía en capa fina (CCF) o HPLC-EM. Los productos intermedios y los productos se purifican usando al menos uno de los siguientes métodos:

Cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, recristalización, HPLC quiral de fluidos supercríticos (CFS) usando una columna RegisPack de 3,0 x 25,0 cm, eluyendo con una mezcla isocrática de MeOH, isopropilamina (IPA) y dióxido de carbono supercrítico a 125 bar; 80 ml/min, y/o HPLC de fase inversa usando una columna semipreparativa C18 eluyendo con un gradiente de:

- 15 • MeCN + el 0,1% de TFA y H₂O + el 0,1% de TFA,
- 20 • MeCN + el 0,1% de ácido fórmico y H₂O + el 0,1% de ácido fórmico, o
- MeCN y H₂O que contiene NH₄HCO₃ 2,5 mM
- 25 • MeCN y H₂O + el 0,1% de TFA,
- MeCN y H₂O + el 0,1% de NH₃,
- MeCN y H₂O y el 0,1% de TFA
- 30 • MeCN y H₂O y el 0,1% de NH₃

DATOS ANALÍTICOS

Los datos de espectrometría de masas (EM) notificados corresponden a la masa observada (por ejemplo, [M+H]⁺). El método de HPLC usado para caracterizar los compuestos de la invención se describe en la tabla 2.

Tabla 2. Métodos de HPLC

Método	Fase móvil A	Fase móvil B	Gradiente			Flujo (ml/min)	Columna
			Tiempo (min)	% de A	% de B		
A	el 0,1% de ácido fórmico en agua	el 0,1% de ácido fórmico en MeCN	0	95,0	5,0	0,8	BEH C18 2,5x50 mm, 1,7 µm de diámetro de partícula
			1,0	5,0	95,0		
			1,3	5,0	95,0		
			1,4	95,0	5,0		
			1,7	95,0	5,0		

40 Este método se utiliza en todas las demás tablas en esta sección para los datos de ESI-EM y de tiempo de retención.

Si se usa una HPLC-EM diferente, se indica en el texto.

45 Método 1

Modo de ionización ESI+/- . Columna: CSH C18 2,1x50 mm, 1,7 µm de diámetro de partícula. Gradiente: del 90% de A al 100% de B en 1,19 minutos, mantener al 100% de B hasta 1,70 minutos. Velocidad de flujo de 0,8 ml/min. A=(el 95% de agua + el 5% de acetonitrilo + el 0,05% de ácido fórmico), B=(acetonitrilo + el 0,05% de ácido fórmico).

50

ES 2 946 274 T3

Método 2

Modo de ionización ESI+/- . Columna: BEH C18 2,1x50 mm, 1,7 µm de diámetro de partícula. Gradiente: del 90% de A al 100% de B en 4,45 minutos, mantener al 100% de B hasta 4,58 minutos. Velocidad de flujo de 0,8 ml/min. A=(el 95% de agua + el 5% de acetonitrilo + bicarbonato de amonio 2,5 mM), B=(acetonitrilo).

5 Método 3

Modo de ionización ESI+/- . Columna: BEH C18 2,1x50 mm, 1,7 µm de diámetro de partícula. Gradiente: del 90% de A al 95% de B en 1,19 minutos, mantener al 95% de B hasta 1,70 minutos. Velocidad de flujo de 0,8 ml/min. A=(el 95% de agua + el 5% de acetonitrilo + bicarbonato de amonio 2,5 mM), B=(acetonitrilo).

10

Método 4

Modo de ionización ESI+/- . Columna: HSS T3 2,1x100 mm, 1,8 µm de diámetro de partícula. Gradiente: el 100% de A, mantener durante 1,00 minuto, del 100% de A al 95% de B en 4,50 minutos, mantener al 100% de B hasta 4,91 minutos. Velocidad de flujo de 0,6 ml/min. A=(el 95% de agua + el 5% de acetonitrilo + el 0,05% de ácido fórmico) B=(acetonitrilo + el 0,05% de ácido fórmico).

15

Método 5

20 Modo de ionización ESI+/- . Columna: CSH C18 2,1x50 mm, 1,7 µm de diámetro de partícula: Gradiente: del 90% de A al 100% de B en 4,45 minutos, mantener al 100% de B hasta 4,58 minutos. Velocidad de flujo de 0,8 ml/min A=(el 95% de agua + el 5% de acetonitrilo + el 0,05% de ácido fórmico), B=(acetonitrilo + el 0,05% de ácido fórmico).

Método 6

25

Modo de ionización ESI+/- . Columna: HSS T3 2,1x100 mm, 1,8 µm de diámetro de partícula. Gradiente: del 95% de A al 100% de B en 3,65 minutos, mantener al 100% de B hasta 4,95 minutos. Velocidad de flujo de 0,6 ml/min. Temperatura de columna: 60°C. A=(el 95% de agua + el 5% de acetonitrilo + el 0,05% de ácido fórmico) B=(acetonitrilo + el 0,05% de ácido fórmico).

30

Método 7 (temperatura de columna: 60°C)

Fase móvil A	Fase móvil B	Gradiente			Flujo (ml/min)	Columna
		Tiempo (min)	% de A	% de B		
el 0,1% de TFA en agua	ACN	0	97,0	3,0	2,2	Sun fire C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm de diámetro de partícula
		0,2	97,0	3,0	2,2	
		1,2	0,0	100,0	2,2	
		1,25	0,0	100,0	3,0	
		1,4	0,0	100,0	3,0	

Método 8 (temperatura de columna: 40°C)

35

Fase móvil A	Fase móvil B	Gradiente			Flujo (ml/min)	Columna
		Tiempo (min)	% de A	% de B		
Dióxido de carbono supercrítico	EtOH 20 mM en NH ₃	0	60	40	4,0	CHIRAL ART® Cellulose SC_4,6 x 250 mm_5 µm de diámetro de partícula
		10	60	40		

Método 9

Fase móvil A	Fase móvil B	Gradiente			Flujo (ml/min)	Columna
		Tiempo (min)	% de A	% de B		
el 0,1% de TFA en agua	el 0,08% de TFA en ACN	0	95,0	5,0	1,5	Sun fire C18_3,0x30 mm, 2,5 µm de diámetro de partícula

ES 2 946 274 T3

		1,3	0,0	100,0		
		1,5	0,0	100,0		
		1,6	95,0	5,0		

Método 10 (temperatura de columna: 60°C)

Fase móvil A	Fase móvil B	Gradiente			Flujo (ml/min)	Columna
el 0,1% de TFA en agua	ACN	Tiempo (min)	% de A	% de B		Zorbax Stable Bond C18_3,0 x 30 mm, 1,8 µm de diámetro de partícula
		0	97,0	3,0	2,2	
		0,2	97,0	3,0	2,2	
		1,2	0,0	100,0	2,2	
		1,25	0,0	100,0	3,0	
		1,4	0,0	100,0	3,0	

5 Método 11

Fase móvil A	Fase móvil B	Gradiente			Flujo (ml/min)	Columna	T
el 0,1% de NH ₃ en agua	ACN	Tiempo (min)	% de A	% de B		XBridge C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm de diámetro de partícula	60°C
		0	97,0	3,0	2,2		
		0,2	97,0	3,0	2,2		
		1,2	0,0	100,0	2,2		
		1,25	0,0	100,0	3,0		
		1,4	0,0	100,0	3,0		

Método 12

Fase móvil A	Fase móvil B	Gradiente			Flujo (ml/min)	Columna	T
el 0,1% de TFA en agua	ACN	Tiempo (min)	% de A	% de B		Sun fire C18_2,1 x 30 mm, 2,5 µm de diámetro de partícula	60°C
		0	99,0	1,0	1,5		
		0,02	99,0	1,0	1,5		
		1,00	0,0	100,0	1,5		
		1,10	0,0	100,0	1,5		

10

Método 13

Fase móvil A	Fase móvil B	Gradiente			Flujo (ml/min)	Columna	T
el 0,1% de NH ₃ en agua	ACN	Tiempo (min)	% de A	% de B		XBridge C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm de diámetro de partícula	60°C
		0	95,0	5,0	1,5		
		1,3	0,0	100,0	1,5		
		1,5	0,0	100,0	1,5		
		1,6	95	5,0	1,5		

Método 14

Fase móvil A	Fase móvil B	Gradiente			Flujo (ml/min)	Columna	T
		Tiempo (min)	% de A	% de B			
el 0,5% de H ₃ PO ₄ en agua	el 0,5% de H ₃ PO ₄ en ACN	0	95,0	5,0	1,2	Halo C18_4,6 mm x 15 cm, 2,7 μm de diámetro de partícula	15°C
		1	95,0	5,0	1,2		
		4	70,0	30,0	1,2		
		5	62,5	37,5	1,2		
		7,5	61	39	1,2		
		10	2	98	1,2		
		12	2	98	1,2		

Ejemplos de síntesis

5 Los ejemplos a continuación son ilustrativos y, tal como reconoce un experto en la técnica, podrían modificarse los reactivos o las condiciones particulares según fuese necesario para los compuestos individuales sin experimentación indebida.

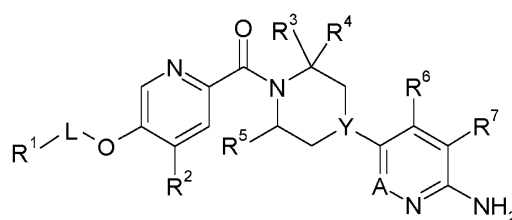
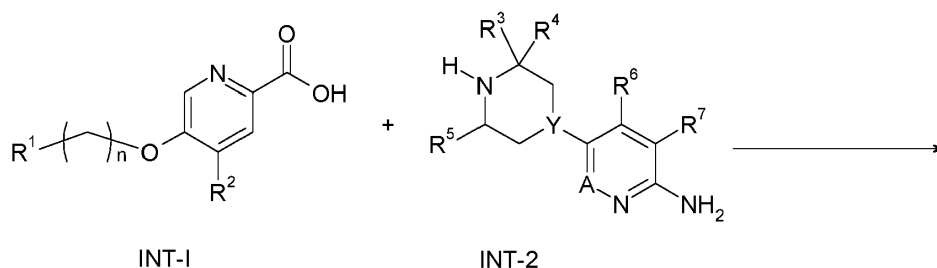
10 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante los métodos generales y los ejemplos presentados a continuación y métodos conocidos por los expertos habituales en la técnica. Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos pueden variar dependiendo de los reactantes particulares usados. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto habitual en la técnica. Se proporcionan procedimientos específicos en la sección de ejemplos de síntesis. Los productos intermedios usados en las síntesis a continuación o bien están comercialmente disponibles o bien se preparan fácilmente mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. El avance de la reacción puede monitorizarse mediante métodos convencionales tales como cromatografía en capa fina (CCF) o cromatografía de líquidos de alta presión-espectrometría de masas (HPLC-EM). Los productos intermedios y los productos pueden purificarse mediante métodos conocidos en la técnica, incluyendo cromatografía en columna, HPLC, CCF preparativa o recristalización.

20 Procedimiento de síntesis general

Los compuestos de la invención se preparan generalmente haciendo reaccionar un producto intermedio de ácido carboxílico de fórmula INT-1 con un producto intermedio de amina de fórmula INT-2 en condiciones apropiadas tal como se representa a continuación en el esquema 1.

25

Esquema 1



(I)

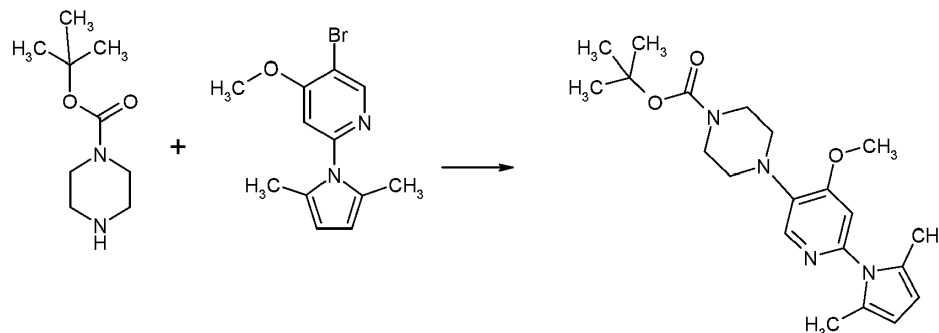
30 Los productos intermedios INT-1 e INT-2 se conocen en la técnica o pueden prepararse por los métodos descritos a

continuación. Los grupos/términos R¹ a R⁷, A, Y y L son tal como se definieron anteriormente para el compuesto de fórmula (I).

Síntesis de productos intermedios

5

Éster *tert*-butílico del ácido 4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico



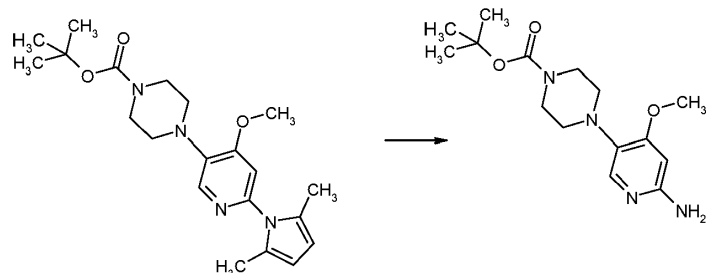
10 A éster *tert*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico (1,0 g, 5,37 mmol) y 5-bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridina (1,5 g, 5,37 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se les añaden metanosulfonato de CPhos-G3-paladacio y *tert*-butóxido de sodio (216 mg, 16,1 mmol) y se desgasifica con nitrógeno durante 5 min. Se agita la mezcla resultante a 100°C durante 10 h. Se filtra la mezcla de reacción a través de un lecho de sílice eluyendo con EtOAc y se concentra. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

15

Rendimiento: 2,1 g (88%) Tr (HPLC): 1,15 min (método 1)

Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico

20



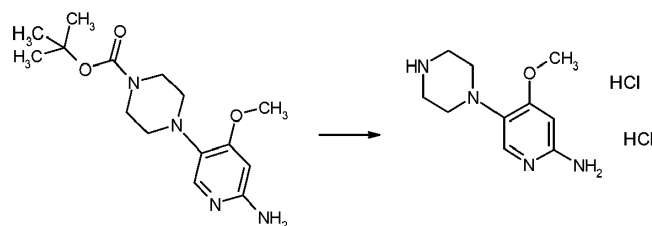
25 A éster *tert*-butílico del ácido 4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico (2,1 g, 4,73 mmol) en EtOH (10 ml) y agua (5 ml) se le añaden clorhidrato de hidroxilamina (1,64 g, 23,6 mmol) y trimetilamina (659 µl, 4,73 mmol) y se agita a 80°C durante 18 h. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se suspende el residuo en DCM y se filtra para retirar las sales. Se purifica el filtrado mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

25

Rendimiento: 1,07 g (73%)

30

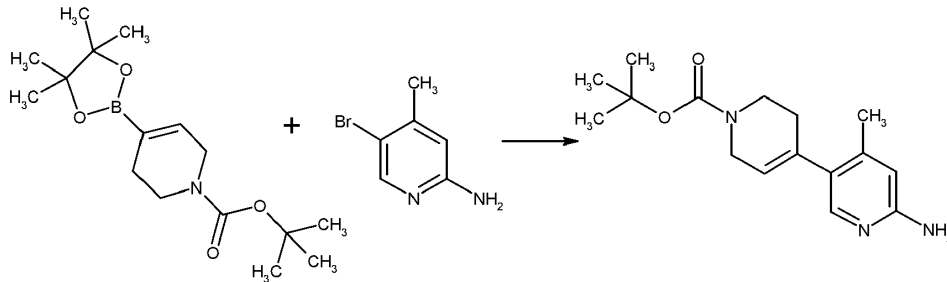
Diclorhidrato de 4-metoxi-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina



35 A éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (1,07 g, 3,47 mmol) en DCM (12 ml) se le añade HCl 4 M en 1,4-dioxano (4,34 ml, 17,35 mmol) y se agita a TA durante 2 h. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida.

Rendimiento: 976 mg (cuantitativo)

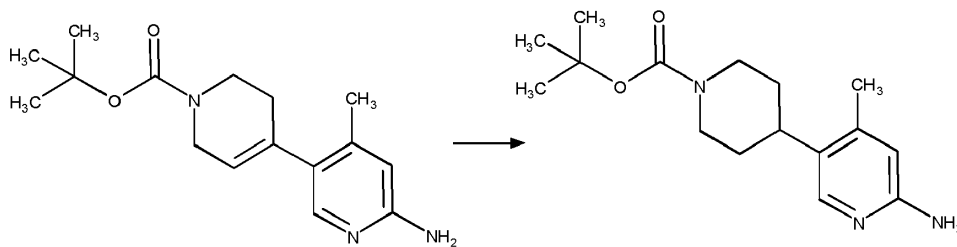
Éster *tert*-butílico del ácido 6-amino-4-metil-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico



5 A éster *tert*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (1,24 g, 4,01 mmol) y 5-bromo-4-metil-piridin-2-ilamina (750 mg, 4,01 mmol) en 1,4-dioxano se les añaden disolución de Na₂CO₃ 2 M (4,01 ml, 8,02 mmol) y PdCl₂(dppf) (328 mg, 0,40 mmol). Se desgasifica la mezcla de reacción con nitrógeno durante 5 min y se agita en el microondas a 150°C durante 30 min Se diluye la reacción con EtOAc y agua y se separan las fases. Se extrae la fase ac. de nuevo con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secan sobre MgSO₄ y se concentran a vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.

10 Rendimiento: 1,1 g (95%) ESI-EM: m/z = 290 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 1,82 min (método 2)

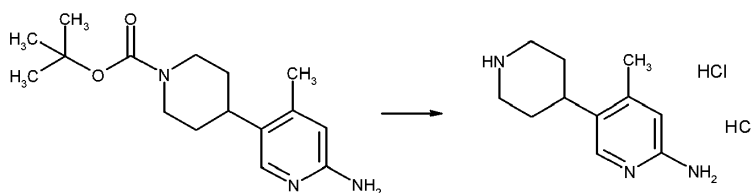
15 Éster *tert*-butílico del ácido 6-amino-4-metil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico



20 A éster *tert*-butílico del ácido 6-amino-4-metil-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,10 g, 3,80 mmol) en MeOH (10 ml) se le añade Pd/C (405 mg, 0,38 mmol) bajo nitrógeno. Se desgasifica la mezcla de reacción y se somete a un globo de H₂. Se filtra la reacción y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

25 Rendimiento: 511 mg (46%) ESI-EM: m/z = 292 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 1,80 min (método 2)

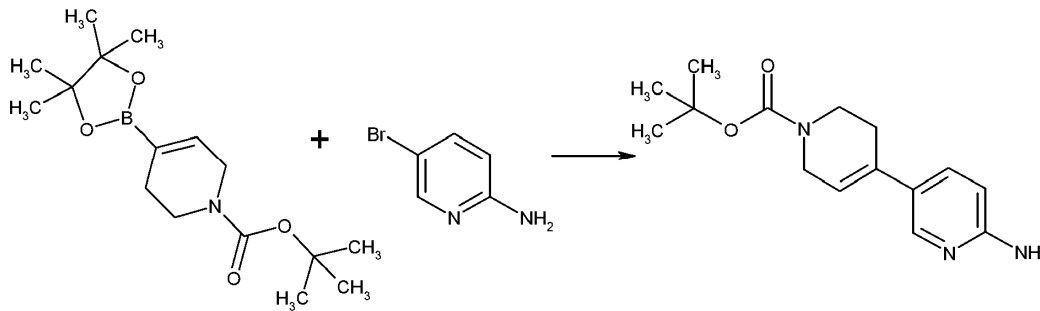
Diclorhidrato de 4-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamina



30 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butílico del ácido 6-amino-4-metil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (511 mg, 1,75 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio diclorhidrato de 4-metoxi-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina.

35 Rendimiento: 347 mg (75%) ESI-EM: m/z = 192 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,36 min (método 2)

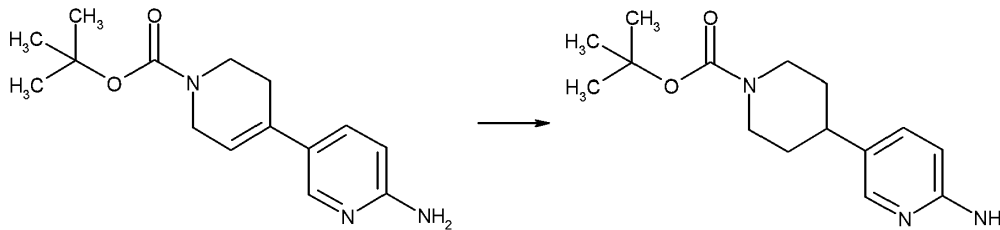
Éster *tert*-butílico del ácido 6-amino-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico



5 A éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (1,70 g, 5,50 mmol) y 5-bromo-piridin-2-ilamina (1,00 mg, 5,78 mmol) en 1,4-dioxano se les añaden disolución de Na_2CO_3 2 M (2 ml, 4,00 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (449 mg, 0,55 mmol). Se desgasifica la mezcla de reacción con nitrógeno durante 5 min y se agita a 120°C durante 16 h. Se evaporan todas las sustancias volátiles a presión reducida. Se purifica el material en bruto mediante cromatografía de fase normal para proporcionar el compuesto del título.

10 Rendimiento: 1,2 g (79%)

Éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico

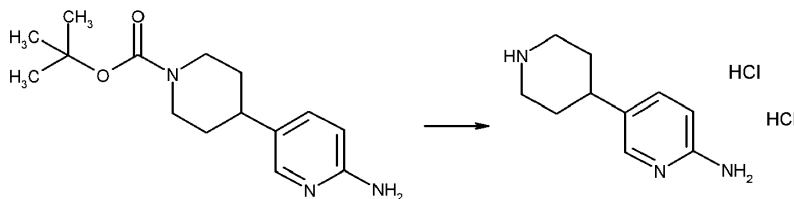


15 A éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (45,0 g, 163,4 mmol) en EtOH (1000 ml) se le añade $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbono (4,5 g, 32,4 mmol) bajo nitrógeno. Se agita la mezcla de reacción a 30 PSI en un agitador de PARR durante 16 h. Se filtra la reacción a través de Celite[®]. Se evapora el filtrado a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título.

20 Rendimiento: 23,7 g (79%)

Diclorhidrato de 1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamina

25

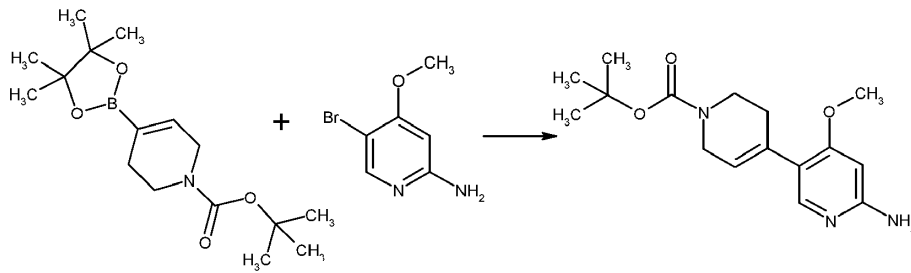


30 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (800 mg, 2,88 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio diclorhidrato de 4-metoxi-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina.

Rendimiento: 694 mg (96%)

Éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-4-metoxi-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico

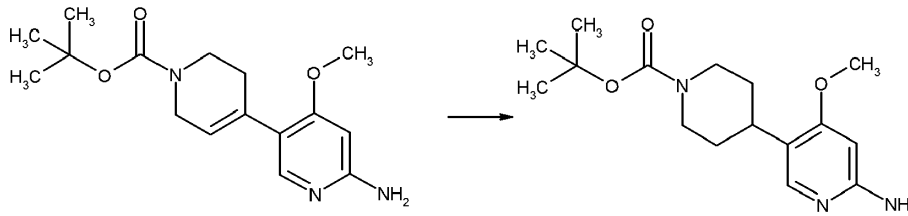
35



5 A éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (10,0 g, 49,3 mmol) y 5-bromo-4-metoxi-piridin-2-ilamina (15,2 g, 49,3 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se les añaden disolución de Na₂CO₃ 2 M (2 ml, 148 mmol) y PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (3,93 g, 4,93 mmol). Se desgasifica la mezcla de reacción con nitrógeno durante 5 min y se agita a 120°C durante 16 h. Se evaporan todas las sustancias volátiles a presión reducida. Se diluye el residuo con agua y se extrae tres veces con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a presión reducida. Se purifica el material en bruto mediante cromatografía de fase normal para proporcionar el compuesto del título.

10 Rendimiento: 2,50 g (55%)

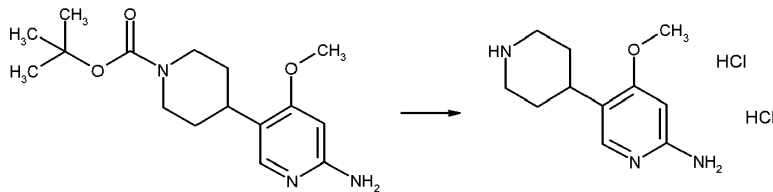
Éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico



15 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (750 mg, 2,46 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-4-metil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico.

20 Rendimiento: 715 mg (95%) ESI-EM: m/z = 308 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,88 min (método 5)

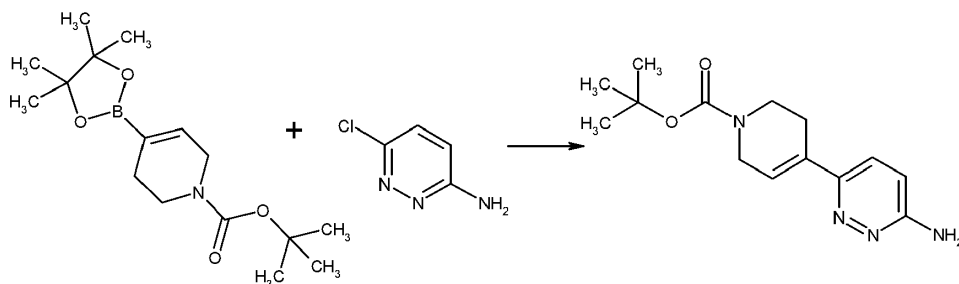
Diclorhidrato de 4-metoxi-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamina



25 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *terc*-butílico del ácido 6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (715 mg, 2,33 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio diclorhidrato de 4-metoxi-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina.

30 Rendimiento: 745 mg (cuantitativo) ESI-EM: m/z = 208 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,56 min (método 6)

Éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-amino-piridazin-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

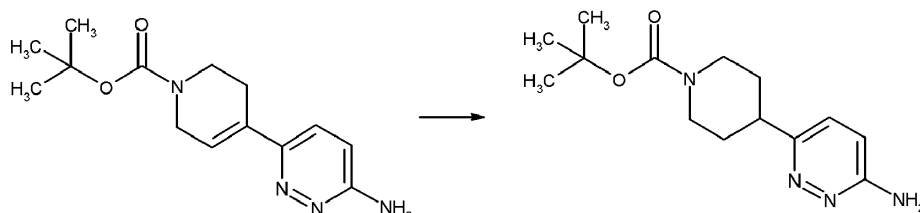


35

Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (977 mg, 3,16 mmol) y 6-cloro-piridazin-3-ilamina (500 mg, 2,87 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster *tert*-butílico del ácido 6-amino-4-metoxi-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico.

Rendimiento: 590 mg (74,3%) ESI-EM: m/z = 276 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,44 min (método 1)

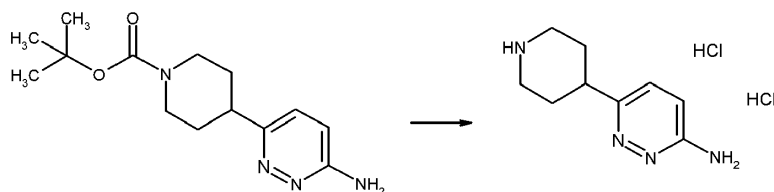
Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-amino-piridazin-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (5,40 g, 19,5 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster *tert*-butílico del ácido 6-amino-4-metil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico.

Rendimiento: 3,93 g (72%) ESI-EM: m/z = 279 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,38 min (método 1)

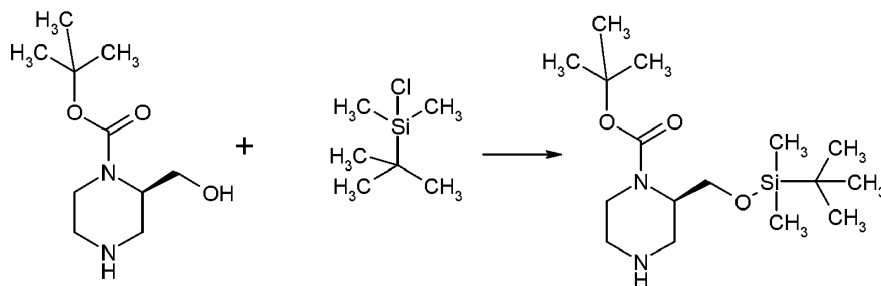
Diclorhidrato de 6-piperidin-4-il-piridazin-3-ilamina



Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (3,60 g, 12,9 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio diclorhidrato de 4-metoxi-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina.

Rendimiento: 2,30 g (cuantitativo) ESI-EM: m/z = 179 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,32 min (método 1)

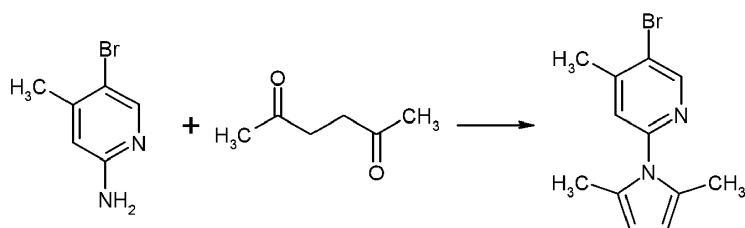
Éster *tert*-butílico del ácido (*R*)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-piperazin-1-carboxílico



A éster *tert*-butílico del ácido (*R*)-2-hidroxi-metil-piperazin-1-carboxílico (1,00 g, 4,62 mmol) en DMA (10 ml) se le añaden *tert*-butil-cloro-dimetil-silano (1,05 g, 6,94 mmol) e imidazol (944 mg, 13,9 mmol), y se agita la mezcla de reacción durante 14 h a ta. Se diluye la mezcla de reacción con EtOAc y se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 1,45 g (95%)

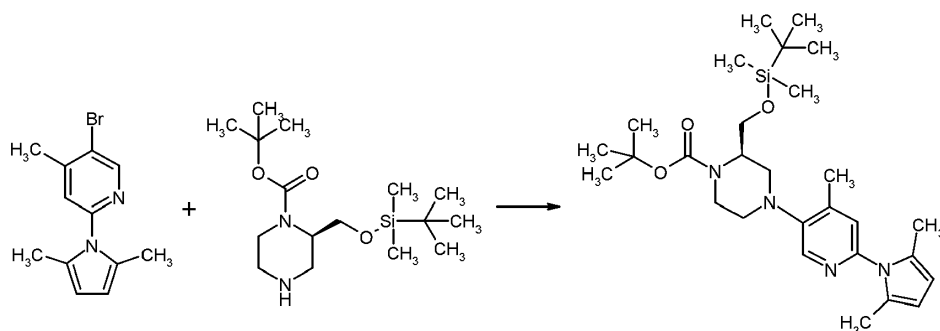
5-Bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metil-piridina



5 A 5-bromo-4-metil-piridin-2-ilamina (2,00 g, 10,7 mmol) y hexano-2,5-diona (1,47 g, 12,8 mmol) en tolueno (50 ml) se les añade ácido para-toluenosulfónico (61,0 mg, 0,32 mmol), y se agita la mezcla de reacción durante 18 h a 140°C. Se vierte la mezcla de reacción en agua y se diluye en EtOAc. Se lava la fase orgánica separada con salmuera y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 2,68 g (95%)

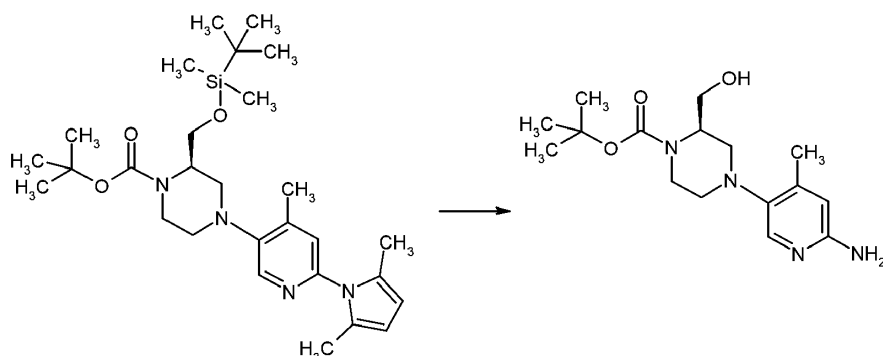
10 Éster *terc*-butílico del ácido (*R*)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metil-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico



15 A 5-bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metil-piridina (1,00 g, 3,77 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido (*R*)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-piperazin-1-carboxílico (1,25 g, 3,77 mmol) en 1,4-dioxano (13 ml) se les añaden *terc*-butóxido de sodio (1,09 g, 11,3 mmol) y metanosulfonato de CPhos-G3-paladaciclo (152 mg, 0,19 mmol). Se desgasifica la mezcla con nitrógeno durante 5 min, y se agita durante 18 h a 100°C. Se filtra la mezcla de reacción a través de un lecho de gel de sílice y se eluye con EtOAc. Se concentra el filtrado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

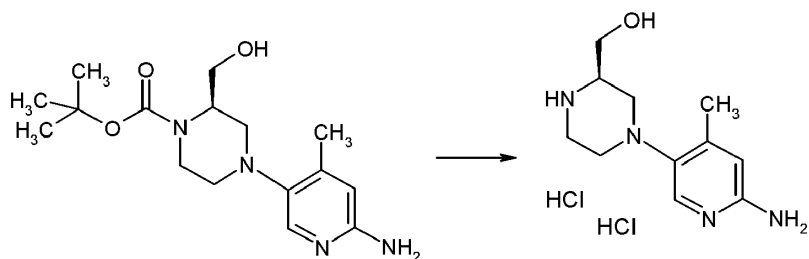
Rendimiento: 1,67 g (86%) ESI-EM: m/z = 515 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 1,56 min (método 1)

25 Éster *terc*-butílico del ácido (*R*)-4-(6-amino-4-metil-piridin-3-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico r



30 Se agita una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (*R*)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metil-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico (1,67 g, 3,24 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,13 g, 16,2 mmol) y trimetilamina (452 µl, 3,24 mmol) en etanol (10 ml) y agua (5 ml) durante 18 h a 80°C. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto del título.

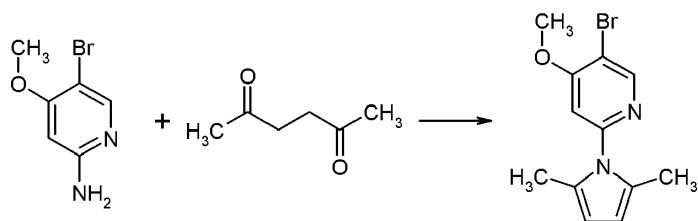
35 Rendimiento: 1,67 g (86%) Tr (HPLC): 0,66 min (método 3)

Diclorhidrato de [(R)-4-(6-amino-4-metil-piridin-3-il)-piperazin-2-il]-metanol

- 5 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butílico del ácido (R)-4-(6-amino-4-metil-piridin-3-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico (450 mg, 1,40 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio diclorhidrato de 4-metoxi-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina.

Rendimiento: 412 mg (cuantitativo)

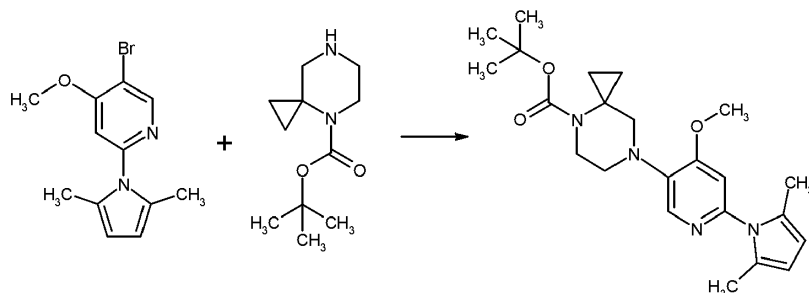
10

5-Bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridina

- 15 Se sintetiza el compuesto del título a partir de 5-bromo-4-metoxi-piridin-2-ilamina (2,00 g, 9,85 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio 5-bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metil-piridina.

Rendimiento: 2,48 g, (90%) ESI-EM: m/z = 283 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 2,13 min (método 5)

20 Éster *tert*-butílico del ácido 7-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridin-3-il]-4,7-diaza-espiro[2,5]octano-4-carboxílico

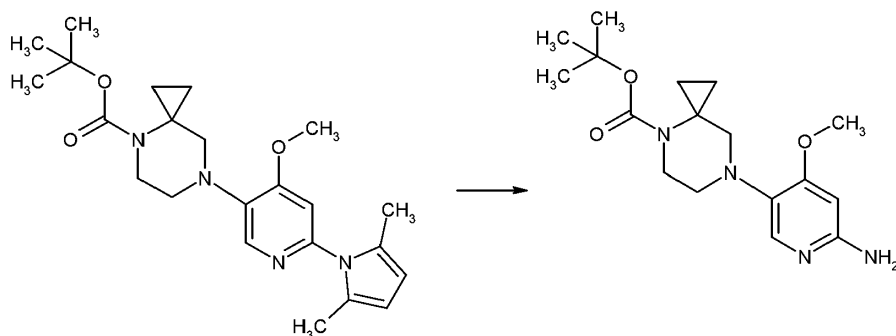


- 25 A 5-bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridina (1,25 g, 4,45 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido 4,7-diaza-espiro[2,5]octano-4-carboxílico (1,13 g, 5,34 mmol) en 1,4-dioxano (13 ml) se les añaden Cs₂CO₃ (4,35 g, 13,3 mmol) y metanosulfonato de CPhos-G3-paladacilo (359 mg, 0,45 mmol). Se desgasifica la mezcla con nitrógeno durante 5 min, y se agita durante 18 h a 100°C. Se extrae la mezcla de reacción con EtOAc, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

30

Rendimiento: 1,51 g (82%) ESI-EM: m/z = 413 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 2,69 min (método 5)

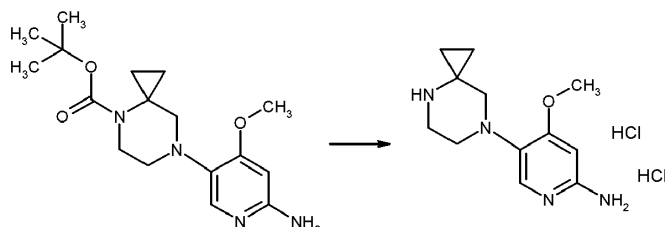
Éster *tert*-butílico del ácido 7-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-4,7-diaza-espiro[2,5]octano-4-carboxílico



5 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butílico del ácido 7-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridin-3-il]-4,7-diaza-espiro[2,5]octano-4-carboxílico (1,51 g, 3,66 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster *tert*-butílico del ácido (*R*)-4-(6-amino-4-metil-piridin-3-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico.

Rendimiento: 1,07 g (87%) ESI-EM: $m/z = 335$ (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,74 min (método 5)

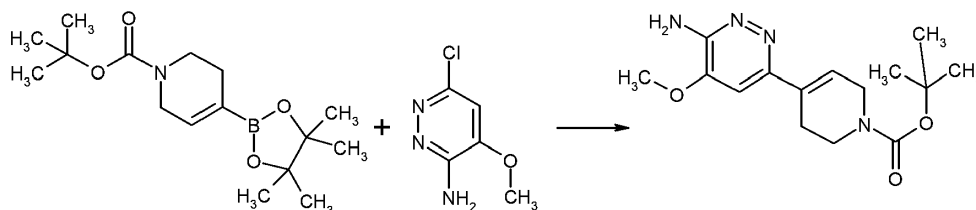
10 Diclorhidrato de 5-(4,7-diaza-espiro[2,5]oct-7-il)-4-metoxi-piridin-2-ilamina



15 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butílico del ácido 7-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-4,7-diaza-espiro[2,5]octano-4-carboxílico (1,07 g, 3,19 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio diclorhidrato de 4-metoxi-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina.

Rendimiento: 1,10 g (cuantitativo) ESI-EM: $m/z = 235$ (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,17 min (método 5)

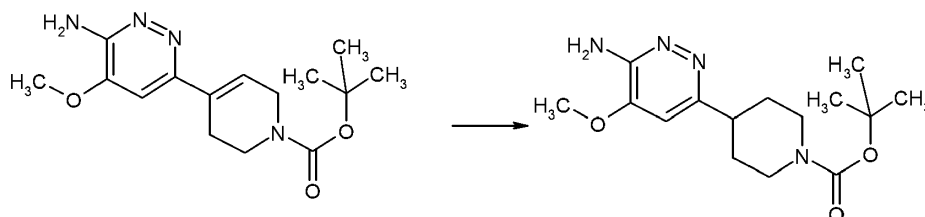
20 Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-amino-5-metoxi-piridazin-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



25 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (1,74 g, 5,64 mmol) y 6-cloro-4-metoxi-piridazin-3-ilamina (900 mg, 5,64 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster *tert*-butílico del ácido 6-amino-4-metoxi-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico.

Rendimiento: 787 mg (46%) ESI-EM: $m/z = 307$ (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,59 min (método 5)

30 Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-amino-5-metoxi-piridazin-3-il)-piperidin-1-carboxílico

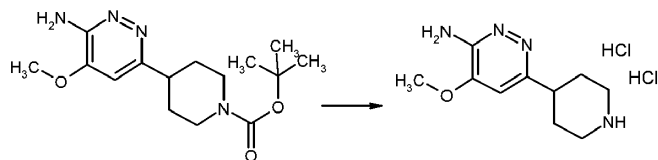


A éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-amino-5-metoxipiridazin-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (785 mg, 2,56 mmol) en MeOH (10 ml) y ácido acético (1 ml) se le añade Pd/C (273 mg, 0,26 mmol) bajo nitrógeno. Se desgasifica la mezcla de reacción y se somete a un globo de H₂. Se filtra la reacción y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

5

Rendimiento: 513 mg (65%) ESI-EM: m/z = 309 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,54 min (método 5)

Diclorhidrato de 4-metoxi-6-piperidin-4-il-piridazin-3-ilamina



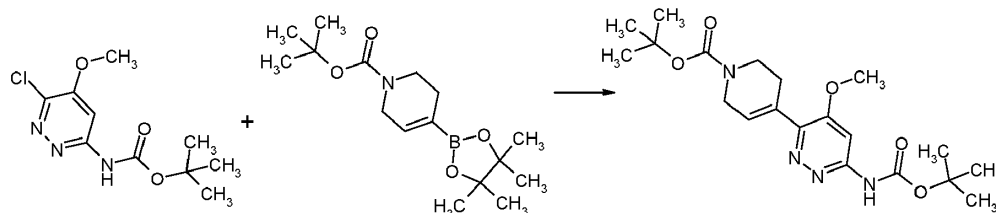
10

Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-amino-5-metoxipiridazin-3-il)-piperidin-1-carboxílico (510 mg, 1,65 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio diclorhidrato de 4-metoxi-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina.

15

Rendimiento: 514 mg (cuantitativo) ESI-EM: m/z = 209 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,14 min (método 5)

4-(6-(((*Terc*-butoxi)carbonil]amino)-4-metoxipiridazin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *tert*-butilo



20

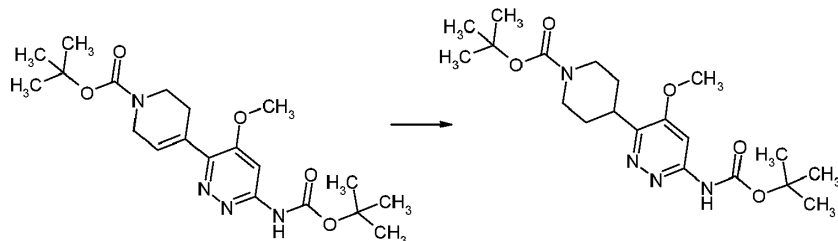
Se sintetiza el compuesto del título a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,76 g, 20 mmol) y N-(6-cloro-5-metoxipiridazin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (4,00 g, 20 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster *tert*-butílico del ácido 6-amino-4-metoxi-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico.

25

Rendimiento: 4,56 g (59%)

4-(6-(((*Terc*-butoxi)carbonil]amino)-4-metoxipiridazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

30



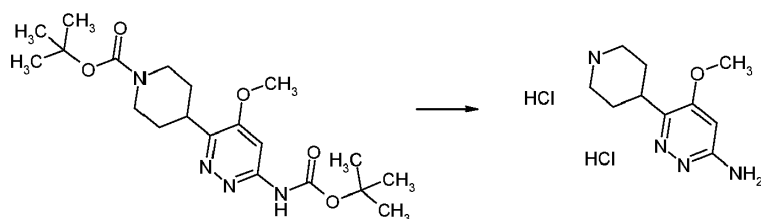
35

A 4-(6-(((*tert*-butoxi)carbonil]amino)-4-metoxipiridazin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,50 g, 3,69 mmol) en MeOH (15 ml) se le añade Pd/C (1,18 g, 1,11 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se desgasifica la mezcla de reacción y se somete a 30°C durante la noche a un globo de H₂. Se trata la mezcla con Pd/C (0,3 g) y se agita a 30°C durante 3h. Se filtra la reacción y se concentra a presión reducida.

Rendimiento: 1,42 g (94%)

Diclorhidrato de 5-metoxi-6-(piperidin-4-il)piridazin-3-amina

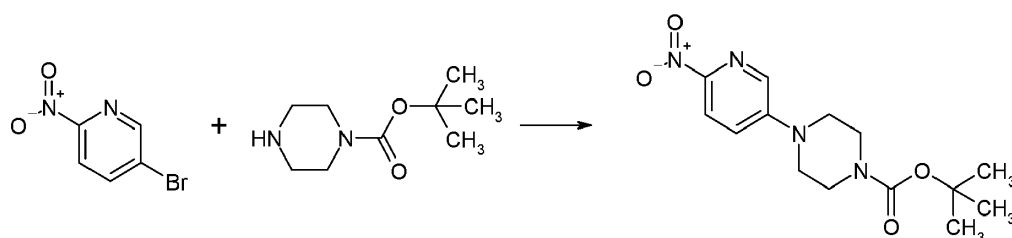
40



Se sintetiza el compuesto del título a partir de 4-(6-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino]-4-metoxipiridazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,42 g, 3,48 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis de diclorhidrato de 4-metoxi-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina.

Rendimiento: 0,99 g (cuantitativo)

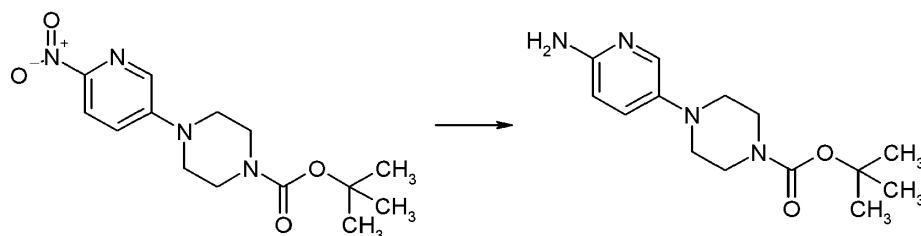
Éster *tert*-butilico del ácido 4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico



Se agitan 5-bromo-2-nitro-piridina (5,00 g, 24,63 mmol) y éster *tert*-butilico del ácido piperazin-1-carboxílico (13,7 g, 73,9 mmol) en NMP (50 ml) durante 3 h a 120°C. Se vierte la mezcla de reacción en agua. Se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 6,80 g (90%)

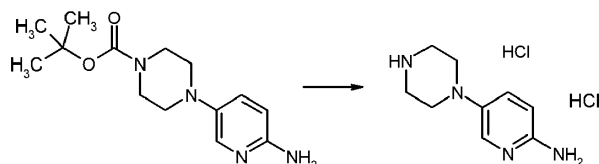
Éster *tert*-butilico del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico



Se agitan éster *tert*-butilico del ácido 4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (2,00 g, 65,9 mmol) y Pd/C (200 mg) en etanol con un globo de H₂ durante 3 h. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado a presión reducida.

Rendimiento: 1,90 g (cuantitativo)

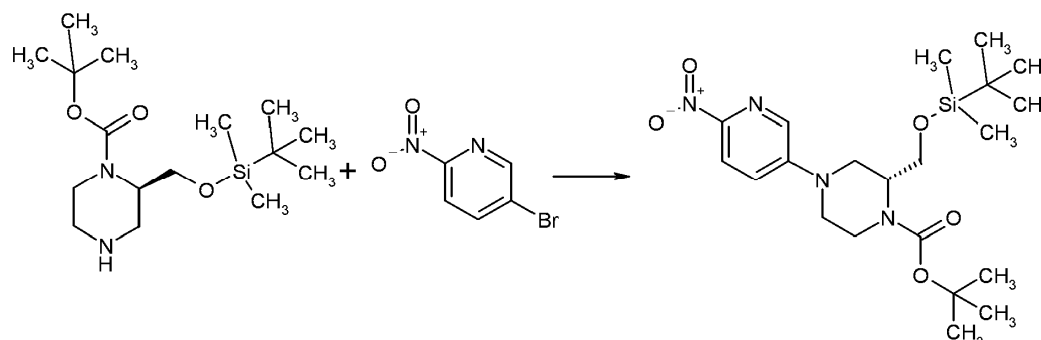
Diclorhidrato de 5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina



Se agitan éster *tert*-butilico del ácido 4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (2,50 g, 8,98 mmol) en DCM (30 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (11,2 ml, 44,9 mmol) durante 16 h a ta. Se filtra la mezcla de reacción y se lava con éter para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 2,23 g (99%)

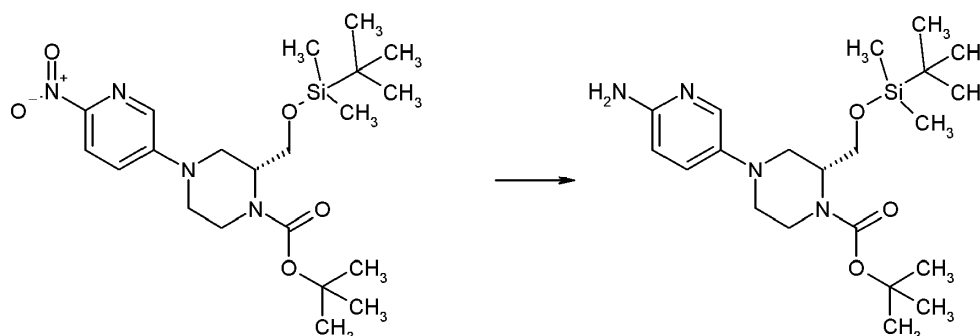
Éster *tert*-butilico del ácido (*R*)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico



- 5 A éster *tert*-butílico del ácido (*R*)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-piperazin-1-carboxílico (1,50 g, 4,54 mmol) y 5-bromo-2-nitropiridina (1,00 g, 4,93 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se les añaden Cs₂CO₃ (4,44 g, 13,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (208 mg, 0,23 mmol) y Xantphos (263 mg, 0,45 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 100°C durante 24 h, se filtra a través de Celite® y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

- 10 Rendimiento: 1,35 g (66%) ESI-EM: m/z = 453 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 1,31 min (método 1)

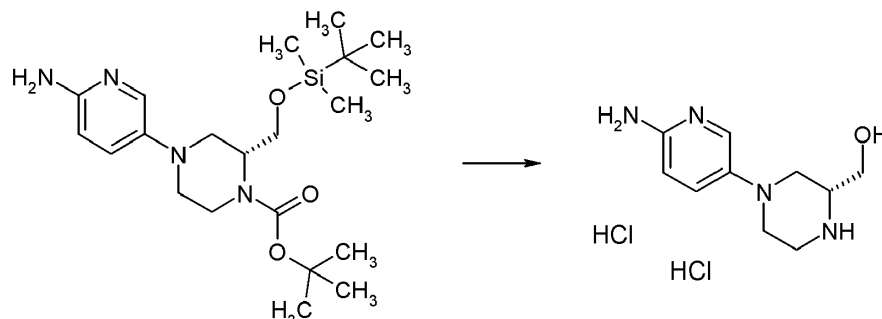
Éster *tert*-butílico del ácido (*R*)-4-(6-amino-piridin-3-il)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-piperazin-1-carboxílico



- 15 Se agitan éster *tert*-butílico del ácido (*R*)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (1,35 g, 2,98 mmol) y Pd/C (317 mg, 0,15 mmol) en metanol (20 ml) con un globo de H₂ durante 24 h. Se filtra la mezcla de reacción a través de Celite®, se lava con metanol y se concentra el filtrado a presión reducida.

- 20 Rendimiento: 1,26 g (cuantitativo)

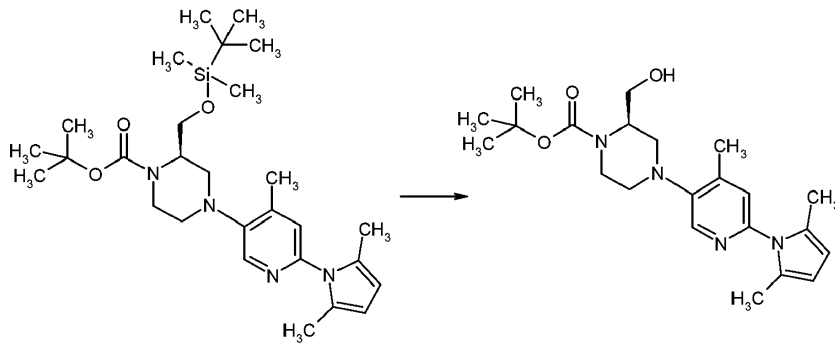
Diclorhidrato de [(*R*)-4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-2-il]-metanol



- 25 Se agitan éster *tert*-butílico del ácido (*R*)-4-(6-amino-piridin-3-il)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-piperazin-1-carboxílico (1,26 g, 2,98 mmol) en DCM (10 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (7,5 ml, 30,0 mmol) durante 1 h a ta. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida, se suspende en éter, se filtra y se lava con éter para dar el compuesto del título.

- 30 Rendimiento: 838 mg (cuantitativo)

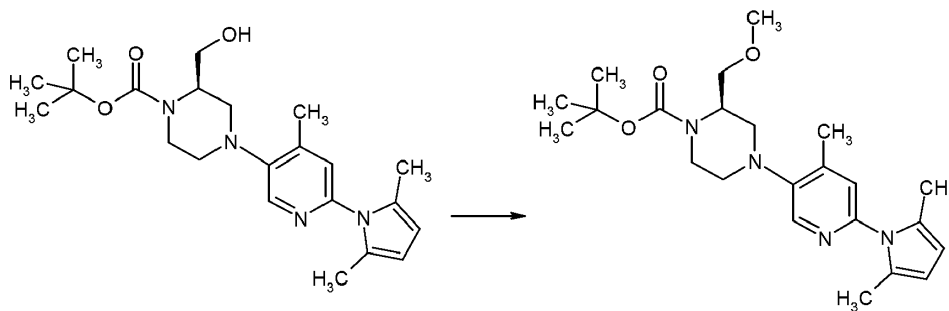
Éster *tert*-butílico del ácido (*R*)-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metil-piridin-3-il]-2-hidroxi-metil-piperazin-1-carboxílico



5 A éster *tert*-butilico del ácido (*R*)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metil-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico (8,56 g, 16,1 mmol) en THF (100 ml) se le añade fluoruro de tetrabutilamonio (16,1 ml, 16,1 mmol), y se agita la mezcla de reacción a TA durante 1,5 h. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

10 Rendimiento: 6,10 g (91%) ESI-EM: $m/z = 417 (M+H)^+$ Tr (HPLC): 0,98 min (método 1)

Éster *tert*-butilico del ácido (*R*)-4-[6-(2,5-dimetil-4-pirrol-1-il)-4-metil-piridin-3-il]-2-metoximetil-piperazin-1-carboxílico

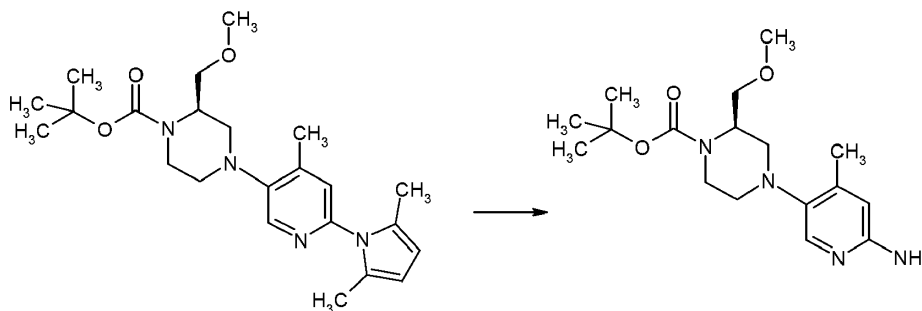


15 A éster *tert*-butilico del ácido (*R*)-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metil-piridin-3-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico (2,00 g, 4,80 mmol) y yoduro de metilo (915 mg, 7,20 mmol) en DMA (15 ml) se les añade NaH al 60% (230 mg, 5,76 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 2 h a TA y se extingue con agua. Se extrae la mezcla tres veces con EtOAc, se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

20 Se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 1,80 g (87%) ESI-EM: $m/z = 431 (M+H)^+$ Tr (HPLC): 1,12 min (método 1)

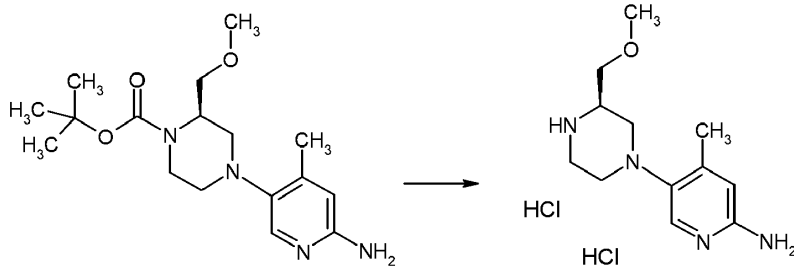
25 Éster *tert*-butilico del ácido (*R*)-4-(6-amino-4-metil-piridin-3-il)-2-metoximetil-piperazin-1-carboxílico



30 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butilico del ácido (*R*)-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metil-piridin-3-il]-2-metoximetil-piperazin-1-carboxílico (1,80 g, 4,18 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster *tert*-butilico del ácido (*R*)-4-(6-amino-4-metil-piridin-3-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico.

Rendimiento: 1,07 g (87%) ESI-EM: $m/z = 353 (M+H)^+$ Tr (HPLC): 0,44 min (método 1)

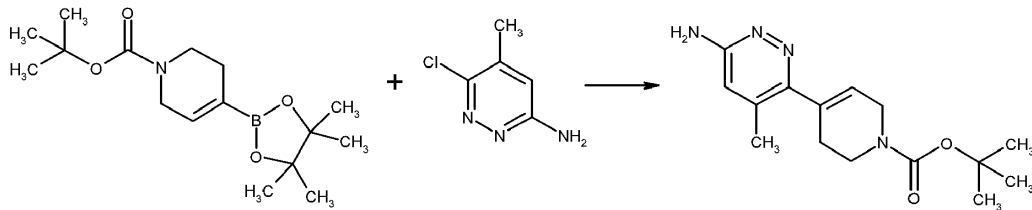
Diclorhidrato de 5-((R)-3-metoximetil-piperazin-1-il)-4-metil-piridin-2-ilamina



5 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butílico del ácido (R)-4-(6-amino-4-metil-piridin-3-il)-2-metoximetil-piperazin-1-carboxílico (440 mg, 1,25 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio diclorhidrato de 4-metoxi-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina.

10 Rendimiento: 406 mg (cuantitativo)

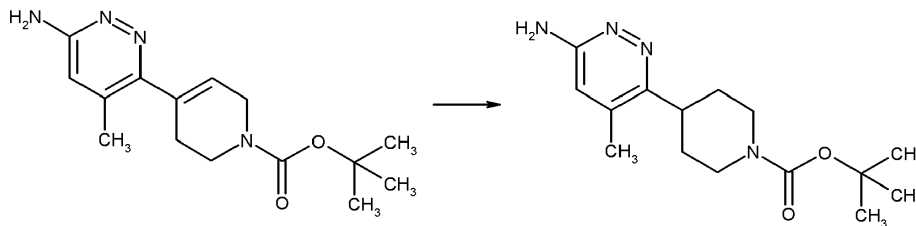
Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-amino-4-metil-piridazin-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



15 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (538 mg, 1,74 mmol) y 6-cloro-5-metil-piridazin-3-ilamina (250 mg, 1,74 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster *tert*-butílico del ácido 6-amino-4-metil-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico.

20 Rendimiento: 326 mg (65%) ESI-EM: m/z = 292 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,51 min (método 5)

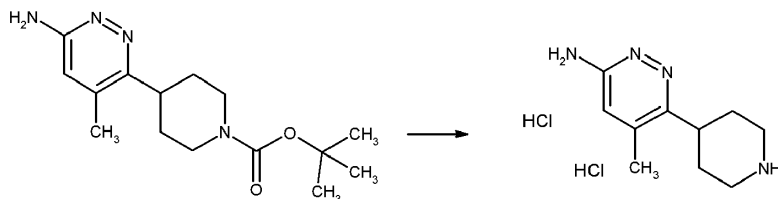
Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-amino-4-metil-piridazin-3-il)-piperidin-1-carboxílico



25 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-amino-4-metil-piridazin-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (326 mg, 1,12 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster *tert*-butílico del ácido 6-amino-4-metil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico.

30 Rendimiento: 289 mg (88%) ESI-EM: m/z = 293 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,60 min (método 5)

Diclorhidrato de 5-metil-6-piperidin-4-il-piridazin-3-ilamina



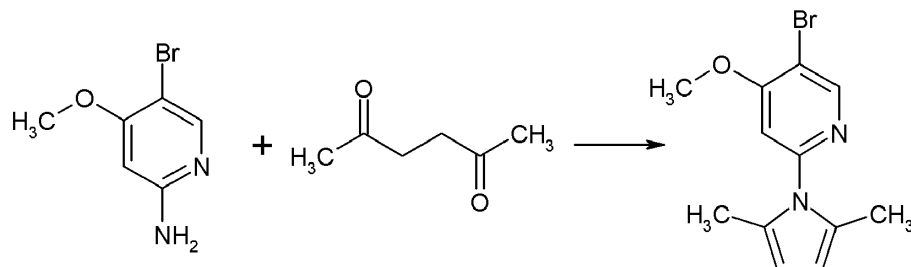
35 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-amino-4-metil-piridazin-3-il)-piperidin-

1-carboxílico (175 mg, 0,60 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio diclorhidrato de 5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina.

Rendimiento: 154 mg (97%) ESI-EM: $m/z = 193 (M+H)^+$ Tr (HPLC): 0,46 min (método 2)

5

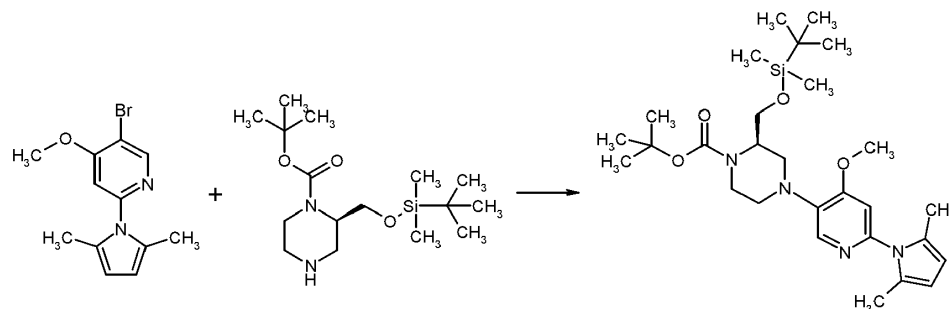
5-Bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridina



10 Se sintetiza el compuesto del título a partir de 5-bromo-4-metoxi-piridin-2-ilamina (10,6 g, 52,1 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio 5-bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metil-piridina.

Rendimiento: 14,0 g (96%) ESI-EM: $m/z = 283 (M+H)^+$ Tr (HPLC): 0,93 min (método 3)

15 Éster *tert*-butílico del ácido (R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico



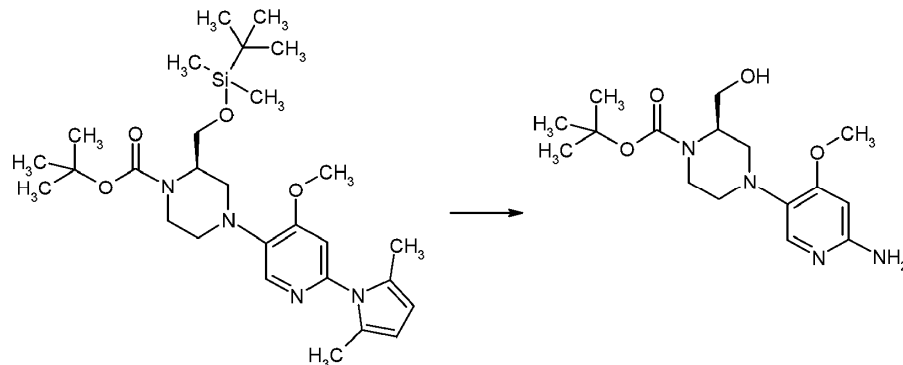
20 A 5-bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridina (1,24 g, 4,41 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido (R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-piperazin-1-carboxílico (1,46 g, 4,41 mmol) en 1,4-dioxano (13 ml) se les añaden *tert*-butóxido de sodio (1,27 g, 13,2 mmol) y metanosulfonato de CPhos-G3-paladaciclo (178 mg, 0,22 mmol). Se desgasifica la mezcla con nitrógeno durante 5 min, y se agita durante 4 h a 100°C. Se filtra la mezcla de reacción a través de un lecho de gel de sílice y se eluye con EtOAc. Se concentra el filtrado a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de fase inversa para dar el compuesto del título.

25

Rendimiento: 1,68 g (72%) ESI-EM: $m/z = 531 (M+H)^+$ Tr (HPLC): 1,43 min

Éster *tert*-butílico del ácido (R)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico

30

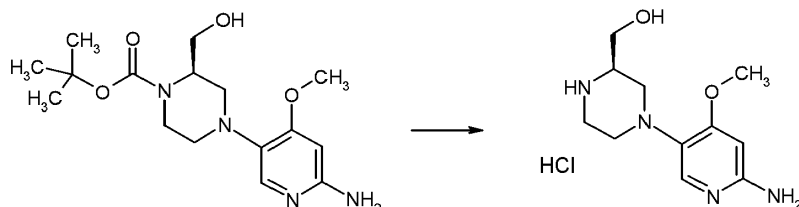


35 Se agitan éster *tert*-butílico del ácido (R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico (1,68 g, 3,17 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,10 g, 15,8 mmol) y trimetilamina (320 μ l, 3,24 mmol) en etanol (6 ml) y agua (3 ml) durante 18 h a 80°C. Se añade clorhidrato de

hidroxilamina (440 mg, 6,33 mmol) de nuevo y se agita a 80°C. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de fase inversa (para proporcionar el compuesto del título).

5 Rendimiento: 620 mg (58%)

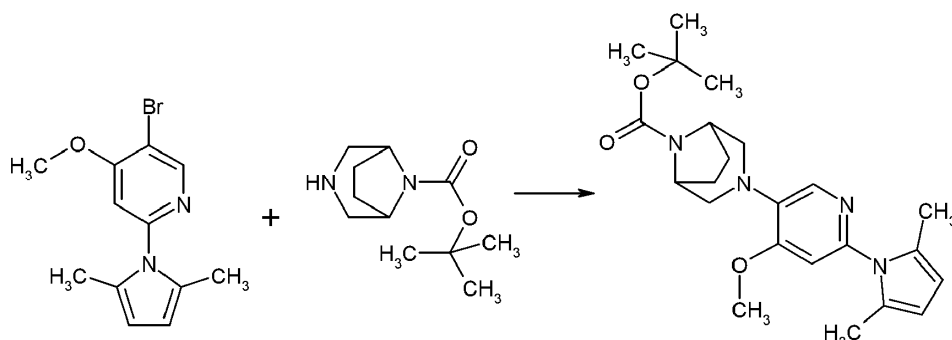
Clorhidrato de [(R)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-piperazin-2-il]-metanol



10 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butílico del ácido (R)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico (620 mg, 1,83 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio diclorhidrato de 4-metoxi-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina.

15 Rendimiento: 503 mg (cuantitativo)

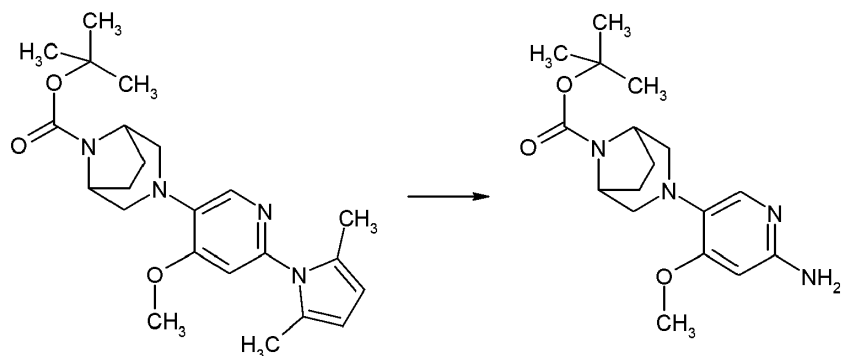
Éster *tert*-butílico del ácido 3-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridin-3-il]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico



20 A 5-bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridina (1,00 g, 3,56 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (830 mg, 3,91 mmol) en 1,4-dioxano (13 ml) se les añaden *tert*-butóxido de sodio (3,48 g, 10,7 mmol) y metanosulfonato de CPhos-G3-paladaciclo (287 mg, 0,36 mmol). Se desgasifica la mezcla con nitrógeno durante 5 min, y se agita durante 18 h a 80°C. Se extrae la mezcla de reacción con EtOAc, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

25 Rendimiento: 760 mg (52%) ESI-EM: m/z = 412 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 1,23 min (método 1)

30 Éster *tert*-butílico del ácido 3-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

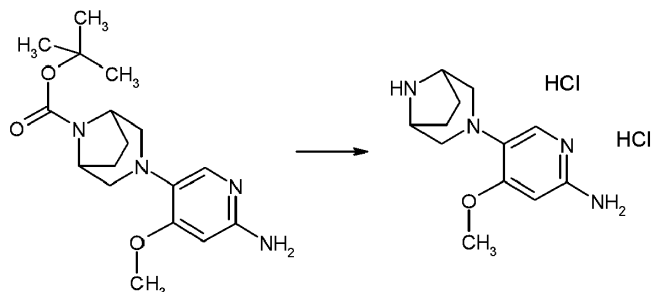


35 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butílico del ácido 3-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridin-3-il]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (760 mg, 1,84 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis

del producto intermedio éster *tert*-butilico del ácido 4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico.

Rendimiento: 330 mg (54%) ESI-EM: $m/z = 335 (M+H)^+$ Tr (HPLC): 1,75 min (método 6)

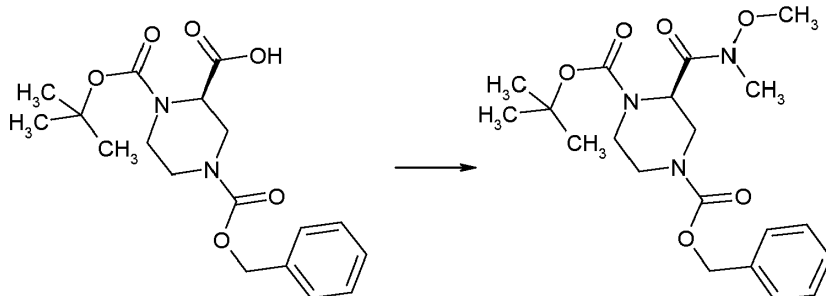
5 Diclorhidrato de 5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-4-metoxi-piridin-2-ilamina



10 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butilico del ácido 3-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (330 mg, 0,99 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio diclorhidrato de 4-metoxi-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina.

Rendimiento: 330 mg (cuantitativo) ESI-EM: $m/z = 235 (M+H)^+$ Tr (HPLC): 0,15 min (método 5)

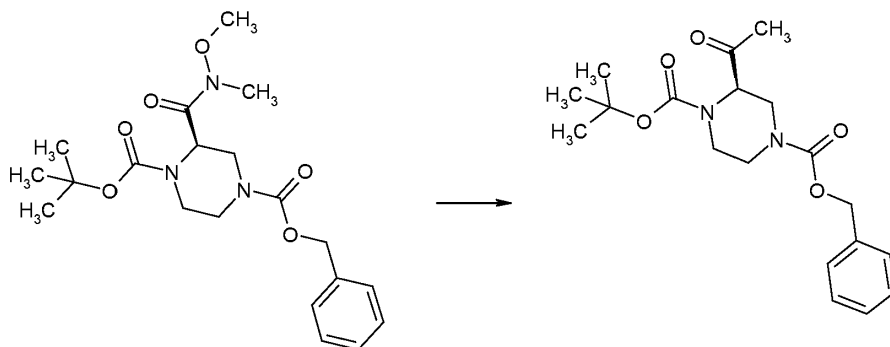
15 (2*R*)-2-[Metoxi(metil)carbamoil]piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-*tert*-butilo



20 Se agitan ácido (2*R*)-4-[(benciloxi)carbamoil]-1-[(*tert*-butoxi)carbamoil]piperazin-2-carboxílico (4,00 g, 11,0 mmol), DIPEA (5,1 ml, 27,4 mmol), HATU (5,01 g, 13,2 mmol) y clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (1,29 g, 13,2 mmol) en DMA (40 ml) a TA durante 3 días. Se diluye la mezcla de reacción con EtOAc, se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

25 Rendimiento: 4,44 g (99%) ESI-EM: $m/z = 408 (M+H)^+$

(2*R*)-2-Acetilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-*tert*-butilo



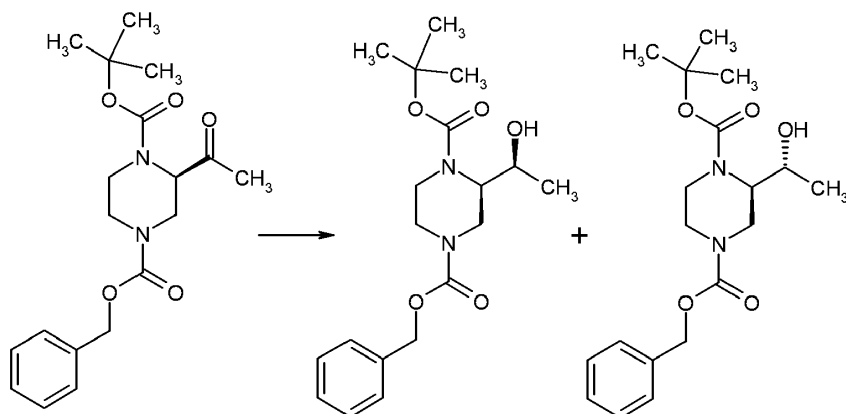
30 A una mezcla enfriada hasta $-20^\circ C$ de (2*R*)-2-[metoxi(metil)carbamoil]-piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-*tert*-butilo (4,40 g, 10,80 mmol) en THF (25 ml) se le añade gota a gota bromuro de metilmagnesio (5,40 ml, 16,20 mmol) y se agita a $-20^\circ C$ durante 30 min. Se extingue la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de NH_4Cl , se diluye con EtOAc y se lava con agua + HCl 1 N y salmuera. Se seca la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía para dar el producto deseado.

35

Se realiza purificación adicional mediante separación por cromatografía quiral para dar el enantiómero R puro.

Rendimiento: 2,38 g (61%)

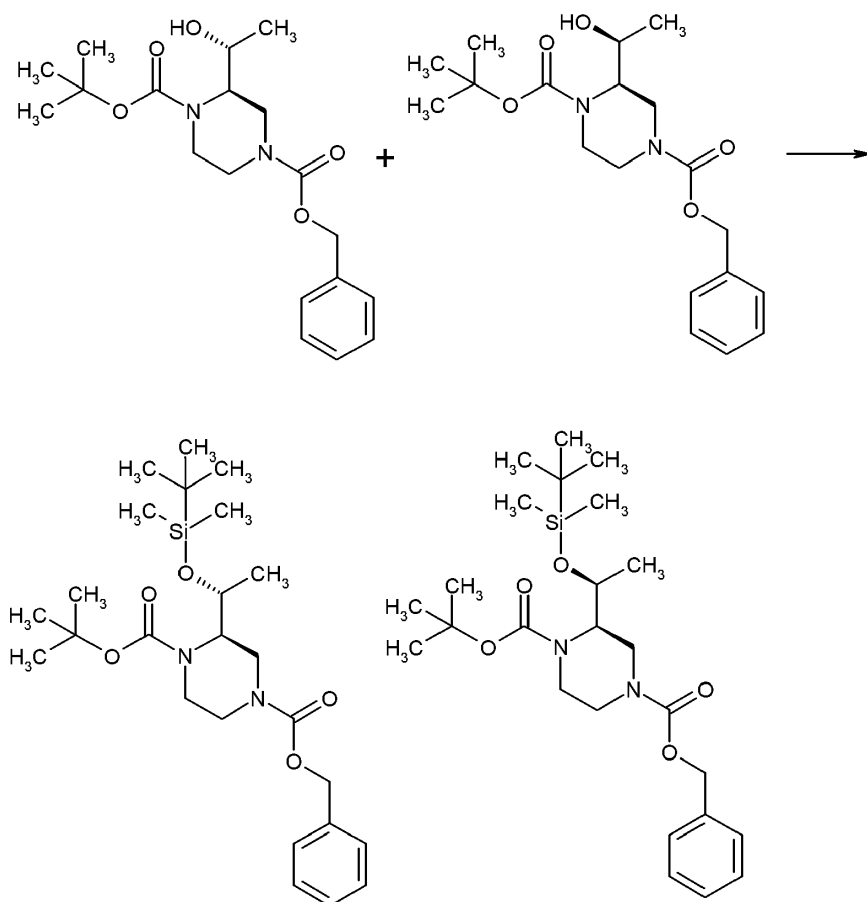
5 (2R)-2-(1-hidroxietil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-*tert*-butilo



- 10 Se añade borohidruro de sodio (0,36 g, 9,52 mmol) a (2R)-2-acetilpiperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-*tert*-butilo (2,30 g, 6,35 mmol) en metanol (100 ml). Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 min, se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en sílice.

Rendimiento: 2,10 g (91%)

15 (2R)-2-{1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil}piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-*tert*-butilo

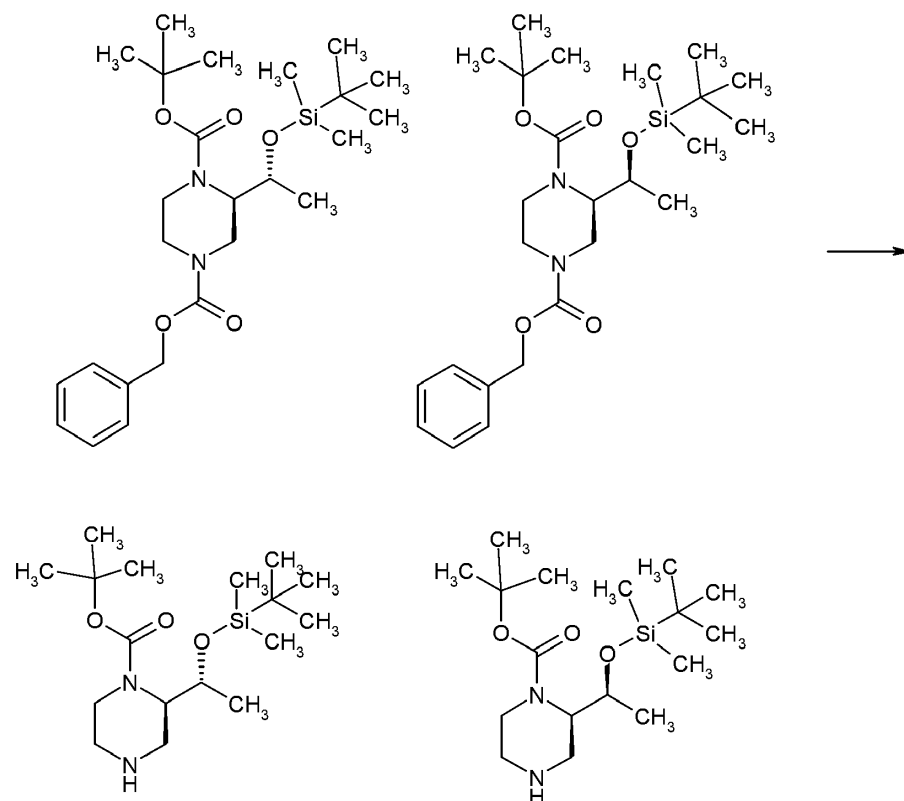


- 20 Se añade *tert*-butil(cloro)dimetilsilano (1,30 g, 8,64 mmol) a (2R)-2-(1-hidroxietil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-*tert*-butilo (2,10 g, 5,76 mmol) e imidazol (1,18 g, 17,29 mmol) en diclorometano (15 ml). Se agita la

mezcla de reacción durante la noche. Después de añadir agua (10 ml), se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 25 ml). Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera. Se seca la fase orgánica, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en sílice.

5 Rendimiento: 2,75 g (99,7%)

(2R)-2-{1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil}piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



10

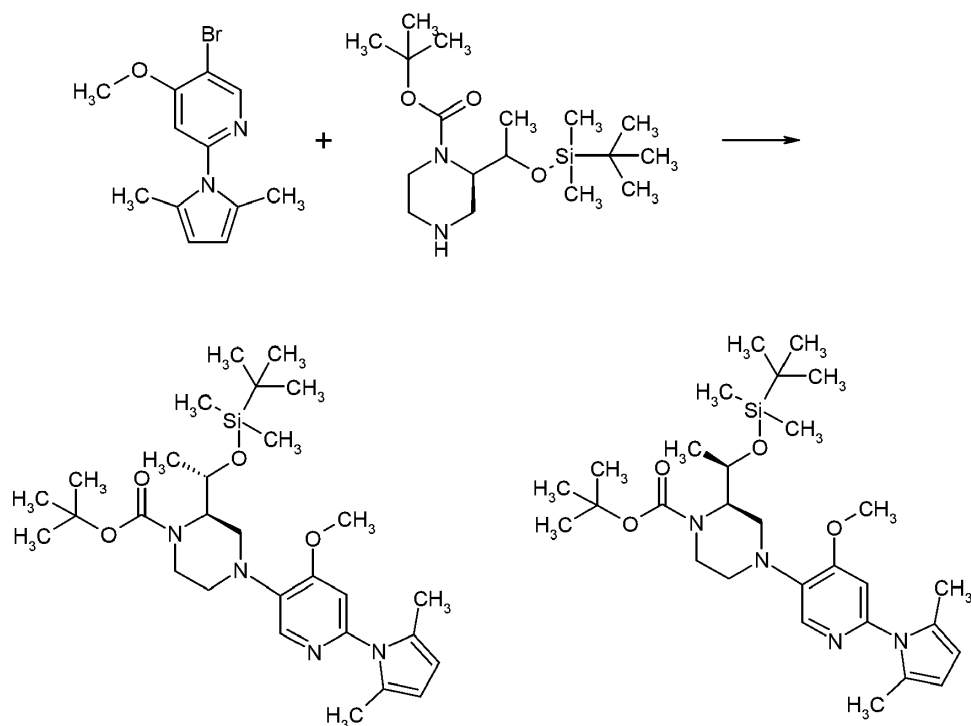
Bajo una atmósfera (globo) de hidrógeno, se agitan (2R)-2-{1-[(*tert*-butildimetilsilil)-oxi]etil}piperazin-1,4-dicarboxilato de 4-bencilo y 1-*tert*-butilo (2,75 g, 5,75 mmol) y Pd/C (0,20 g) a temperatura ambiente en etanol (50 ml) durante 2 h. Después de retirar el catalizador filtrando a través de Celite®, se elimina el disolvente a presión reducida. Se filtra el residuo a través de sílice eluyendo con MeOH al 10%/diclorometano.

15

Rendimiento: 1,89 g (96%)

(2R)-2-{1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil}-4-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metoxipiridin-3-il]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

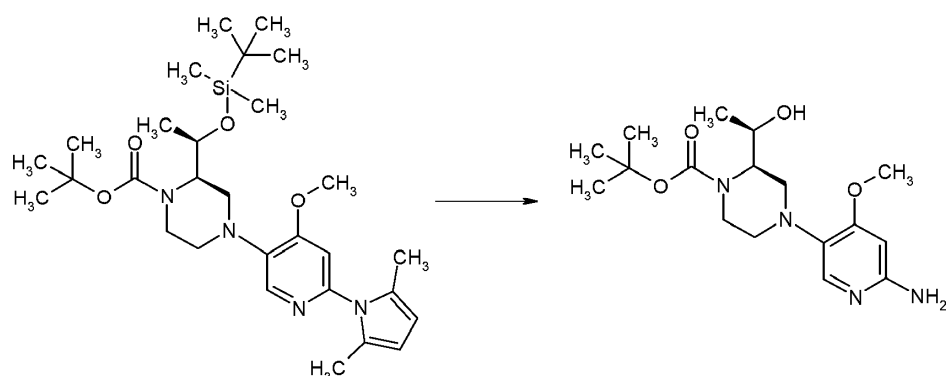
20



5 A (2*R*)-2-[1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,89 g, 5,49 mmol) y 5-bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridina (1,54 g, 5,49 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se les añaden metanosulfonato de CPhos-G3-paladacilo (0,22 g) y *tert*-butóxido de sodio (1,58 g, 16,5 mmol), y se rocía la mezcla de reacción con nitrógeno. Se agita la mezcla de reacción a 100°C durante 10 h. Se filtra la mezcla de reacción a través de un lecho de sílice eluyendo con EtOAc y se concentra. Se purifica el residuo dos veces mediante cromatografía en sílice para proporcionar los compuestos del título.

10 Rendimiento: (2*R*)-2-[(1*S*)-1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil]-4-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metoxipiridin-3-il]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: 0,57 g (19%) y (2*R*)-2-[(1*R*)-1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil]-4-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metoxipiridin-3-il]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo: 0,78 g (26%)

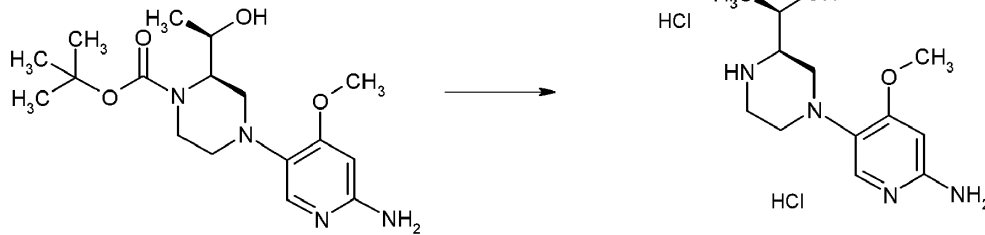
15 (2*R*)-4-(6-amino-4-metoxipiridin-3-il)-2-[(1*R*)-1-hidroxi]etil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 Se calientan (2*R*)-2-[(1*R*)-1-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil]-4-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metoxipiridin-3-il]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,87 g, 1,60 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,56 g, 7,99 mmol) y trimetilamina (0,22 ml, 1,60 mmol) en 8 ml de etanol y 4 ml de agua a 80°C durante 42 h. Se añade una cantidad adicional de clorhidrato de hidroxilamina (0,22 g, 3,19 mmol) y se agita la mezcla de reacción a 80°C durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida, se lleva a diclorometano y se filtra. Se purifica el compuesto deseado mediante cromatografía en sílice.

25 Rendimiento: 0,20 g (36%)

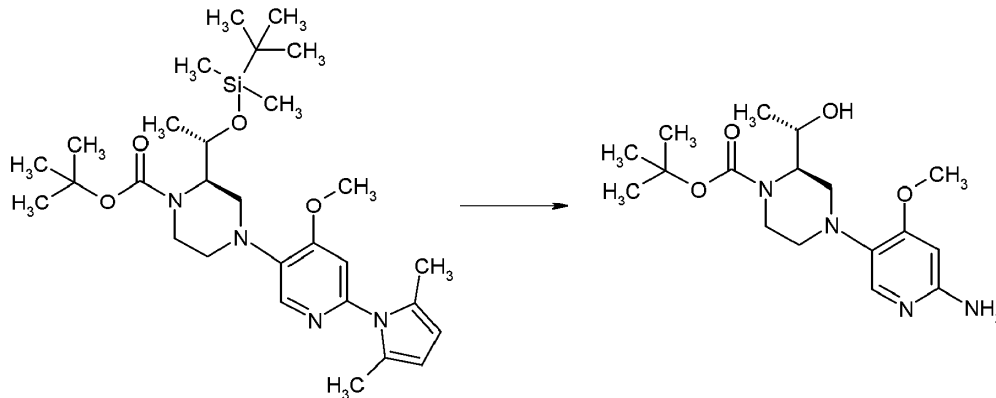
Diclorhidrato de (1*R*)-1-[(2*R*)-4-(6-amino-4-metoxipiridin-3-il)piperazin-2-il]etan-1-ol



5 Se añade HCl 4 N en dioxano (0,71 ml, 2,84 mmol) a (2R)-4-(6-amino-4-metoxipiridin-3-il)-2-[(1R)-1-hidroxi-etil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,57 mmol) en 5 ml de diclorometano y se agita a TA durante 2 h. Se añade 1 ml adicional de HCl 4 N en dioxano y se agita durante 1 h a TA. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se usa el residuo sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,18 g (cuantitativo)

10 (2R)-4-(6-amino-4-metoxipiridin-3-il)-2-[(1S)-1-hidroxi-etil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

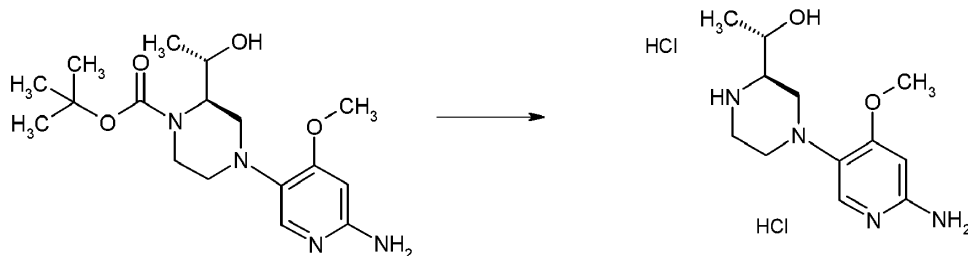


15 Se calientan (2R)-2-[(1S)-1-[(*terc*-butildimetilsilil)oxi]etil]-4-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metoxipiridin-3-il]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,57 g, 1,04 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,36 g, 5,21 mmol) y trimetilamina (0,15 ml, 1,04 mmol) en 4 ml de etanol y 2 ml de agua a 80°C durante 42 h. Se añade una cantidad adicional de clorhidrato de hidroxilamina (0,15 g, 2,09 mmol) y se agita la mezcla de reacción a 80°C durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida, se lleva a diclorometano y se filtra. Se purifica el compuesto deseado mediante cromatografía en sílice y vuelve a purificarse mediante HPLC

20

Rendimiento: 0,12 g (33%),

Diclorhidrato de (1S)-1-[(2R)-4-(6-amino-4-metoxipiridin-3-il)piperazin-2-il]etan-1-ol



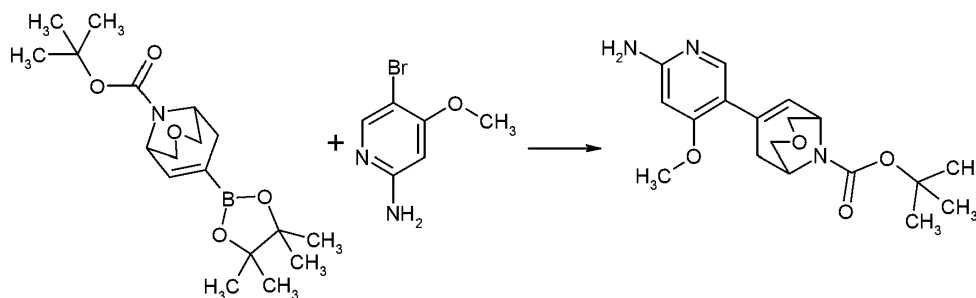
25

30 Se añade HCl 4 N en dioxano (0,50 ml, 2,00 mmol) a (2R)-4-(6-amino-4-metoxipiridin-3-il)-2-[(1S)-1-hidroxi-etil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,12 g, 0,34 mmol) en 1 ml de diclorometano y se agita a TA durante 1 h. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se usa el residuo sin purificación adicional.

30

Rendimiento: cuantitativo

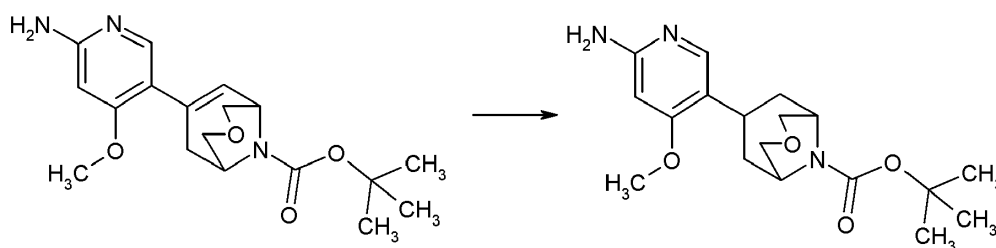
Éster *terc*-butilico del ácido 7-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-6-eno-9-carboxílico



- 5 Se sintetiza el compuesto del título a partir de 5-bromo-4-metoxi-piridin-2-ilamina (202 mg, 1,00 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido 7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-6-eno-9-carboxílico (350 mg, 1,00 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster *tert*-butílico del ácido 6-amino-4-metil-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico.

Rendimiento: 220 mg (64%) ESI-EM: $m/z = 348$ (M+H)⁺ Tr (HPLC): 1,52 min (método 2)

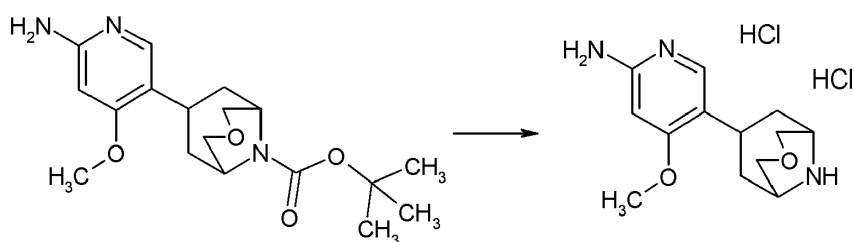
- 10 Éster *tert*-butílico del ácido 7-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico



- 15 A éster *tert*-butílico del ácido 7-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-6-eno-9-carboxílico (220 mg, 0,63 mmol) en EtOAc (10 ml) se le añade Pd/C (67,0 mg, 0,06 mmol) bajo nitrógeno. Se desgasifica la mezcla de reacción, se coloca bajo un globo de H₂ y se agita durante 18 h a 50°C. Se filtra la reacción a través de Celite®, se concentra a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

- 20 Rendimiento: 145 mg (66%) ESI-EM: $m/z = 350$ (M+H)⁺ Tr (HPLC): 1,60 min (método 2)

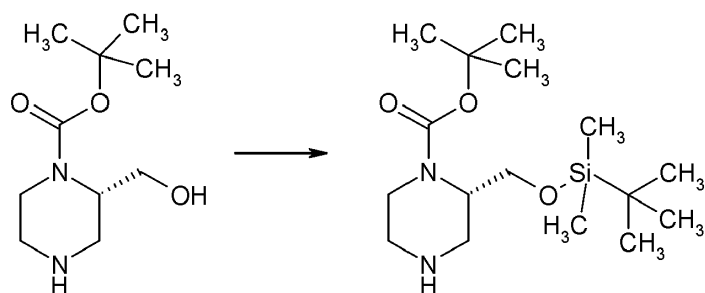
Diclorhidrato de 4-metoxi-5-(3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-7-il)-piridin-2-ilamina



- 25 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butílico del ácido 7-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano-9-carboxílico (145 mg, 0,41 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio diclorhidrato de 4-metoxi-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina.

- 30 Rendimiento: 133 mg (cuantitativo) ESI-EM: $m/z = 250$ (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,15 min (método 5)

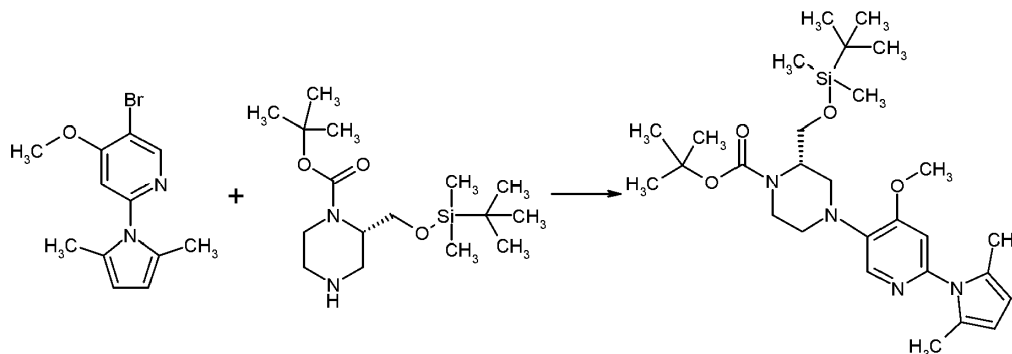
Éster *tert*-butílico del ácido (S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-piperazin-1-carboxílico



5 A éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-hidroxi-metil-piperazin-1-carboxílico (2,00 g, 9,25 mmol) en DMA (10 ml) se le añaden *tert*-butil-cloro-dimetil-silano (2,09 g, 13,9 mmol) e imidazol (1,89 g, 27,7 mmol), y se agita la mezcla de reacción durante 24 h a ta. Se diluye la mezcla de reacción con disolución de NH₄Cl y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título.

10 Rendimiento: 2,80 g (92%)

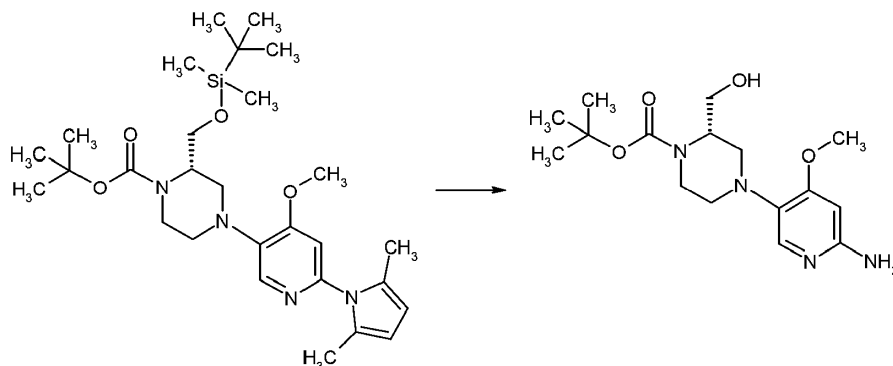
Éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico



15 Se sintetiza el compuesto del título a partir de 5-bromo-2-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridina (3,25 g, 11,6 mmol) y éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-piperazin-1-carboxílico (3,82 g, 11,6 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster *tert*-butilico del ácido 3-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridin-3-il]-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico.

20 Rendimiento: 4,94 g (73%) ESI-EM: m/z = 531 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 1,49 min (método 3)

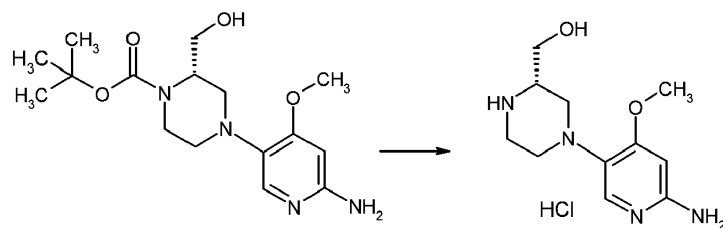
Éster *tert*-butilico del ácido (S)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-metil-piperazin-1-carboxílico



25 Se agitan éster *tert*-butilico del ácido (S)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxipiridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico (11,9 g, 22,4 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (3,89 g, 56,0 mmol) y trimetilamina (7,8 ml, 56,0 mmol) en etanol (30 ml) y agua (15 ml) durante 18 h a 80°C. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.

Rendimiento: 2,57 g (68%)

Clorhidrato de (S)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-piperazin-2-il]-metanol

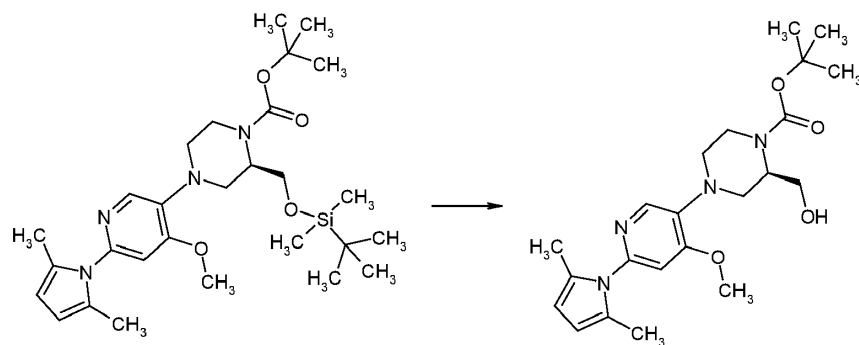


Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butilico del ácido (S)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico (264 mg, 0,58 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio diclorhidrato de 4-metoxi-5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamina.

10

Rendimiento: 160 mg (cuantitativo)

Éster *tert*-butilico del ácido (R)-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridin-3-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico



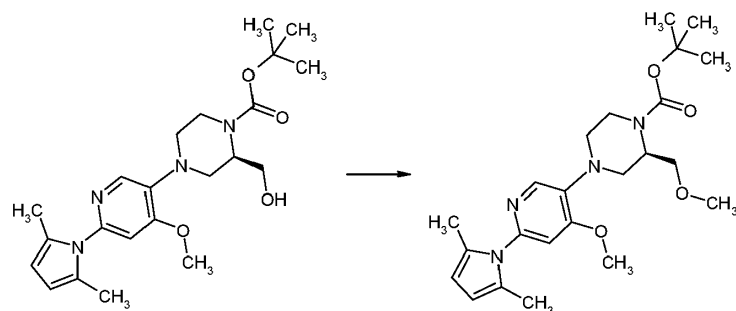
20

A éster *tert*-butilico del ácido (R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridin-3-il]-piperazin-1-carboxílico (8,56 g, 16,1 mmol) en THF (100 ml) se le añade TBAF (1 M en THF, 16,1 ml, 16,1 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 2,5 h a ta. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se purifica el residuo mediante cromatografía para obtener el producto del título.

25

Rendimiento: 180 mg (87%)

Éster *tert*-butilico del ácido (R)-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridin-3-il]-2-metoximetil-piperazin-1-carboxílico



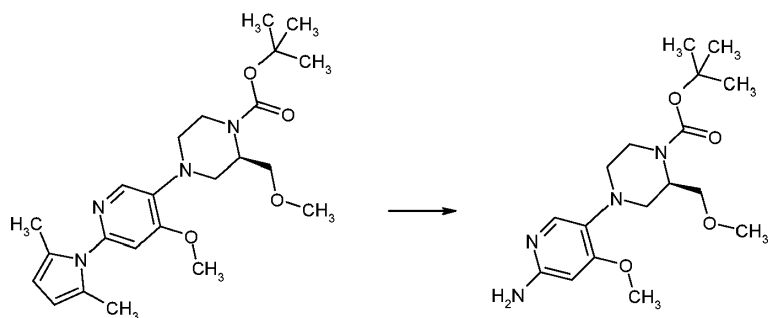
35

Se añade NaH (60%, 230 mg, 9,58 mmol) a éster *tert*-butilico del ácido (R)-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridin-3-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico (2,0 g, 4,80 mmol) y MeI (401 μ l, 7,20 mmol) en DMA (20 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 2 h a ta. Se añade agua y se extrae la mezcla de reacción con EtOAc (3 veces). Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía de fase normal.

Rendimiento: 1,8 g (87%) ESI-EM: m/z = 431 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 1,11 min (método 1)

40

Éster *tert*-butilico del ácido (R)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-2-metoximetil-piperazin-1-carboxílico

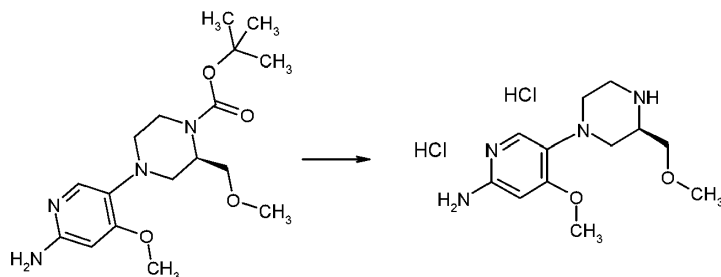


- 5 Se agitan éster *tert*-butilico del ácido (*R*)-4-[6-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-4-metoxi-piridin-3-il]-2-metoximetil-piperazin-1-carboxílico (1,8 g, 4,18 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,45 g, 20,9 mmol) y trimetilamina (0,58 ml, 4,18 mmol) en etanol (10 ml) y agua (5 ml) a 80°C durante 18 h. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida, se suspende en DCM, se filtra para retirar las sales y se concentra de nuevo a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de fase normal para dar el producto del título.

Rendimiento: 440 mg (30%) ESI-EM: m/z = 353 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,44 min (método 1)

10

Diclorhidrato de 4-metoxi-5-((*R*)-3-metoximetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina

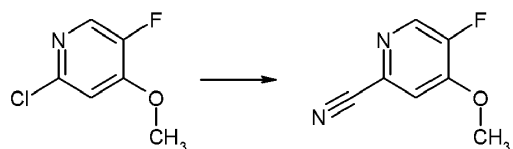


- 15 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster *tert*-butilico del ácido (*R*)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-2-metoximetil-piperazin-1-carboxílico (440 mg, 1,25 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio clorhidrato de [(*R*)-4-(6-amino-4-metoxipiridin-3-il)-piperazin-2-il]-metanol.

Rendimiento: 406 mg (cuantitativo)

20

5-Fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo



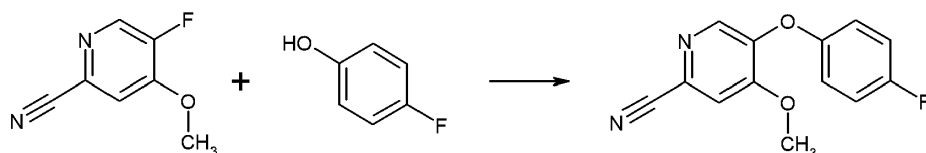
- 25 Se lleva 2-cloro-5-fluoro-4-metoxi-piridina (1,00 g, 6,19 mmol) a un tubo sellado. Se añaden cianuro de zinc (799 mg, 6,81 mmol) y zinc (40,5 mg, 0,31 mmol) y se purga con argón. Luego se añaden PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (253 mg, 0,62 mmol) y NMP y se calienta la mezcla durante 45 min a 150°C en el microondas. Se añaden agua y EtOAc a la mezcla de reacción y se filtra a través de Celite®. Se lava la fase orgánica con disolución de bicarbonato de sodio, agua, salmuera y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

30

Rendimiento: 689 mg (73%) ESI-EM: m/z = 153 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,61 min (método 1)

5-(4-Fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo

35

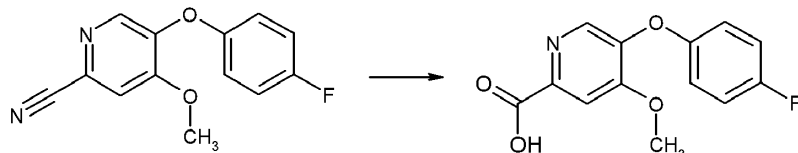


Se calientan 5-fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo (6,00 g, 39,4 mmol), 4-fluorofenol (5,31 g, 47,3 mmol) y K₂CO₃

(12,0 g, 86,8 mmol) en NMP (12 ml) a 100°C durante 3 h en un tubo sellado. Se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se tritura el residuo mediante éter y heptano para dar el compuesto del título.

5 Rendimiento: 8,99 g (93%) ESI-EM: m/z = 245 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,91 min (método 1)

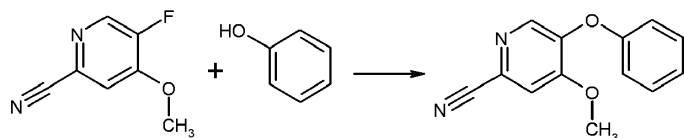
Ácido 5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



10 Se agita 5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo (8,50 g, 34,8 mmol) en disolución acuosa de NaOH 2 N (90 ml) a 100°C durante 6 h. Se enfría la mezcla de reacción hasta Ta y se ajusta el pH de la disolución a pH 4,5 con HCl 4 N. Se recoge el precipitado y se seca en un horno de secado para dar el compuesto del título.

15 Rendimiento: 8,80 g (96%) ESI-EM: m/z = 264 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 1,58 min (método 4)

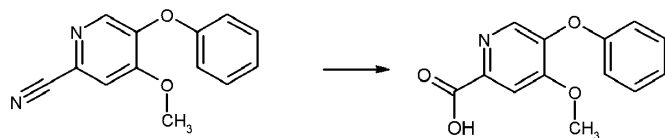
4-Metoxi-5-fenoxi-piridin-2-carbonitrilo



20 Se calientan 5-fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo (8,00 g, 52,6 mmol), fenol (5,94 g, 63,1 mmol) y K₂CO₃ (16,0 g, 115 mmol) en NMP (3 ml) a 100°C durante 3 h en un tubo sellado. Se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.

25 Rendimiento: 11,5 g (93%) ESI-EM: m/z = 227 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,92 min (método 1)

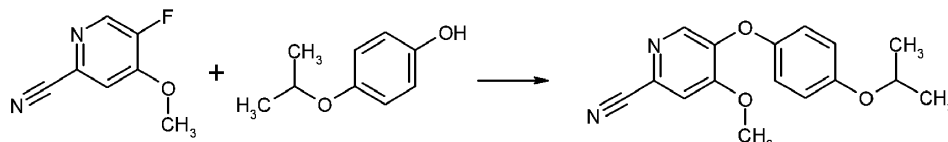
Ácido 4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-carboxílico



30 Se sintetiza el compuesto del título a partir de 4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-carbonitrilo (11,5 g, 50,8 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

35 Rendimiento: 9,57 g (77%) ESI-EM: m/z = 246 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 2,64 min (método 4)

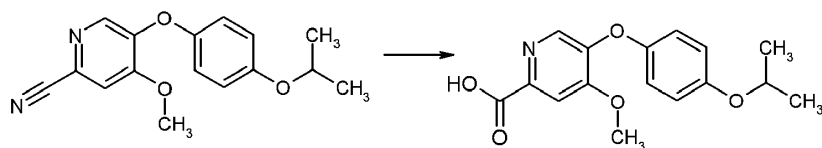
5-(4-Isopropoxi-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo



40 Se sintetiza el compuesto del título a partir de 5-fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo (500 mg, 3,29 mmol) y 4-isopropoxi-fenol (600 mg, 3,94 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio 4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-carbonitrilo.

45 Rendimiento: 850 mg (91%) ESI-EM: m/z = 285 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 1,02 min (método 1)

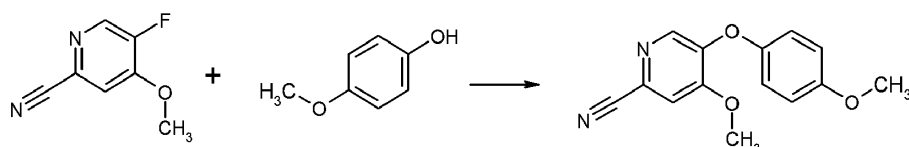
Ácido 5-(4-Isopropoxi-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



Se sintetiza el compuesto del título a partir de 5-(4-isopropoxi-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo (200 mg, 0,70 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 190 mg (77%) Tr (HPLC): 0,73 min (método 1)

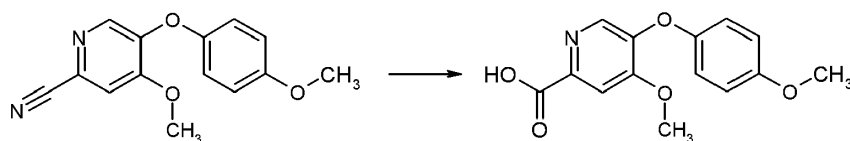
4-Metoxi-5-(4-metoxi-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo



Se sintetiza el compuesto del título a partir de 5-fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo (500 mg, 3,29 mmol) y 4-metoxifenol (490 mg, 3,94 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio 4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-carbonitrilo.

Rendimiento: 740 mg (88%)

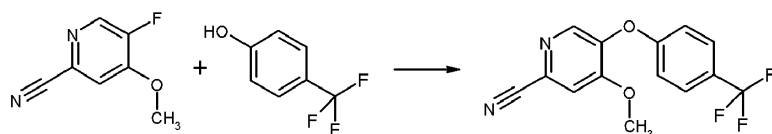
Ácido 4-metoxi-5-(4-metoxi-fenoxi)-piridin-2-carboxílico



Se sintetiza el compuesto del título a partir de 4-metoxi-5-(4-metoxi-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo (740 mg, 2,89 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 610 mg (77%)

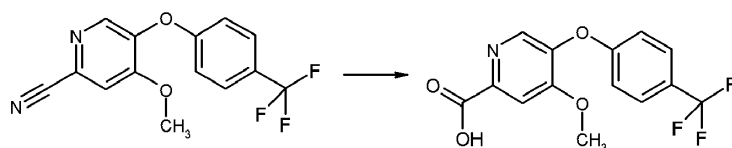
4-Metoxi-5-(4-trifluorometil-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo



Se sintetiza el compuesto del título a partir de 5-fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo (500 mg, 3,29 mmol) y 4-trifluorometil-fenol (639 mg, 3,94 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio 4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-carbonitrilo.

Rendimiento: 320 mg (33%) ESI-EM: m/z = 294 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 1,06 min (método 1)

Ácido 4-metoxi-5-(4-trifluorometil-fenoxi)-piridin-2-carboxílico

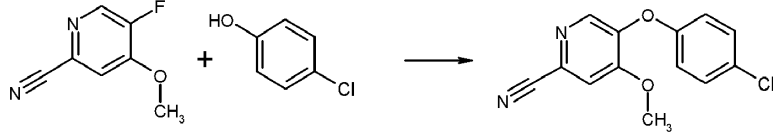


Se sintetiza el compuesto del título a partir de 4-metoxi-5-(4-trifluorometil-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo (151 mg, 0,51 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 150 mg (93%)

5-(4-Cloro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo

5



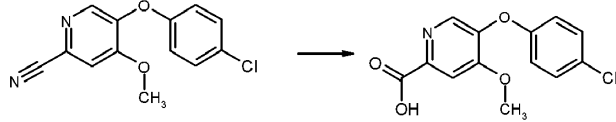
Se sintetiza el compuesto del título a partir de 5-fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo (500 mg, 3,29 mmol) y 4-clorofenol (507 mg, 3,94 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio 4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-carbonitrilo.

10

Rendimiento: 695 mg (81%)

Ácido 5-(4-cloro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico

15



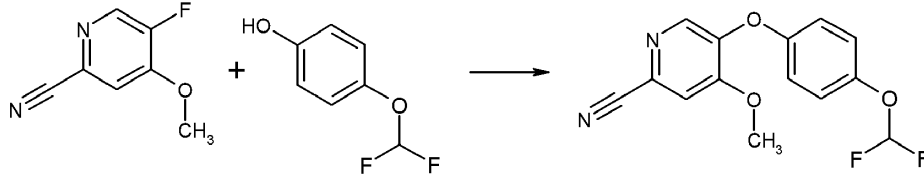
Se sintetiza el compuesto del título a partir de 5-(4-cloro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo (645 mg, 2,47 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

20

Rendimiento: 622 mg (90%) ESI-EM: m/z = 280 (M+H)⁺

5-(4-Difluorometoxi-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo

25



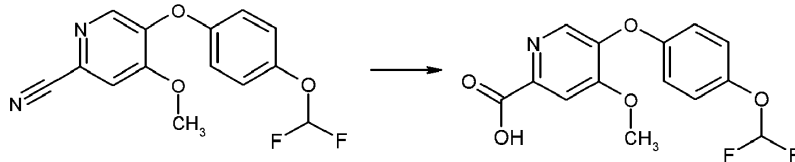
Se sintetiza el compuesto del título a partir de 5-fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo (75,0 mg, 0,49 mmol) y 4-difluorometoxi-fenol (101 mg, 0,63 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio 4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-carbonitrilo.

30

Rendimiento: 98,0 mg (68%) Tr (HPLC): 0,93 min (método 1)

Ácido 5-(4-difluorometoxi-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico

35



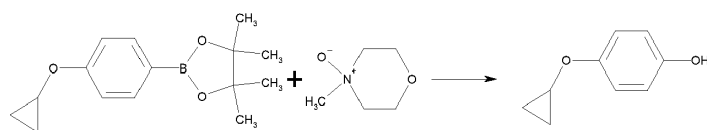
Se sintetiza el compuesto del título a partir de 5-(4-difluorometoxi-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo (98,0 mg, 0,34 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

40

Rendimiento: 94,0 mg (90%) Tr (HPLC): 0,60 min (método 1)

4-Ciclopropoxi-fenol

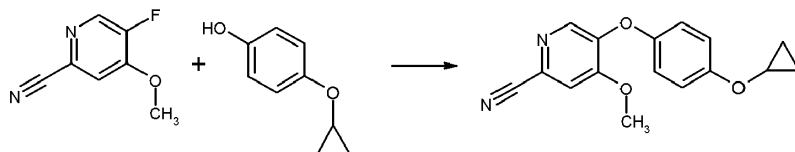
45



- 5 Se agitan 2-(4-ciclopropoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (800 mg, 3,08 mmol) y 4-óxido de 4-metil-morfolina (1,03 g, 8,83 mmol) en THF (100 ml) a 75°C durante 1,5 h y luego durante 18 h a ta. Se concentra la mezcla de reacción a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 389 mg (84%)

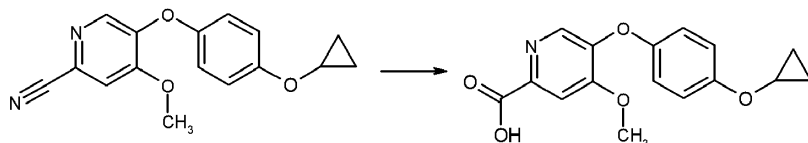
10 5-(4-Ciclopropoxi-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo



- 15 Se sintetiza el compuesto del título a partir de 5-fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo (350 mg, 2,30 mmol) y 4-ciclopropoxi-fenol (389 mg, 2,59 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio 4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-carbonitrilo.

Rendimiento: 342 mg (53%) Tr (HPLC): 1,00 min (método 1)

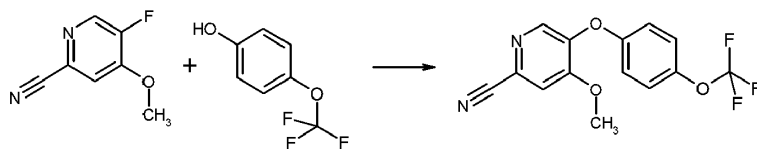
20 Ácido 5-(4-ciclopropoxi-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



- 25 Se sintetiza el compuesto del título a partir de 5-(4-ciclopropoxi-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo (100 mg, 0,35 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 622 mg (90%) Tr (HPLC): 0,63 min (método 1)

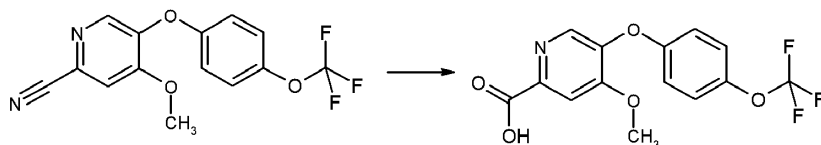
30 4-Metoxi-5-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo



- 35 Se sintetiza el compuesto del título a partir de 5-fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo (115 mg, 0,76 mmol) y 4-trifluorometoxi-fenol (162 mg, 0,91 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio 4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-carbonitrilo.

Rendimiento: 140 mg (60%)

40 Ácido 4-metoxi-5-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-piridin-2-carboxílico

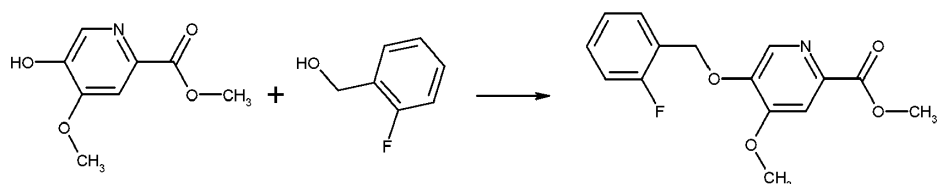


- 45 Se sintetiza el compuesto del título a partir de 4-metoxi-5-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-piridin-2-carbonitrilo (150 mg, 0,48 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(4-fluoro-fenoxi)-4-

metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 120 mg (75%)

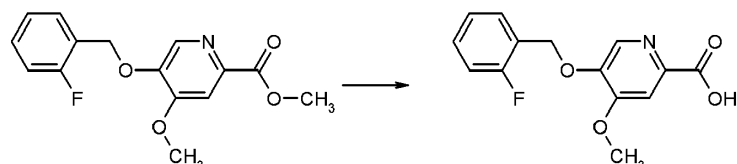
5 Éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



10 A éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,71 mmol), trifetilfosfina (372 mg, 1,42 mmol) y alcohol 2-fluorobencilico (114 μ l, 1,065 mmol) en THF (2 ml) se les añade azodicarboxilato de dietilo (646 μ l, 1,42 mmol) a 0°C. Se permite que la mezcla de reacción se caliente hasta TA y se agita durante 16 h. Se concentra la mezcla resultante a vacío y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.

15 Rendimiento: 66,0 mg (32%) Tr (HPLC): 0,77 min (método 1)

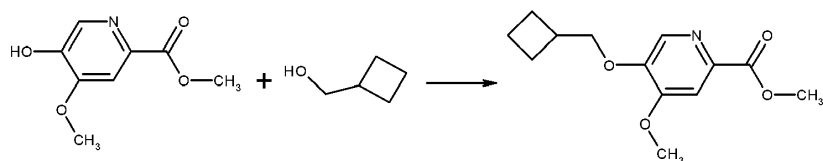
Ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



20 A éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (66,0 mg, 0,23 mmol) en THF/agua/MeOH (3 ml/1 ml/1 ml) se le añade LiOH (38,0 mg, 0,91 mmol), y se agita la mezcla de reacción a ta. Se acidifica la mezcla de reacción hasta pH 4,5 con HCl 4 N y se concentra a vacío. Se disuelve el residuo en DCM y tolueno y se concentra de nuevo a presión reducida. Se usó el producto sin purificación adicional.

25 Rendimiento: 62,0 mg (99%) Tr (HPLC): 0,48 min (método 1)

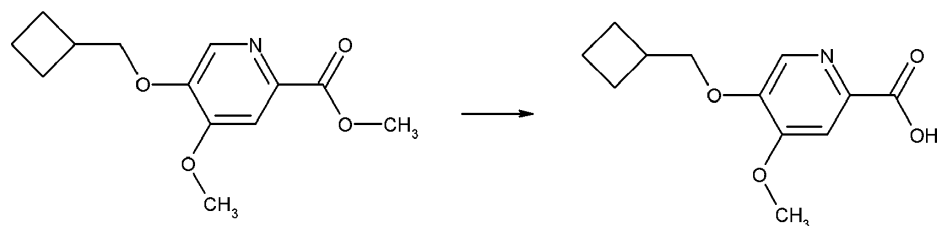
Éster metílico del ácido 5-ciclobutilmetoxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



30 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,71 mmol) y ciclobutil-metanol (91,7 mg, 1,07 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

35 Rendimiento: 132 mg (74%) Tr (HPLC): 0,80 min (método 1)

Ácido 5-ciclobutilmetoxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico

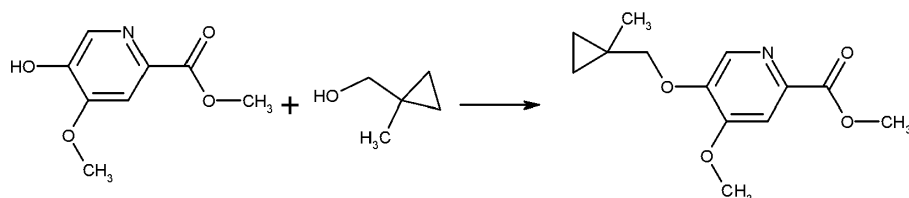


40 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-ciclobutilmetoxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (132 mg, 0,53 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio del ácido 5-(2-fluoro-

benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 124 mg (cuantitativo) Tr (HPLC): 0,53 min (método 1)

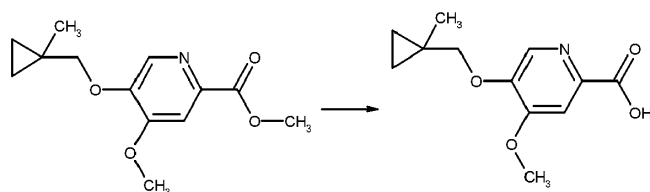
5 Éster metílico del ácido 4-metoxi-5-(1-metil-ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



10 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,71 mmol) y (1-metil-ciclopropil)-metanol (103 mg, 1,07 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 115 mg (65%) Tr (HPLC): 0,81 min (método 1)

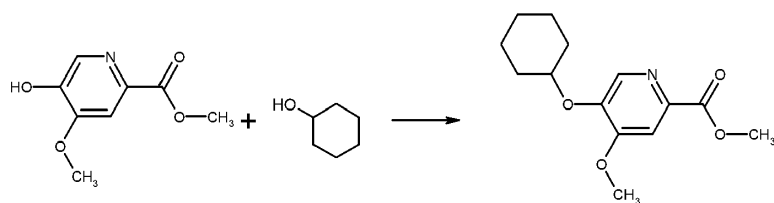
15 Ácido 4-metoxi-5-(1-metil-ciclopropilmetoxi)-piridin-2-carboxílico



20 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-ciclobutilmetoxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (115 mg, 0,46 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 108 mg (cuantitativo) Tr (HPLC): 0,52 min (método 1)

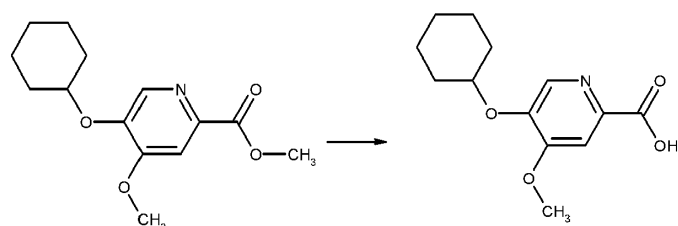
25 Éster metílico del ácido 5-ciclohexiloxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



30 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,71 mmol) y ciclohexanol (111 μ l, 1,07 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 171 mg (91%) Tr (HPLC): 0,87 min (método 1)

35 Ácido 5-ciclohexiloxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico

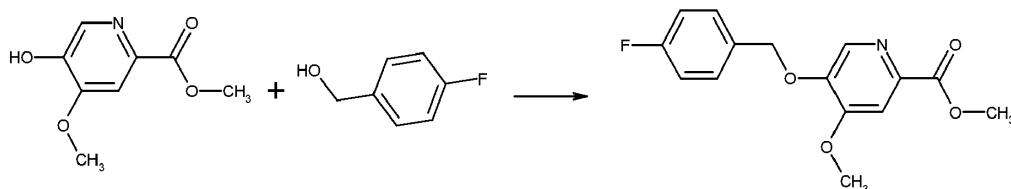


40 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-ciclohexiloxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (131 mg, 0,49 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 124 mg (cuantitativo) Tr (HPLC): 0,57 min (método 1)

Éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico

5



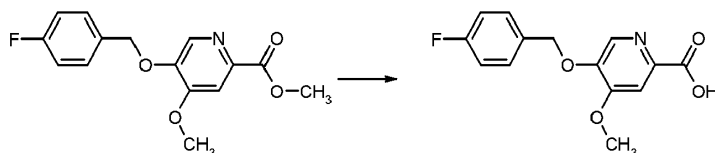
Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,71 mmol) y (4-fluoro-fenil)-metanol (115 μ l, 1,07 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluorobenciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

10

Rendimiento: 150 mg (62%) Tr (HPLC): 0,82 min (método 1)

Ácido 5-(4-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico

15



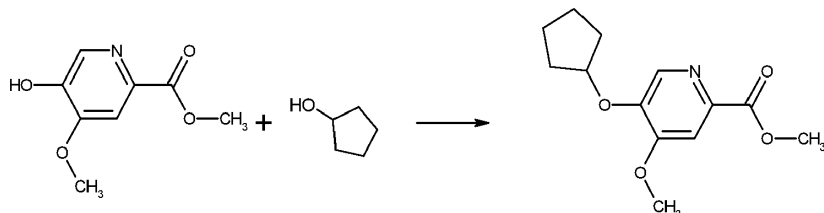
Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-(4-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (150 mg, 0,44 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

20

Rendimiento: 177 mg (cuantitativo) Tr (HPLC): 0,82 min (método 1)

Éster metílico del ácido 5-ciclopentiloxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico

25



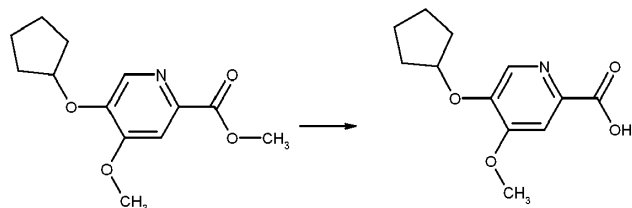
Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,71 mmol) y ciclopentanol (96,7 μ l, 1,07 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico.

30

Rendimiento: 170 mg (95%) Tr (HPLC): 0,87 min (método 1)

Ácido 5-ciclopentiloxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico

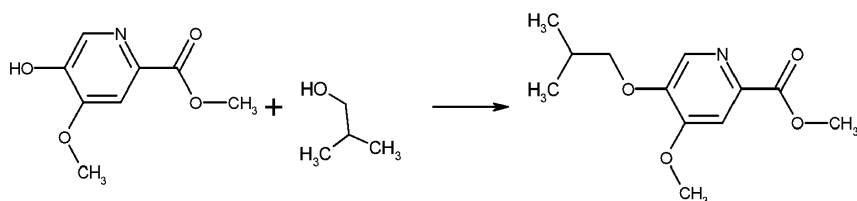
35



Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-ciclopentiloxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,52 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

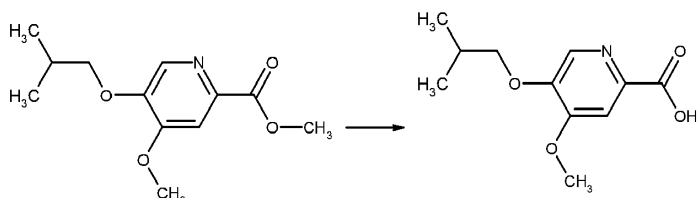
40

Rendimiento: 122 mg (99%) Tr (HPLC): 0,49 min (método 1)

Éster metílico del ácido 5-isobutoxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico

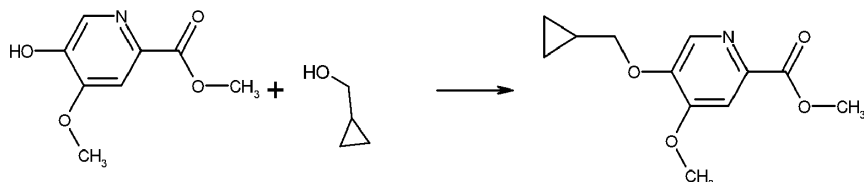
- 5 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (118 mg, 0,64 mmol) y alcohol isobutílico (71,6 mg, 0,97 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico.

- 10 Rendimiento: 141 mg (92%) Tr (HPLC): 0,78 min (método 1)

Ácido 5-isobutoxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico

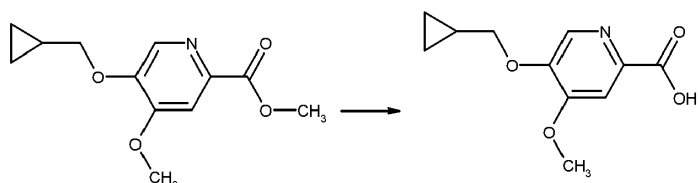
- 15 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-isobutoxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (141 mg, 0,59 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

- 20 Rendimiento: 133 mg (cuantitativo) Tr (HPLC): 0,51 min (método 1)

Éster metílico del ácido 5-ciclopropilmetoxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico

- 25 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,71 mmol) y ciclopropilmetanol (84,2 μ l, 1,07 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

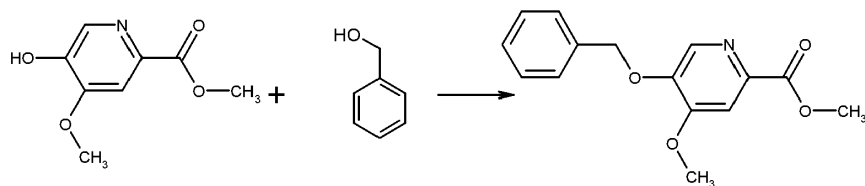
- 30 Rendimiento: 146 mg (87%) Tr (HPLC): 0,74 min (método 1)

Ácido 5-ciclopropilmetoxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico

- 35 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-ciclopropilmetoxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (325 mg, 1,37 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

- 40 Rendimiento: 358 mg (cuantitativo) ESI-EM: $m/z = 224$ (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,40 min (método 5)

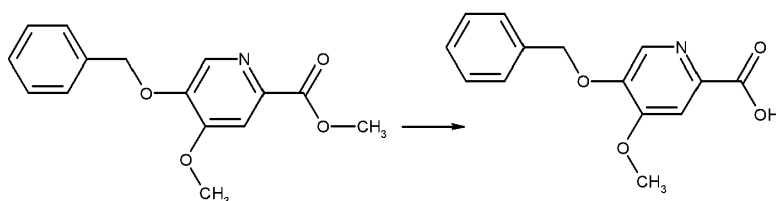
Éster metílico del ácido 5-benciloxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



- 5 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (118 mg, 0,64 mmol) y alcohol bencilico (100 μ l, 0,97 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 140 mg (80%) Tr (HPLC): 0,79 min (método 1)

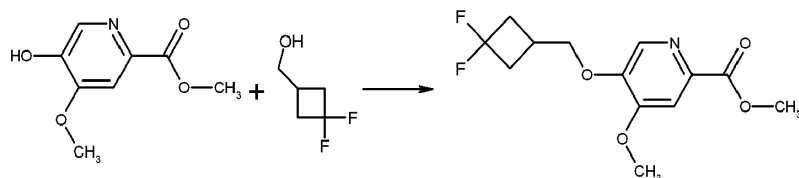
10 Ácido 5-benciloxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



- 15 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-benciloxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (140 mg, 0,51 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 358 mg (99%) Tr (HPLC): 0,54 min (método 1)

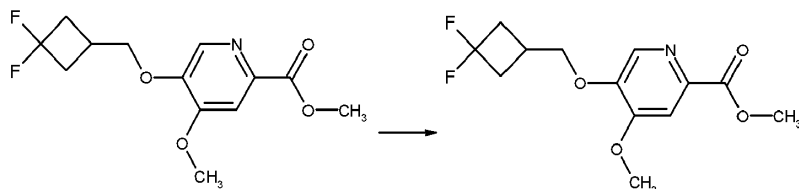
20 Éster metílico del ácido 5-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



- 25 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (118 mg, 0,64 mmol) y (3,3-difluoro-ciclobutil)-metanol (150 mg, 0,82 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluorobenciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 111 mg (47%) ESI-EM: m/z = 288 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 1,20 min (método 5)

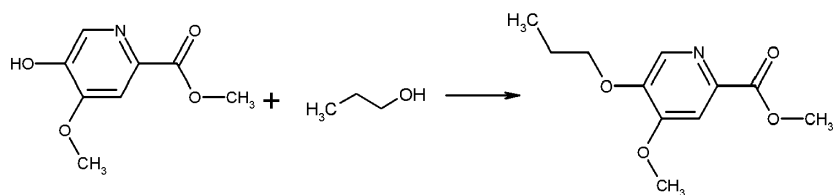
30 Ácido 5-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



- 35 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-(3,3-difluoro-ciclobutilmetoxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico (110 mg, 0,38 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 73,4 mg (70%) ESI-EM: m/z = 274 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,56 min (método 5)

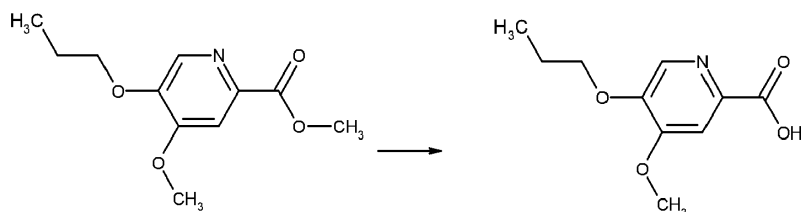
40 Éster metílico del ácido 4-metoxi-5-propoxi-piridin-2-carboxílico



5 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,71 mmol) y 1-propanol (80,0 μ l, 1,07 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 114 mg (71%) Tr (HPLC): 0,69 min (método 1)

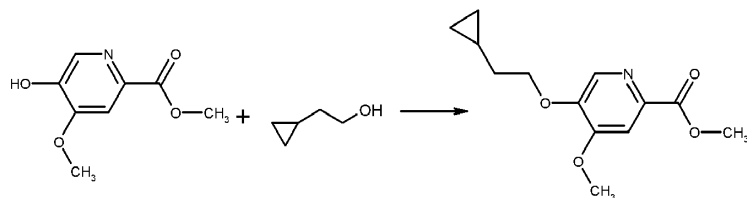
10 Ácido 4-metoxi-5-propoxi-piridin-2-carboxílico



15 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 4-metoxi-5-propoxi-piridin-2-carboxílico (114 mg, 0,51 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 106 mg (99%) Tr (HPLC): 0,41 min (método 1)

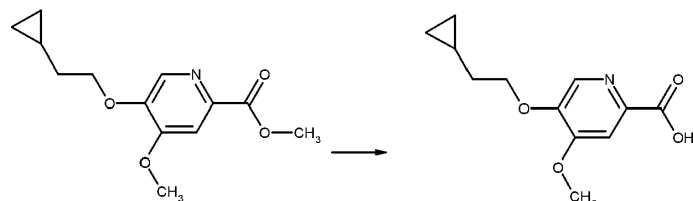
20 Éster metílico del ácido 5-(2-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



25 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,71 mmol) y 2-ciclopropiletanol (91,7 mg, 1,07 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 130 mg (73%) Tr (HPLC): 0,82 min (método 1)

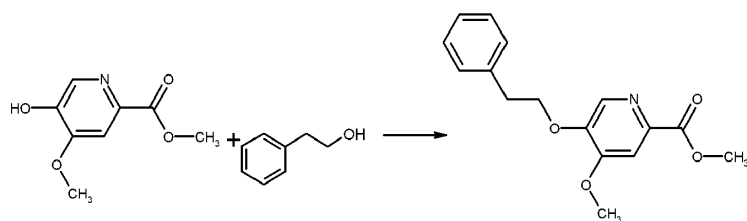
30 Ácido 5-(2-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



35 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-(2-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,52 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 122 mg (99%) Tr (HPLC): 0,53 min (método 1)

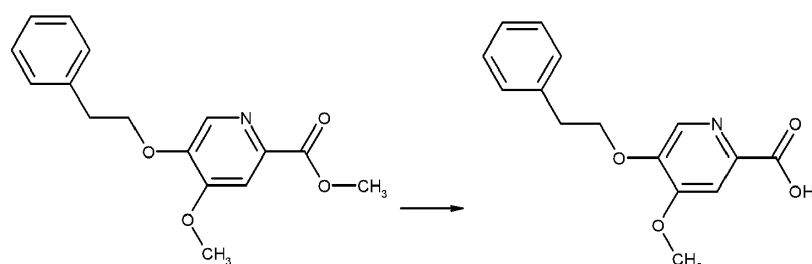
40 Éster metílico del ácido 4-metoxi-5-feniloxi-piridin-2-carboxílico



5 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,71 mmol) y 2-feniletanol (128 μ l, 1,07 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 177 mg (87%) Tr (HPLC): 0,90 min (método 1)

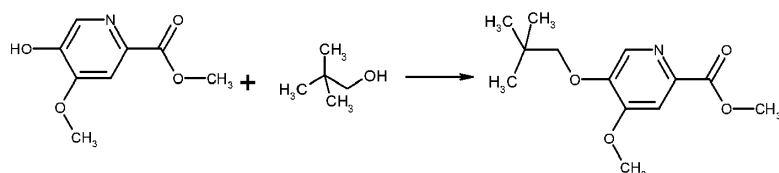
10 Ácido 4-metoxi-5-feniloxi-piridin-2-carboxílico



15 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 4-metoxi-5-feniloxi-piridin-2-carboxílico (177 mg, 0,62 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 168 mg (cuantitativo) Tr (HPLC): 0,63 min (método 1)

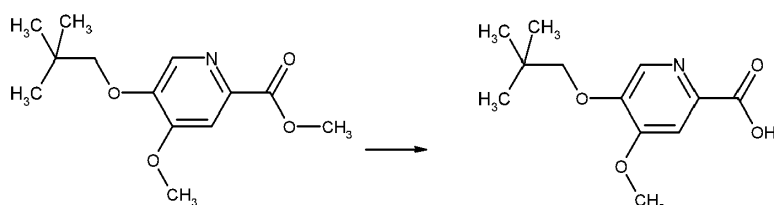
20 Éster metílico del ácido 5-(2,2-dimetil-propoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



25 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,71 mmol) y 2,2-dimetil-propan-1-ol (93,8 mg, 1,07 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluorobenciloxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 160 mg (89%) Tr (HPLC): 0,92 min (método 1)

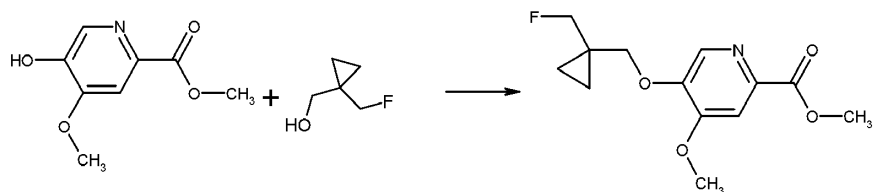
30 Ácido 5-(2,2-dimetil-propoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



35 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-(2,2-dimetil-propoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (160 mg, 0,63 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 150 mg (99%) Tr (HPLC): 0,61 min (método 1)

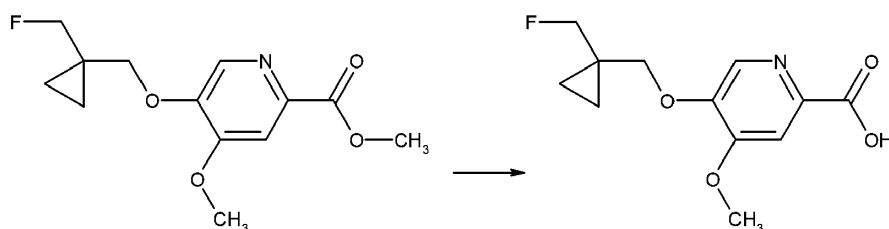
Éster metílico del ácido 5-(1-fluorometil-ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



- 5 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (118 mg, 0,64 mmol) y (1-fluorometil-ciclopropil)-metanol (101 mg, 0,97 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluorobenciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 159 mg (92%) Tr (HPLC): 0,69 min (método 1)

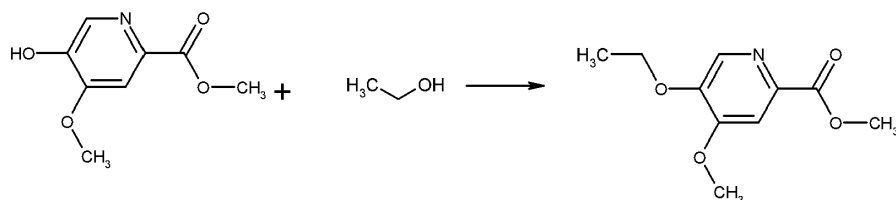
10 Ácido 5-(1-fluorometil-ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



- 15 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-(1-fluorometil-ciclopropilmetoxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico (159 mg, 0,59 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 150 mg (cuantitativo) Tr (HPLC): 0,43 min (método 1)

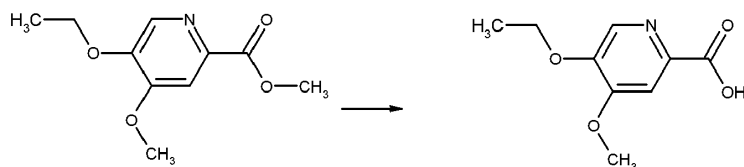
20 Éster metílico del ácido 5-etoxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



- 25 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,71 mmol) y etanol (62,1 μ l, 1,07 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 151 mg (100%) Tr (HPLC): 0,92 min (método 1)

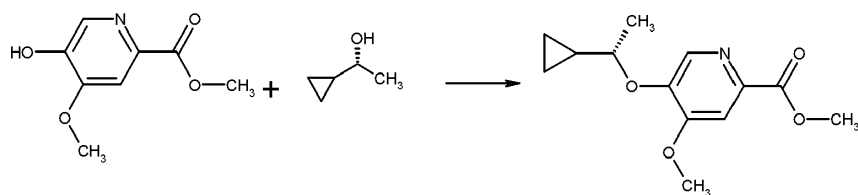
30 Ácido 5-etoxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



- 35 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-etoxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (151 mg, 0,71 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 140 mg (99%) Tr (HPLC): 0,83 min (método 1)

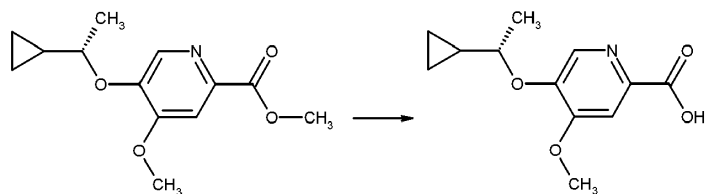
40 Éster metílico del ácido 5-((S)-1-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



5 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (118 mg, 0,64 mmol) y (*R*)-1-ciclopropil-etanol (83,2 mg, 0,97 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluorobenciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 102 mg (63%)

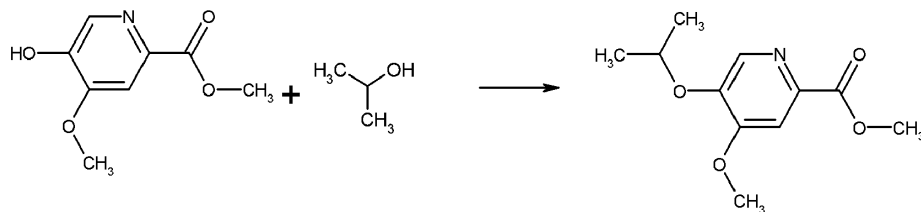
10 Ácido 5-((*S*)-1-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



15 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-((*S*)-1-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (102 mg, 0,41 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 96,0 mg (100%) Tr (HPLC): 0,51 min (método 1)

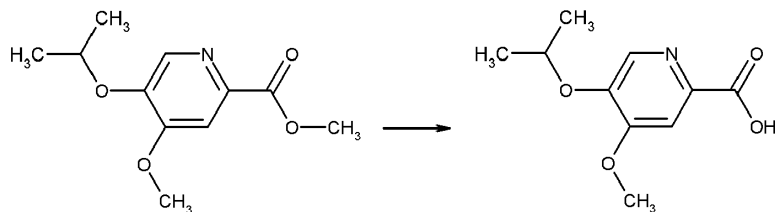
20 Éster metílico del ácido 5-isopropoxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



25 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (130 mg, 0,71 mmol) y propan-2-ol (81,5 μ l, 0,97 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 154 mg (96%) Tr (HPLC): 0,62 min (método 1)

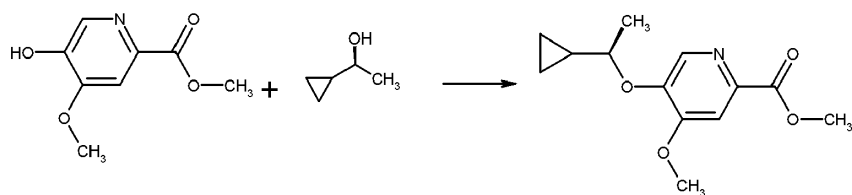
30 Ácido 5-isopropoxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



35 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-isopropoxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (154 mg, 0,68 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 144 mg (cuantitativo)

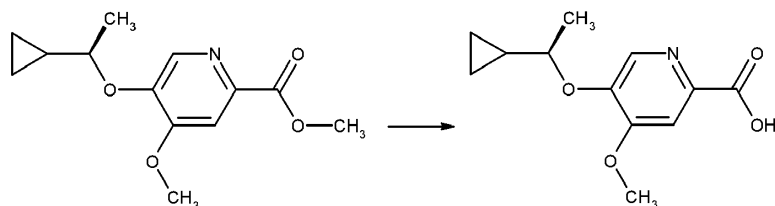
40 Éster metílico del ácido 5-((*R*)-1-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



5 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-hidroxi-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (118 mg, 0,64 mmol) y (S)-1-ciclopropil-etanol (83,2 mg, 0,97 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluorobenciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 101 mg (63%)

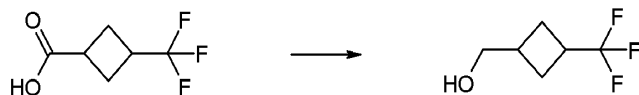
10 Ácido 5-((R)-1-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico



15 Se sintetiza el compuesto del título a partir de éster metílico del ácido 5-((R)-1-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico (101 mg, 0,40 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio ácido 5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 94,0 mg (99%) Tr (HPLC): 0,51 min (método 1)

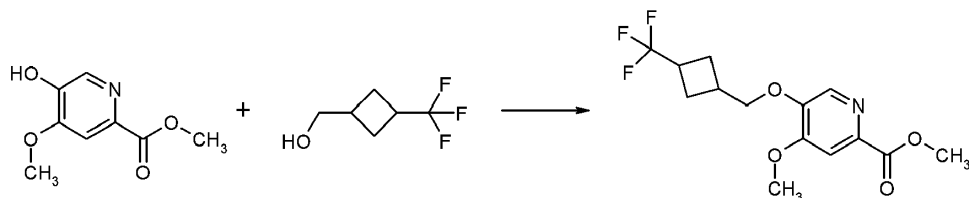
20 3-(Trifluorometil)ciclobutil]metanol



25 A ácido 3-(trifluorometil)ciclobutano-1-carboxílico (50 mg, 0,29 mmol) en THF (2 ml) se le añade CDI (57 mg, 0,36 mmol) y se agita a TA durante 2 h. Se añade borohidruro de sodio (12 mg, 0,31 mmol) en agua (0,5 ml) y se agita la mezcla de reacción a TA durante 30 min. Se acidifica la mezcla de reacción con HCl 1 M y se extrae con DCM. Se separan las fases orgánicas combinadas y se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran.

Rendimiento: 45 mg (cuantitativo)

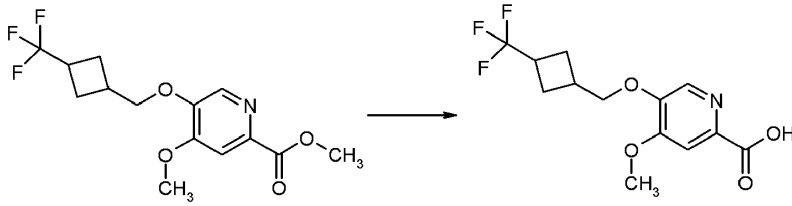
30 4-Metoxi-5-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]piridin-2-carboxilato de metilo



35 Se sintetiza el compuesto del título a partir de 5-hidroxi-4-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo (53 mg, 0,29 mmol) y [3-(trifluorometil)ciclobutil]metanol (45 mg, 0,29 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio éster metílico del ácido 5-(2-fluorobenciloxi)-4-metoxi-piridin-2-carboxílico.

Rendimiento: 90 mg (97%)

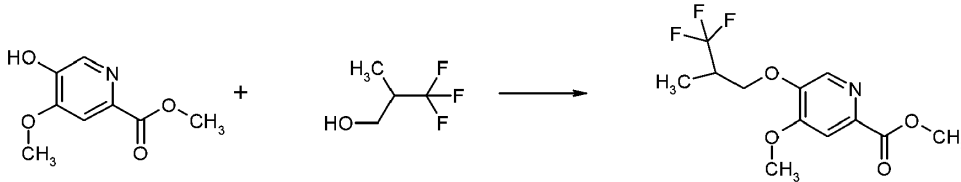
40 Ácido 4-metoxi-5-[[3-(trifluorometil)ciclobutil]metoxi]piridin-2-carboxílico



Se añade disolución acuosa de NaOH 4 M (0,55 ml, 2,2 mmol) a 4-metoxi-5-[[3-(trifluorometil)-ciclobutil]metoxi]piridin-2-carboxilato de metilo (350 mg, 1,10 mmol) en 5 ml de metanol. Se agita la mezcla de reacción durante la noche a TA. Se añade disolución acuosa de HCl 4 M (0,5 ml) y se agita la mezcla de reacción durante 30 min. Se evapora la mezcla de reacción a presión reducida. Se añade DMF al residuo y se purifica el compuesto deseado mediante HPLC.

Rendimiento: 150 mg (45%)

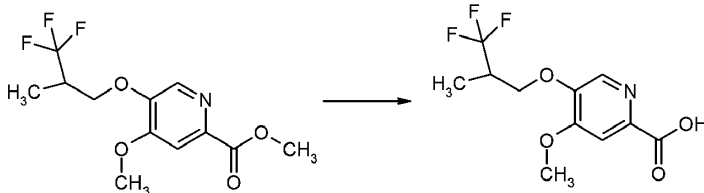
4-Metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)piridin-2-carboxilato de metilo



A 5-hidroxi-4-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,55 mmol) en THF se le añaden 3,3,3-trifluoro-2-metilpropan-1-ol (105 mg, 0,82 mmol) y trifetilfosfina (286 mg, 1,10 mmol) y seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (221 mg, 1,10 mmol). Se agita la mezcla de reacción a TA durante 3 h, se evapora la mezcla de reacción a presión reducida y se purifica el residuo mediante HPLC. Se combinan las fracciones que contienen producto y se liofilizan.

Rendimiento: 160 mg (cuantitativo)

Ácido 4-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)piridin-2-carboxílico



Se añade disolución acuosa de NaOH 4 M (0,52 ml, 2,08 mmol) a 4-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)piridin-2-carboxilato de metilo (160 mg, 0,55 mmol) en metanol. Se agita la mezcla de reacción durante 2 h a TA. Se neutraliza la mezcla de reacción con disolución acuosa de HCl 4 M y se evapora a presión reducida. Se usa el residuo sin purificación adicional.

Rendimiento: 150 mg (98%)

Procedimiento general:

En la tabla 3A se resumen los procedimientos para preparar los compuestos de la invención 1-75. En la tabla 3B se resumen los análisis de los compuestos de la invención 1-75.

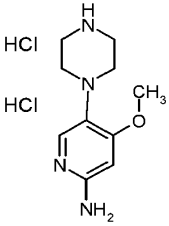
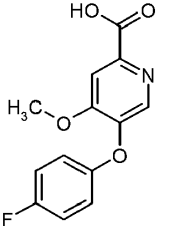
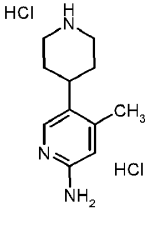
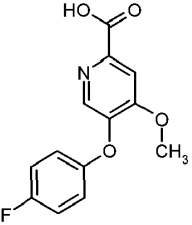
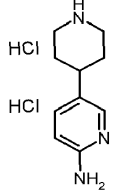
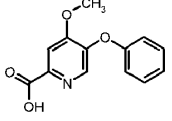
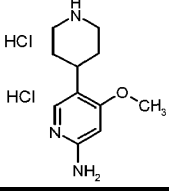
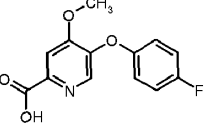
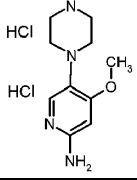
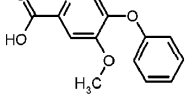
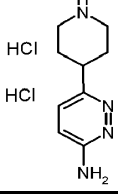
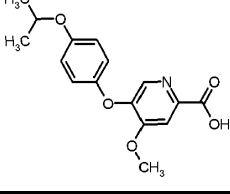
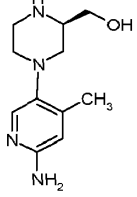
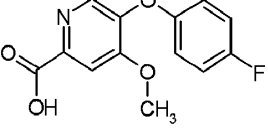
I: A ácido carboxílico (1 eq.) en DMA se le añade HATU (1,2 eq.) y se agita. Se añaden amina (1 eq.) y DIPEA (4,0 eq.) y se agitan durante 18 h a ta. Purificación mediante cromatografía en columna RP (ACN/agua, condiciones ácidas o básicas) o mediante cromatografía en gel de sílice.

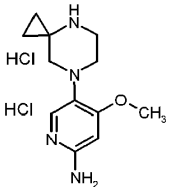
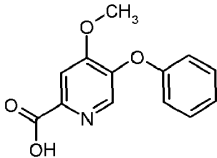
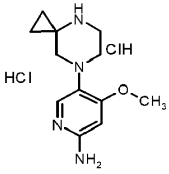
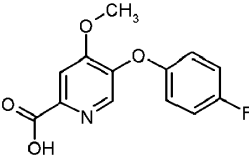
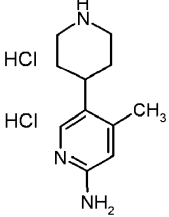
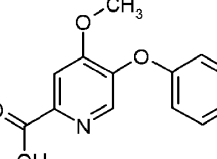
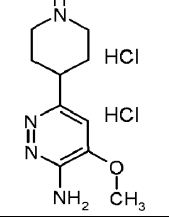
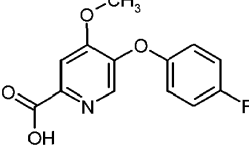
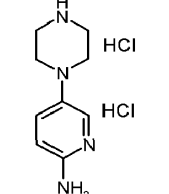
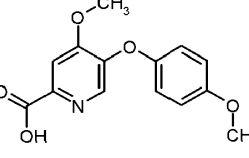
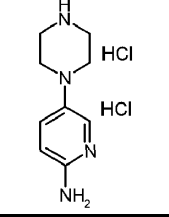
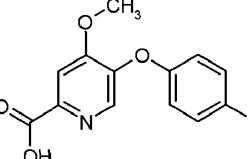
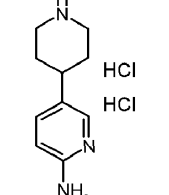
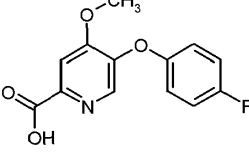
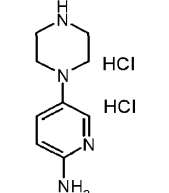
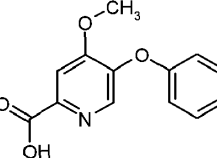
II: Se agitan ácido carboxílico (1 eq.) y CDI (1,5 eq.) en DMA durante 30 min a ta. Se añaden amina (1 eq.) y DIPEA (2,0 eq.) y se agitan durante 3 h a ta. Purificación mediante cromatografía en columna RP (ACN/agua, condiciones ácidas o básicas) o mediante cromatografía en gel de sílice.

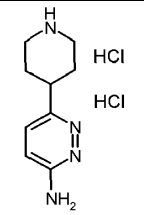
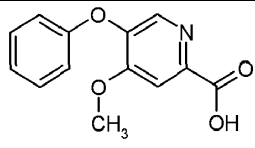
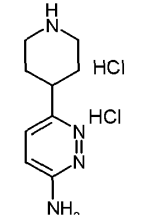
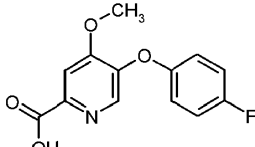
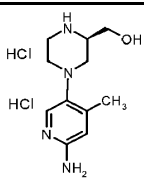
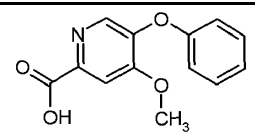
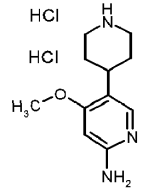
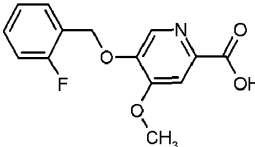
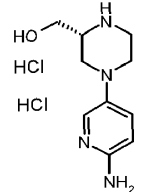
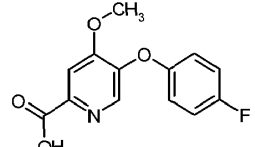
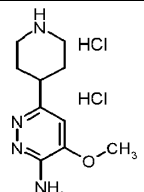
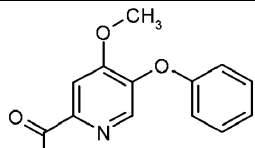
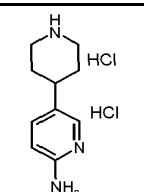
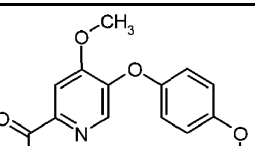
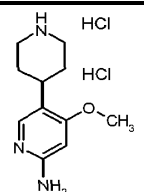
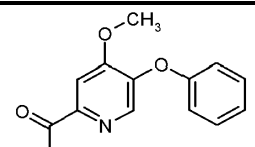
III: Se agitan amina (1,0 eq.), ácido carboxílico (0,9 eq.), TBTU (1,0 eq.) y DIPEA (4,0 eq.) en NMP durante 18 h a ta. Se purifica la mezcla de reacción filtrada mediante cromatografía en columna RP (ACN/agua, condiciones ácidas o

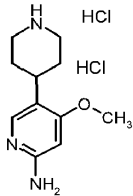
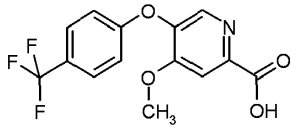
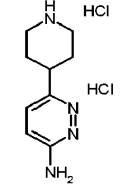
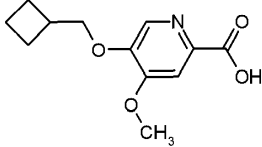
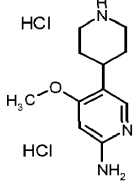
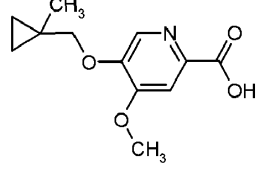
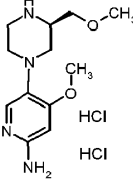
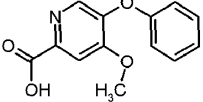
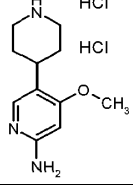
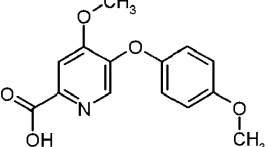
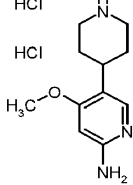
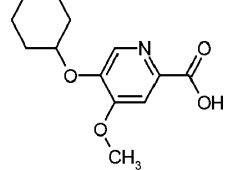
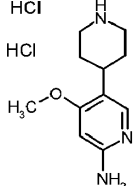
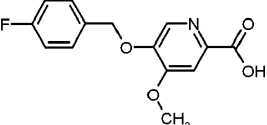
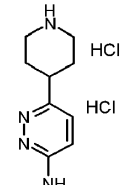
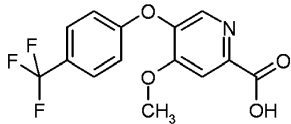
básicas) o mediante cromatografía en gel de sílice.

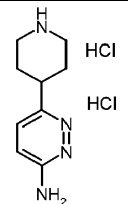
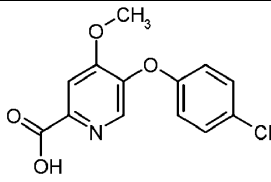
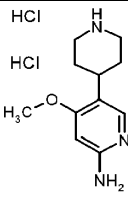
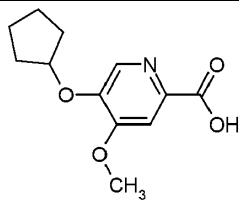
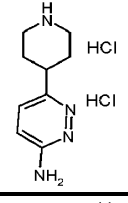
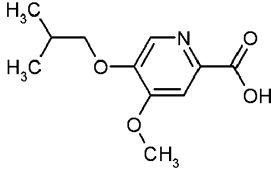
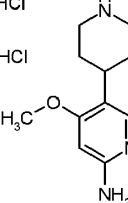
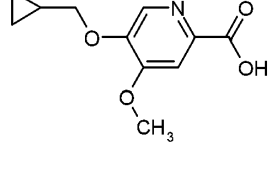
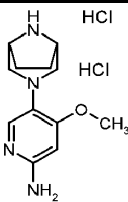
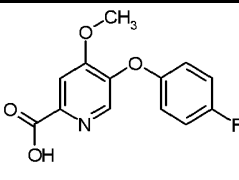
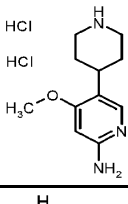
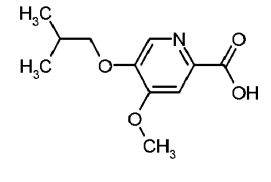
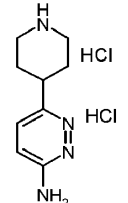
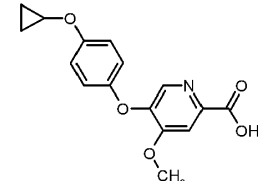
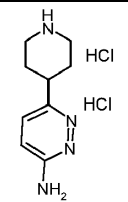
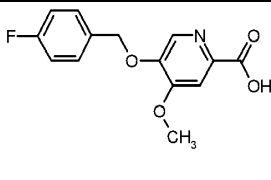
Tabla 3A. Procedimientos generales para preparar los compuestos de la invención 1-75.

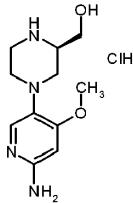
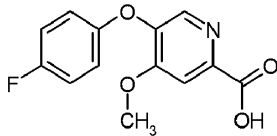
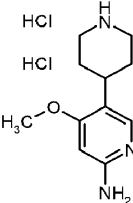
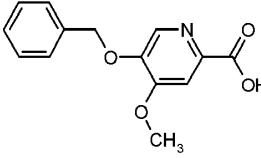
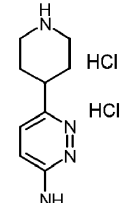
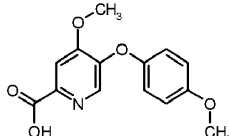
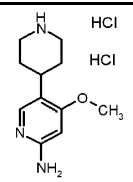
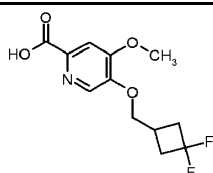
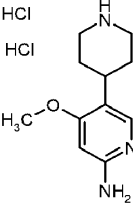
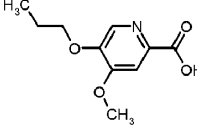
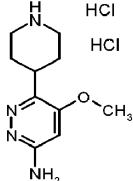
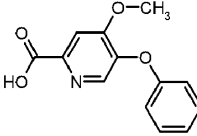
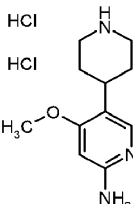
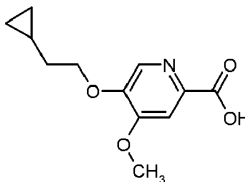
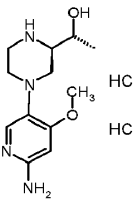
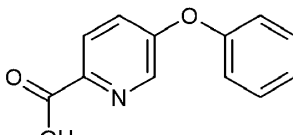
N.º de comp.	Producto intermedio de amina	Producto intermedio de ácido carboxílico	Proc. gen.	% de rendimiento
1			I	72
2			II	82
3			III	15
4			III	13
5			I	80
6			III	49
7			I	69

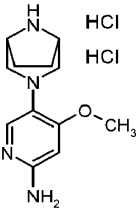
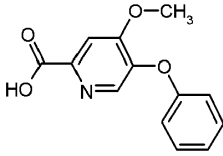
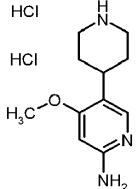
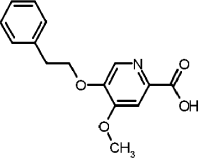
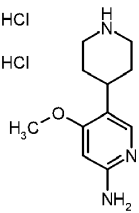
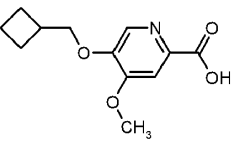
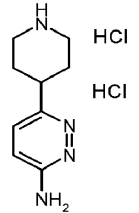
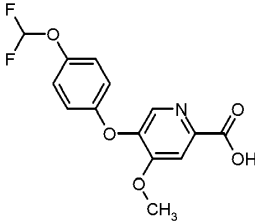
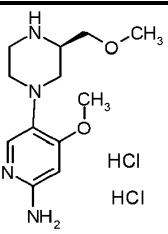
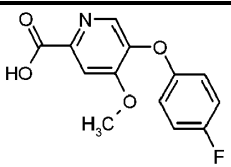
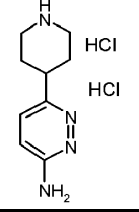
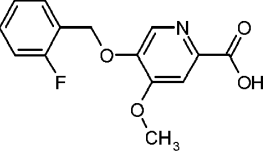
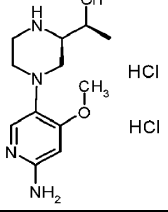
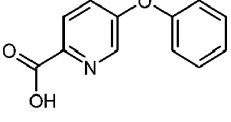
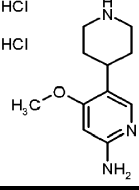
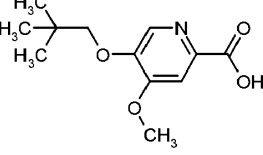
8			I	33
9			I	11
10			II	82
11			III	72
12			III	63
13			III	74
14			III	72
15			III	11

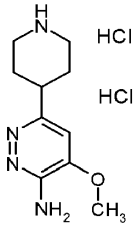
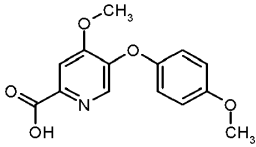
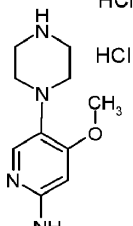
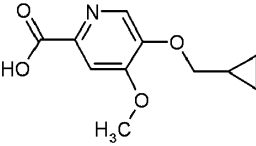
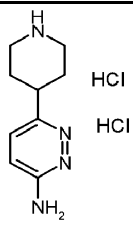
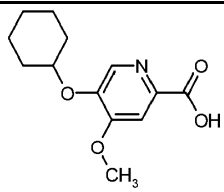
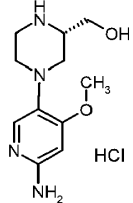
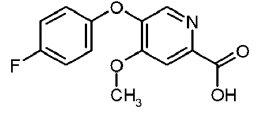
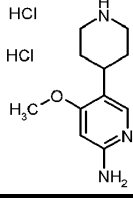
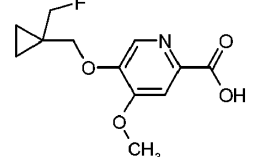
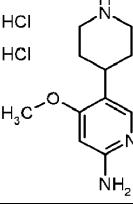
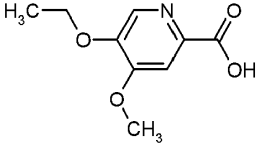
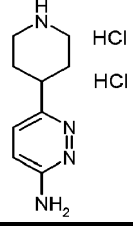
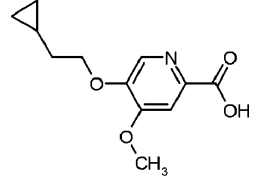
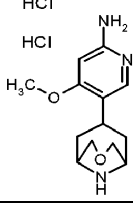
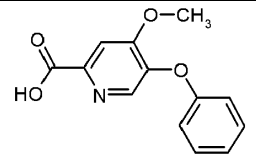
16			II	52
17			III	74
18			I	69
19			III	75
20			III	24
21			II	6,9
22			III	67
23			III	44

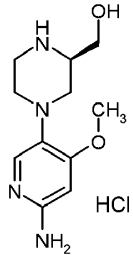
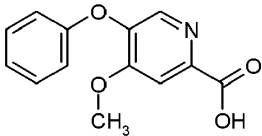
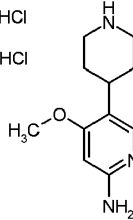
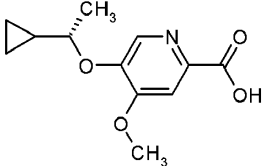
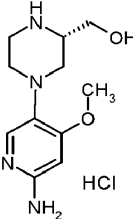
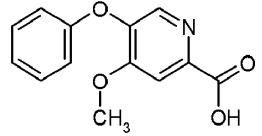
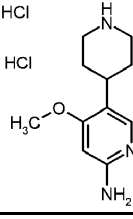
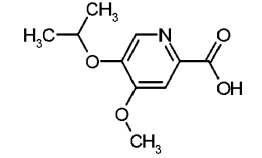
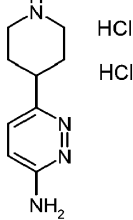
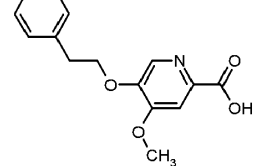
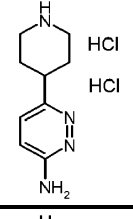
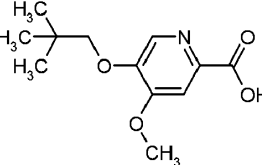
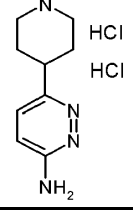
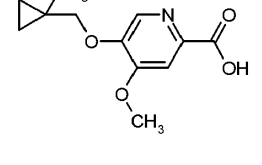
24			II	41
25			III	44
26			III	58
27			I	58
28			III	76
29			III	39
30			III	24
31			II	56

32	 <chem>Nc1nc2c(ncn2)ccc1.NC1CCNCC1.Cl</chem>	 <chem>COc1cc(C(=O)O)nc(Oc2ccc(Cl)cc2)c1</chem>	III	30
33	 <chem>Nc1nc2c(ncn2)cc(OC)c1.NC1CCNCC1.Cl</chem>	 <chem>COc1cc(C(=O)O)nc(Oc2ccccc2)c1</chem>	III	42
34	 <chem>Nc1nc2c(ncn2)ccc1.NC1CCNCC1.Cl</chem>	 <chem>COc1cc(C(=O)O)nc(Oc2c(C)cc(C)C2)c1</chem>	III	53
35	 <chem>Nc1nc2c(ncn2)cc(OC)c1.NC1CCNCC1.Cl</chem>	 <chem>COc1cc(C(=O)O)nc(Oc2CC2)c1</chem>	III	37
36	 <chem>Nc1nc2c(ncn2)cc(OC)c1.NC1CCNCC1.Cl</chem>	 <chem>COc1cc(C(=O)O)nc(Oc2ccc(F)cc2)c1</chem>	I	31
37	 <chem>Nc1nc2c(ncn2)cc(OC)c1.NC1CCNCC1.Cl</chem>	 <chem>COc1cc(C(=O)O)nc(Oc2c(C)cc(C)C2)c1</chem>	III	51
38	 <chem>Nc1nc2c(ncn2)ccc1.NC1CCNCC1.Cl</chem>	 <chem>COc1cc(C(=O)O)nc(Oc2ccc(Oc3ccccc3)cc2)c1</chem>	III	13
39	 <chem>Nc1nc2c(ncn2)ccc1.NC1CCNCC1.Cl</chem>	 <chem>COc1cc(C(=O)O)nc(Oc2ccc(F)cc2)c1</chem>	III	29

40			I	42
41			III	49
42			III	61
43			I	50
44			III	60
45			II	61
46			III	48
47			I	51

48	 <p>HCl HCl</p>		I	36
49	 <p>HCl HCl H₃C-O</p>		III	66
50	 <p>HCl HCl H₃C-O</p>		III	54
51	 <p>HCl HCl</p>		III	39
52	 <p>HCl HCl H₃C-O CH₃</p>		I	64
53	 <p>HCl HCl</p>		III	67
54	 <p>HCl HCl H₃C-O OH</p>		I	56
55	 <p>HCl HCl H₃C-O</p>		III	42

56	 HCl HCl		III	76
57	 HCl HCl		I	26
58	 HCl HCl		III	19
59	 HCl		I	29
60	 HCl HCl		III	37
61	 HCl HCl		III	34
62	 HCl HCl		III	60
63	 HCl HCl		I	62

64			I	17
65			III	47
66			I	27
67			III	38
68			III	60
69			III	35
70			III	57

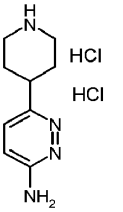
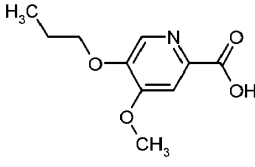
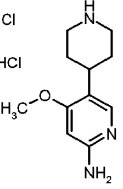
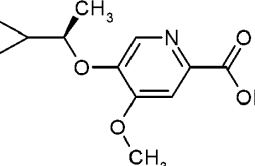
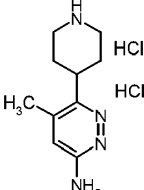
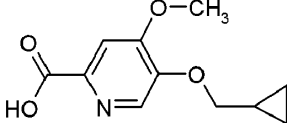
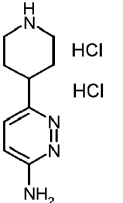
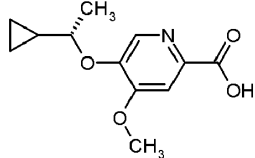
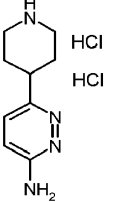
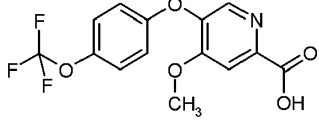
71			III	62
72			III	38
73			I	17
74			III	43
75			I	20

Tabla 3B. Datos analíticos para los compuestos de la invención 1-75.

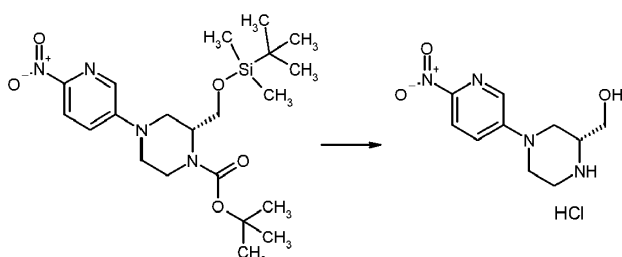
N.º de comp.	ESI-EM m/z, M+H ⁺	T _r en HPLC (min)	Método de HPLC	N.º de comp.	ESI-EM m/z, M+H ⁺	T _r en HPLC (min)	Método de HPLC
1	454	0.47	1	34	386	0.73	3
2	437	1.07	5	35	413	0.71	3
3	405	0.83	1	36	480	0.94	5
4	453	0.86	1	37	415	0.79	3
5	436	0.44	1	38	462	0.80	1
6	464	0.80	3	39	438	0.78	3
7	468	0.44	1	40	484	0.68	3
8	462	1.02	5	41	449	0.81	3
9	480	1.08	5	42	436	0.76	1
10	419	1.02	5	43	463	0.73	5
11	454	0.79	1	44	401	0.73	3
12	436	0.78	1	45	436	1.36	2
13	424	0.80	1	46	427	0.80	3
14	423	0.87	1	47	450	0.46	1
15	406	0.79	1	48	462	0.89	5
16	406	1.52	6	49	463	0.85	3
17	424	1.38	2	50	427	0.81	3
18	450	0.43	1	51	472	0.77	1
19	467	0.90	3	52	498	0.51	1
20	454	0.77	1	53	438	0.77	3
21	436	0.78	1	54	450	0.49	1
22	435	0.83	1	55	429	0.87	3
23	435	0.83	1	56	466	0.77	1
24	503	1.93	6	57	414	0.70	3
25	398	0.75	3	58	412	0.76	1
26	427	0.80	3	59	484	0.70	3
27	480	0.50	1	60	445	0.74	3
28	465	1.02	1	61	387	0.65	3
29	441	0.86	3	62	398	0.74	3
30	467	0.91	3	63	477	0.73	5
31	474	1.91	6	64	466	0.67	3
32	440	0.83	1	65	427	0.78	3
33	427	0.80	3	66	466	0.68	1

N.º de comp.	ESI-EM m/z, M+H ⁺	T _r en HPLC (min)	Método de HPLC
67	401	0.69	3
68	434	0.79	3
69	400	0.81	3
70	398	0.75	3
71	372	0.66	3

N.º de comp.	ESI-EM m/z, M+H ⁺	T _r en HPLC (min)	Método de HPLC
72	427	0.77	3
73	398	1.24	2
74	398	0.71	3
75	490	2.60	

Síntesis de productos intermedios nitrogenados

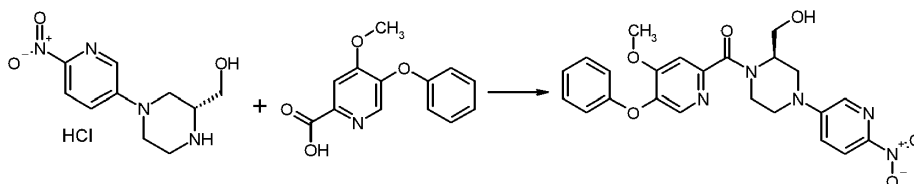
5 Clorhidrato de [(R)-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-2-il]-metanol



- 10 Se agita éster *terc*-butílico del ácido (*R*)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico (1,73 g, 3,82 mmol) en DCM (10 ml) y HCl 4 M (9,55 ml, 38,2 mmol) a TA durante 2 h. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida.

Rendimiento: 950 mg (91%)

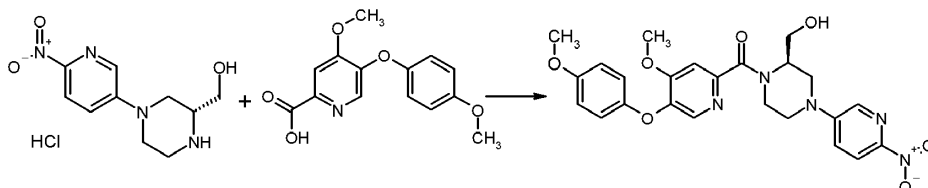
15 [(R)-2-Hidroximetil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-il-(4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il)-metanona



- 20 Se agitan clorhidrato de [(*R*)-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-2-il]-metanol (60,0 mg, 0,21 mmol) y ácido 4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-carboxílico (42,8 mg, 0,18 mmol) en NMP (500 μ l) con TBTU (70,1 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (151 μ l, 0,87 mmol) durante 18 h a ta. Se purifica el residuo de reacción mediante cromatografía en columna RP (ACN/agua/NH₄HCO₃). Se purifica el residuo de nuevo mediante cromatografía en columna de fase normal (MeOH/DCM) para dar el compuesto del título.

25 Rendimiento: 95 mg (93%)

[(R)-2-Hidroximetil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-[4-metoxi-5-(4-metoxi-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona



- 30 Se sintetiza el compuesto del título a partir de clorhidrato de [(*R*)-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-2-il]-metanol (60,0 mg, 0,22 mmol) y ácido 4-metoxi-5-(4-metoxi-fenoxi)-piridin-2-carboxílico (48,1 mg, 0,18 mmol) según el procedimiento descrito para la síntesis del producto intermedio [(*R*)-2-hidroximetil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-[4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il]-metanona.

35

Rendimiento: 102 mg (cuantitativo) ESI-EM: m/z = 496 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,78 min (método 1)

Procedimiento:

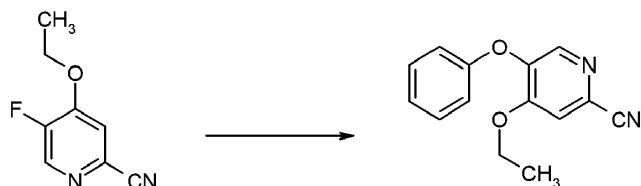
- 5 **IV:** Se agita producto intermedio nitrogenado (1 eq.) y Pd/C (10%) en MeOH durante 20 h a TA bajo una atmósfera de hidrógeno. Se concentra la mezcla de reacción a vacío y se purga con argón. Se filtra el residuo a través de Celite® y se lava con MeOH. Se concentra el filtrado a presión reducida y se purifica el producto en bruto mediante cromatografía en columna RP (ACN/agua, condiciones básicas o ácidas).
- 10 Tabla 4. Procedimientos para preparar los compuestos de la invención 76 y 77.

N.º de comp.	Producto intermedio nitrogenado	Proc. gen.	% de rendimiento	ESI-EM m/z M+H ⁺	Tr en HPLC (min)	Método de HPLC
76		IV	47	436	0,75	1
77		IV	36	466	0,74	1

- 15 Los compuestos de la invención 78-82 se preparan generalmente haciendo reaccionar un producto intermedio de ácido carboxílico con un producto intermedio de amina en condiciones similares a las descritas para el procedimiento general (I) en la tabla 3A. En la tabla 5B se resumen los análisis de los compuestos de la invención 78-82.

Síntesis de productos intermedios

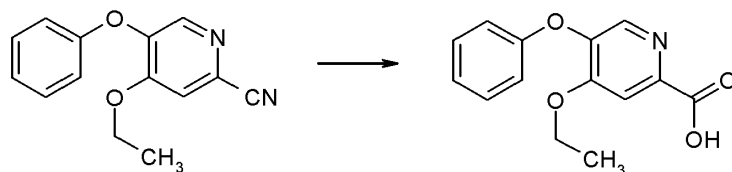
20 4-Etoxi-5-fenoxipicolinonitrilo



- 25 A una disolución de 5-fluoro-4-isopropoxipicolinonitrilo (500 mg, 3,01 mmol) en DMF (10 ml) agitada a TA bajo una atmósfera de N₂ se le añaden fenol (339,85 mg, 3,61 mmol) y K₂CO₃ (1,25 g, 9,03 mmol), se calienta la mezcla resultante hasta 100°C durante 3 h. Luego se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml), se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

- 30 Rendimiento: 530 mg (73%) m/z = 241 (M+H)⁺.

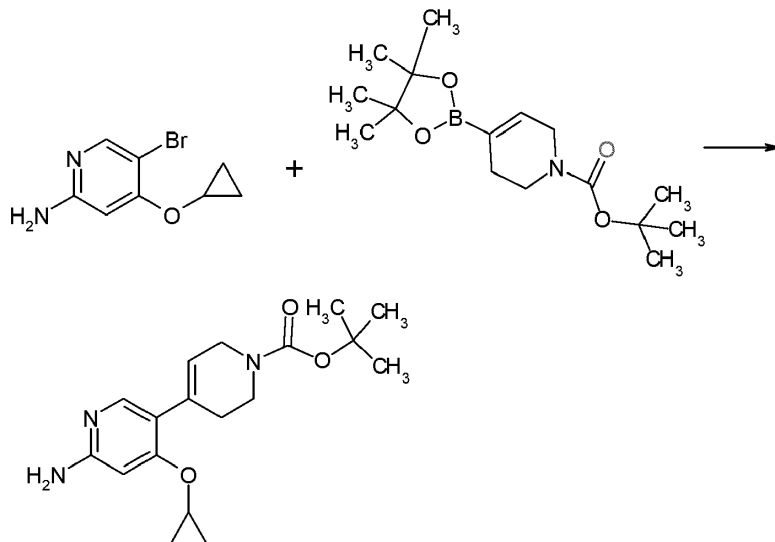
Ácido 4-etoxi-5-fenoxipicolínico



- 35 Se agita una mezcla de 4-etoxi-5-fenoxipicolinonitrilo (530 mg, 2,21 mmol) en disolución de hidróxido de sodio 2 N (10 ml) a 100°C durante la noche. Luego se acidifica la mezcla de reacción mediante HCl 1 N para ajustar a pH = 4 y se extrae con DCM (20 ml x 2). Se separan las fases orgánicas combinadas y se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran para dar el producto deseado que puede usarse sin purificación adicional.

Rendimiento: 420 mg (73%) $m/z = 260 (M+H)^+$

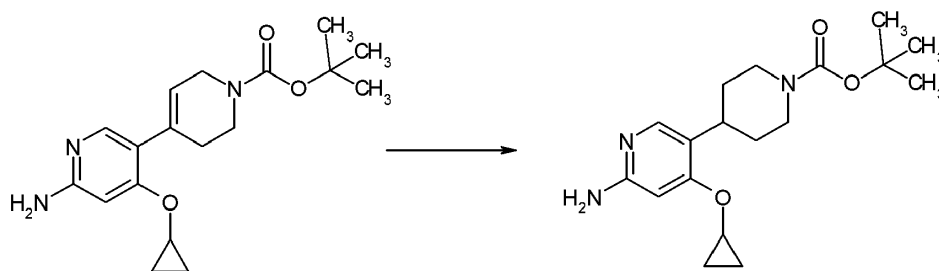
5 6-Amino-4-ciclopropoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'-bipiridin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo



10 A una mezcla agitada de 5-bromo-4-ciclopropoxipiridin-2-amina (2,1 g, 9,17 mmol), éster *tert*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (4,25 g, 13,75 mmol) y Cs_2CO_3 (9,0 g, 27,50 mmol) en dioxano (60 ml) y agua (12 ml) a ta bajo una atmósfera de nitrógeno se le añade $Pd(dppf)Cl_2$ (200 mg, 0,27 mmol). Se agita la mezcla resultante a 90°C durante 4 h. Luego se vierte la mezcla de reacción en agua helada y se extrae con DCM (50 ml x 3). Se lavan las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado.

15 Rendimiento: 3 g (98%) $m/z = 332 (M+H)^+$.

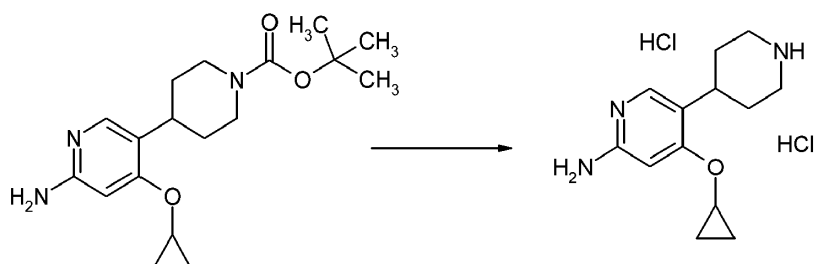
4-(6-Amino-4-ciclopropoxipiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



20 A una disolución de 6-amino-4-ciclopropoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'-bipiridin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (3 g, 9,05 mmol) en EtOH (40 ml) se le añade $Pd(OH)_2/C$ (2 g). Se agita la mezcla de reacción resultante a 25°C bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Se retira el catalizador por filtración a través de Celite®, y se evapora el filtrado hasta sequedad a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado.

25 Rendimiento: 1,8 g (60%) $m/z = 334 (M+H)^+$.

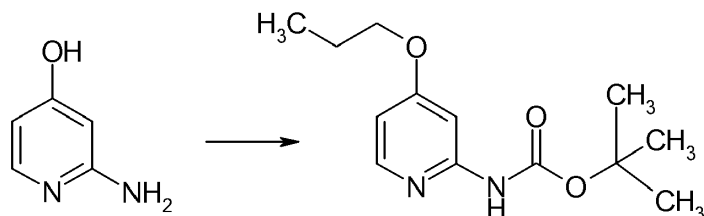
30 Diclorhidrato de 4-ciclopropoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-amina



Se disuelve 4-(6-amino-4-ciclopropoxipiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,6 g, 4,8 mmol) en una disolución de HCl (g) en EtOH (10 ml). Se agita la mezcla de reacción a TA durante 2 h. Después de completarse la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida. Luego se tritura el producto en bruto con Et₂O para dar el producto deseado que puede usarse sin purificación adicional.

Rendimiento: 1 g (90%) m/z = 234 (M+H)⁺.

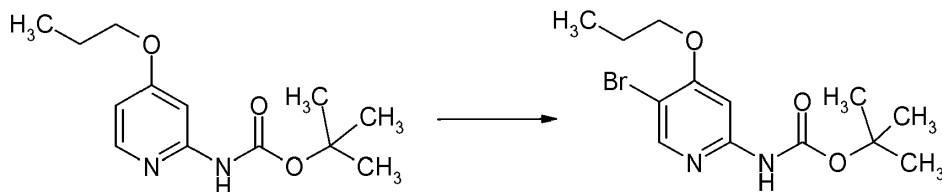
10 (4-Propoxipiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo



A una disolución agitada de 2-aminopiridin-4-ol (1,25 g, 11,4 mmol) en N,N-dimetilacetamida (15 ml) se le añaden carbonato de cesio (7,42 g, 22,8 mmol), bromuro de propilo (1,24 ml, 13,6 mmol) y yoduro de cesio (2,95 g, 11,4 mmol). Se agita la mezcla resultante a 100°C durante 1 día. Se añade dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,74 g, 12,6 mmol) a la mezcla de reacción y se agita a 100°C durante 16 h. Se diluye la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se extrae con EtOAc (50 ml). Se separan las fases y se concentra la fase orgánica. Se purifica la mezcla en bruto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

Rendimiento: 787 mg (27%) m/z = 253 (M+H)⁺.

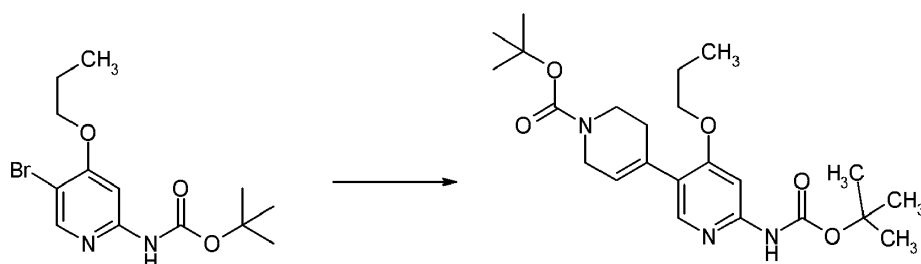
20 (5-Bromo-4-propoxipiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo



A una disolución agitada de (4-propoxipiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,79 g, 3,11 mmol) en ácido acético (5 ml) se le añade bromo (0,40 g, 2,49 mmol, en 1 ml de ácido acético) gota a gota a 0°C. Después de 0,5 h, se añade una cantidad adicional de ácido acético (8 ml) y se permite que la mezcla de reacción se caliente hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, se concentra la mezcla y se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado.

Rendimiento: 255 mg (31%) m/z = 331 (M+H)⁺.

35 6-[[*Terc*-butoxi]carbonil]amino]-4-propoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'-bipiridin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo

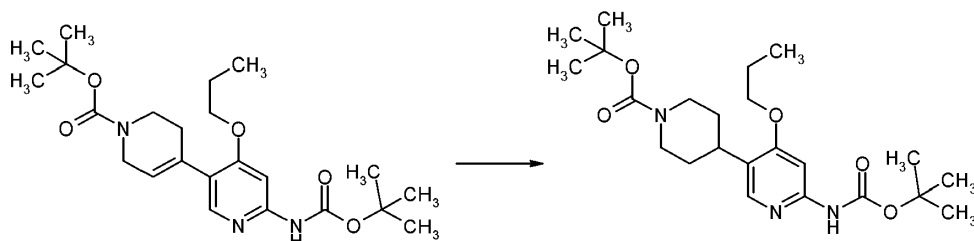


5 A una disolución de (5-bromo-4-propoxipiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (254 mg, 0,77 mmol) en dioxano (4 ml) se le añaden éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (596 mg, 1,93 mmol), carbonato de sodio (disolución acuosa 2 M, 0,77 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (56 mg, 0,077 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 100°C durante 24 h. Se diluye la mezcla de reacción con EtOAc (10 ml) y se filtra a través de un lecho de agente de filtración SuperCell. Se concentra el filtrado y se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el producto deseado.

10

Rendimiento: 333 mg (cuantitativo) $m/z = 434 (M+H)^+$.

4-(6-((*Terc*-butoxicarbonil)amino)-4-propoxipiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



15

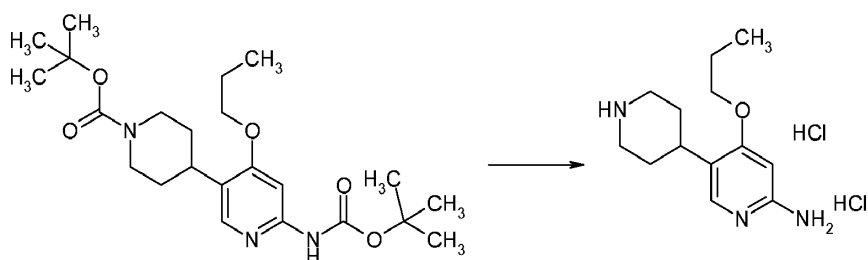
20 A 6-[[(*terc*-butoxi)carbonil]amino]-4-propoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'-bipiridin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (333 mg, 0,77 mmol) en EtOH (18 ml) y EtOAc (3 ml) se le añade hidróxido de paladio sobre carbono (20% húmedo, 27 mg). Se agita la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno (43 psi) durante 3 días y se filtra a través de agente de filtración SuperCell. Se concentra el filtrado a presión reducida para proporcionar el producto deseado.

20

Rendimiento: 330 mg (98%) $m/z = 436 (M+H)^+$.

Diclorhidrato de 5-(piperidin-4-il)-4-propoxipiridin-2-amina

25



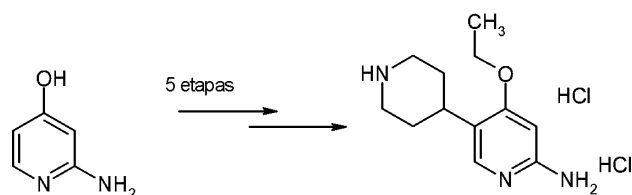
30 A 4-(6-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-propoxipiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (330 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añade una disolución de HCl en dioxano (2,00 ml, 4 M, 8,0 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 16 h y se concentra. Se tritura el residuo con DCM y se seca a vacío para proporcionar el producto deseado.

30

Rendimiento: 233 mg cuantitativo.

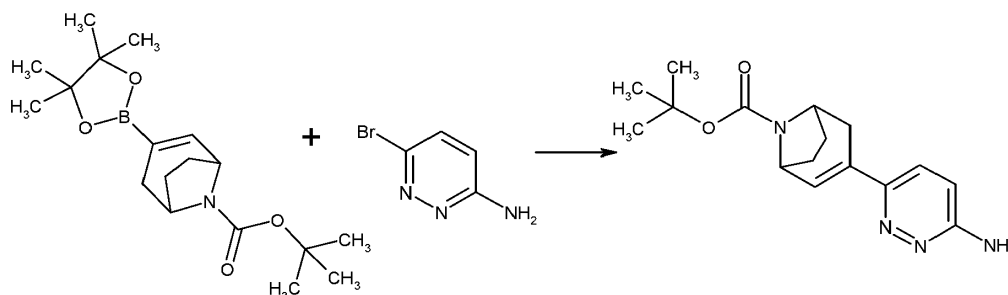
Diclorhidrato de 4-etoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-amina

35



Puede sintetizarse diclorhidrato de 4-etoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-amina de manera análoga al protocolo para la síntesis de diclorhidrato de 5-(piperidin-4-il)-4-propoxipiridin-2-amina. La alquilación de 2-aminopiridin-4-ol con bromuro de etilo y la posterior protección con Boc conduce a la formación de N-(4-etoxipiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo. La bromación de N-(4-etoxipiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo conduce a la síntesis de (5-bromo-4-etoxipiridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo. La posterior reacción con éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico conduce a la formación de 6-(((*terc*-butoxi)carbonil)amino)-4-etoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'-bipiridin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. En la siguiente etapa, se obtiene 4-(6-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-etoxipiridin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo a través de hidrogenación. La escisión del grupo protector Boc conduce a la síntesis de diclorhidrato de 4-etoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-amina.

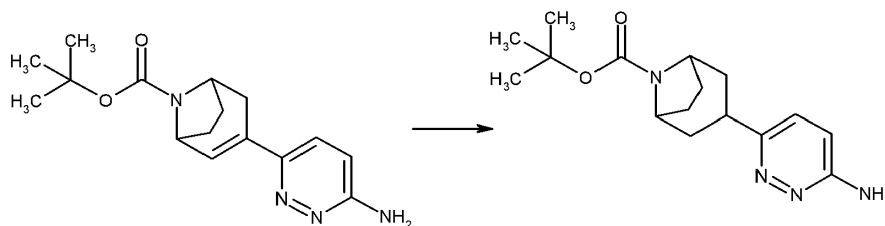
3-(6-Aminopiridazin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo



A 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo (1,93 g, 5,75 mmol) y 6-bromopiridazin-3-amina (1,00 g, 5,75 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se le añaden disolución ac. de Na_2CO_3 2 M (11,5 ml, 23,0 mmol) y catalizador Xphos de 2ª generación (136 mg, 0,17 mmol). Se desgasifica la mezcla de reacción con argón y se agita a 100°C durante 2 h. Se evaporan todas las sustancias volátiles a presión reducida. Se purifica el material en bruto mediante cromatografía de fase normal para obtener el compuesto del título.

Rendimiento: 0,80 g (46%) ESI-EM: $m/z = 303$ (M+H)⁺

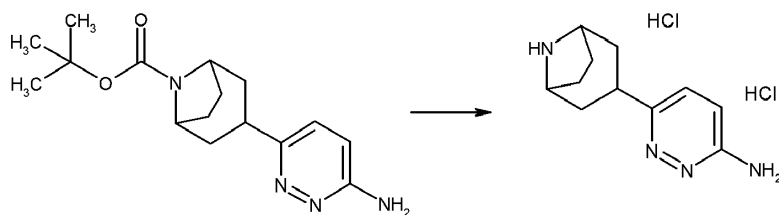
3-(6-Aminopiridazin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo



A 3-(6-aminopiridazin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo (0,80 g, 2,65 mmol) en MeOH (30 ml) se le añade Pd/C (250 mg) bajo nitrógeno. Se desgasifica la mezcla de reacción y se hidrogena a una atmósfera de hidrógeno de 3 bar a TA durante la noche. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra a presión reducida.

Rendimiento: 800 mg (cuantitativo) ESI-EM: $m/z = 305$ (M+H)⁺

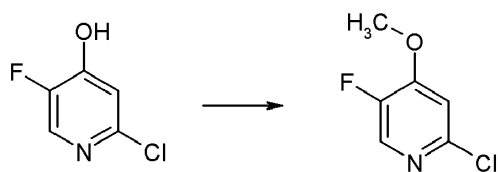
Diclorhidrato de 6-{8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il}piridazin-3-amina



5 A 3-(6-aminopiridazin-3-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 2,63 mmol) en un volumen apropiado de DCM se le añade HCl 4 M en 1,4 dioxano y se agita a TA hasta que se completa la reacción. Se evaporan todas las sustancias volátiles a presión reducida.

Rendimiento: 700 mg (96%) ESI-EM: $m/z = 205 (M+H)^+$

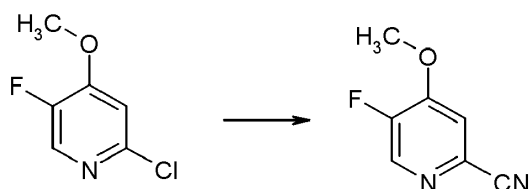
10 2-Cloro-5-fluoro-4-metoxipiridina



15 A 2-cloro-5-fluoropiridin-4-ol (1 g, 7,05 mmol) y K_2CO_3 (1,27 g, 9,16 mmol) en DMF (10 ml) se les añade yodometano (1,15 g, 8,13 mmol) a temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción resultante a TA durante 2 h. Se diluye la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se extrae con EtOAc (30 ml x 2). Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado.

20 Rendimiento: 1 g (91%) $m/z = 162 (M+H)^+$

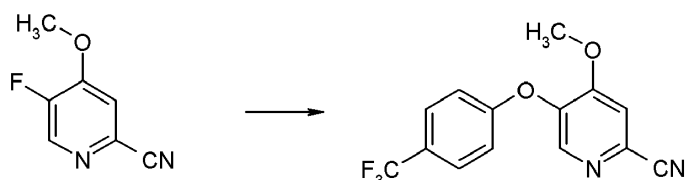
25 5-Fluoro-4-metoxipicolonitrilo



30 A 2-cloro-5-fluoro-4-metoxipiridina (1,0 g, 6,2 mmol), cianuro de zinc (800 mg, 6,8 mmol) y dppf (34 mg, 0,62 mmol) en DMF (10 ml) agitados a TA bajo nitrógeno atmósfera, se les añade $Pd_2(dba)_3$ (56 mg, 0,62 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 150°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. Luego se diluye la mezcla de reacción con agua (30 ml) y se extrae con EtOAc (30 ml x 2). Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado.

Rendimiento: 700 mg (74 %) $m/z = 153 (M+H)^+$.

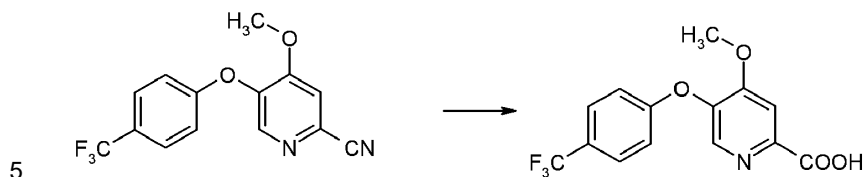
35 4-Metoxi-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)picolinonitrilo



40 A 5-fluoro-4-metoxipicolonitrilo (700 mg, 4,6 mmol) en DMF (10 ml) se le añaden 4-(trifluorometil)fenol (746 mg, 4,6 mmol) y K_2CO_3 (636 mg, 4,6 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 100°C durante 16 h. Se diluye la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se extrae con EtOAc (20 ml x 2). Se combinan las fases orgánicas combinadas, se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado.

Rendimiento: 1 g (80 %) $m/z = 295$ (M+H)⁺.

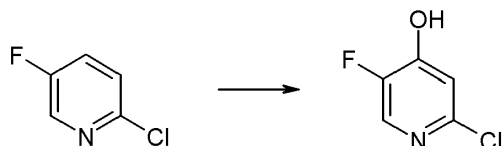
Ácido 4-metoxi-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)picolínico



10 A una disolución de NaOH (1,6 g, 40 mmol) en agua (20 ml) se le añade 4-metoxi-5-(4-(trifluorometil)fenoxi)picolinonitrilo (700 mg, 2,4 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 100°C durante la noche. Se acidifica la mezcla de reacción mediante HCl 6 M para ajustar a pH = 2, se extrae con EtOAc (30 ml x 2). Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida para dar el producto en bruto que puede usarse directamente sin purificación adicional.

Rendimiento: 700 mg (94%) $m/z = 314$ (M+H)⁺.

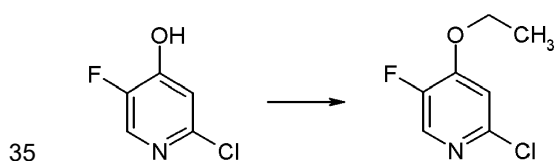
15 2-Cloro-5-fluoropiridin-4-ol



20 Bajo una atmósfera de nitrógeno a -78°C, a una disolución agitada de 2-cloro-5-fluoropiridina (5,0 g, 38 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), se le añade diisopropilamido de litio (24,7 ml, 49,4 mmol, 2 M en tetrahidrofurano) gota a gota a lo largo de 30 min. Se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 2 h. Después de eso, se añade una disolución de borato de trimetilo (7,9 g, 76,03 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota a lo largo de 20 min. Después de la adición, se agita la mezcla de reacción a TA durante otras 2 h. Se enfría la mezcla de reacción hasta 0°C y se añade ácido acético (6,5 ml). Se agita la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min. Se añade peróxido de hidrógeno (11,5 ml, disolución al 30%) gota a gota a 0°C. Se agita la mezcla de reacción a TA durante la noche. Se extingue la mezcla de reacción con Na₂S₂O₄ acuoso saturado. Se añade HCl 5 N a la mezcla de reacción. Después de la extracción con EtOAc (50 ml x 3), se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado.

30 Rendimiento: 3,8 g (68%). $m/z = 149$ (M+H)⁺.

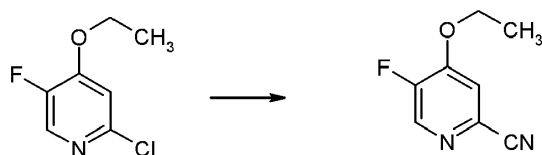
2-Cloro-4-etoxi-5-fluoropiridina



40 A 2-cloro-5-fluoropiridin-4-ol (2, 3,0 g, 20,33 mmol) y carbonato de plata(I) (8,4 g, 30,50 mmol) en DMF (50 ml) se les añade yodoetano (9,51 g, 61,00 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado.

Rendimiento: 3,0 g (84%) $m/z = 177$ (M+H)⁺.

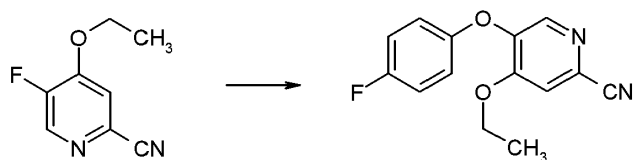
45 4-Etoxi-5-fluoropicolinonitrilo



A 2-cloro-4-etoxi-5-fluoropiridina (300 mg, 1,71 mmol) en DMF (10 ml) se le añaden dicianozinc (141 mg, 1,2 mmol), zinc (22,3 mg, 0,34 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (50 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agita la mezcla de reacción a 150°C durante 3 h. Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml), se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado.

Rendimiento: 220 mg (78%) CL-EM: m/z 167 [M+H]⁺.

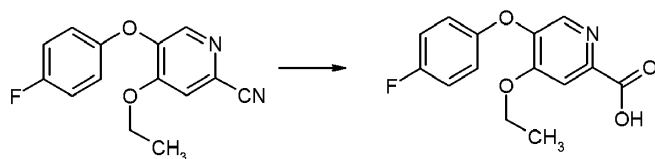
4-Etoxi-5-(4-fluorofenoxi)picolinonitrilo



A 4-fluorofenol (202 mg, 1,81 mmol) y K₂CO₃ (249 mg, 1,81 mmol) en DMF (5 ml) se les añade 4-etoxi-5-fluoropicolinonitrilo (200 mg, 1,2 mmol) en una porción. Se agita la mezcla de reacción a 100°C durante 3 h. Después de enfriar, se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo (20 ml), se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado.

Rendimiento: 220 mg (71%) m/z = 259 (M+H)⁺.

Ácido 4-etoxi-5-(4-fluorofenoxi)picolínico



Se agita una mezcla de 4-etoxi-5-(4-fluorofenoxi)picolinonitrilo (500 mg, 1,94 mmol) en una disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 N (10 ml) a 100°C durante la noche. Después de enfriar, se acidifica la mezcla de reacción mediante HCl acuoso 1 N para ajustar a pH = 4 y se extrae con DCM (20 ml x 2). Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida para dar el producto deseado en bruto.

Rendimiento: 490 mg (91%) m/z = 278 (M+H)⁺.

Tabla 5A. Procedimientos para preparar los compuestos de la invención 78-82.

N.º de comp.	Producto intermedio de amina	Producto intermedio de ácido carboxílico	Proc. gen.	% de rendimiento
78			I	32
79			I	33
80			I	20

81			I	21
82			I	15

Tabla 5B. Datos analíticos para los compuestos de la invención 78-82.

N.º de comp.	ESI-EM m/z, M+H ⁺	Tr en HPLC (min)
78	420	0,79
79	461	0,84
80	463	0,84
81	438	0,80
82	465	0,82

5 Procedimientos generales:

En la tabla 6A se resume el procedimiento para preparar el compuesto de la invención 83. En la tabla 6B se resume el análisis del compuesto de la invención 83.

10 V: A ácido carboxílico (1,0 eq.) (producto intermedio 2 en la siguiente tabla 6A) en DMF se le añaden DIPEA (3,0 eq.) y HATU (1,0 eq.) y se agita la mezcla de reacción durante 30 min a ta. Se añade amina (1,0 eq) (producto intermedio 1 en la siguiente tabla 6A) y se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se purifica la mezcla de reacción filtrada mediante cromatografía en columna RP (ACN/agua + TFA o condiciones básicas).

15 Tabla 6A. Procedimientos generales para preparar el compuesto de la invención 83.

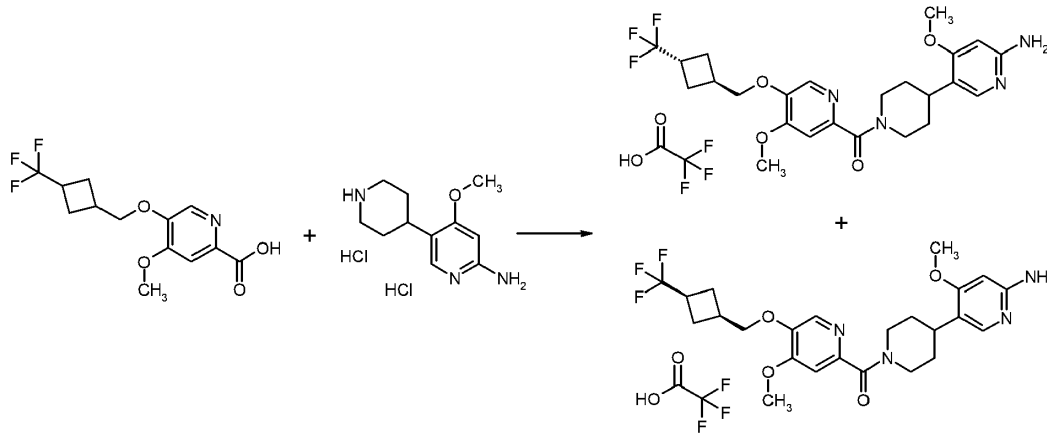
N.º de comp.	Amina (producto intermedio 1)	Ácido carboxílico (producto intermedio 2)	Proc. gen.	% de rendimiento
83			V	31

Tabla 6B. Datos analíticos para el compuesto de la invención 83.

N.º de comp.	ESI-EM m/z, M+H ⁺	Tr en HPLC (min)
83	474	0,87 (método 7)

20 Compuestos 84 y 85:

25 Sal de TFA de 4-metoxi-5-[1-(4-metoxi-5-[3-(trifluorometil)-ciclobutil]metoxi)-piridin-2-carbonil]piperidin-4-il]piridin-2-amina

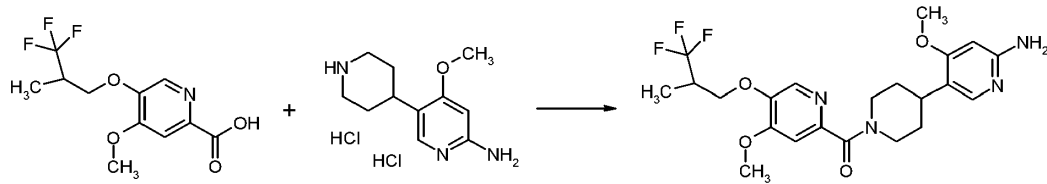


Se agitan ácido 4-metoxi-5-(3-trifluorometil-ciclobutilmetoxi)-piridin-2-carboxílico (40 mg, 0,13 mmol), DIPEA (113 μ l, 0,66 mmol), HATU (54 mg, 0,144 mmol) y diclorhidrato de 4-metoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-amina (37 mg, 0,13 mmol) en DMF (2 ml) durante la noche a ta. Se purifica la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna RP (ACN/agua + TFA) para obtener ambos estereoisómeros.

Rendimiento: compuesto 84 (isómero trans): 5 mg (6%) Tr en HPLC: 0,50 min (método 12) y compuesto 85 (isómero cis): 8 mg (10%) Tr en HPLC: 0,48 min (método 12), ESI-EM: m/z = 495 (M+H)⁺

Compuesto 86:

4-Metoxi-5-(1-[4-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)piridin-2-carbonil]piperidin-4-il)piridin-2-amina

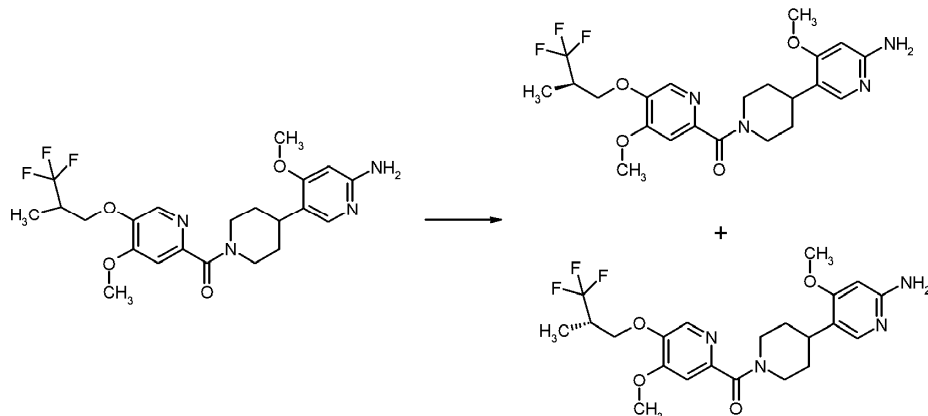


Se agitan ácido 4-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)piridin-2-carboxílico (110 mg, 0,39 mmol), DIPEA (271 μ l, 1,58 mmol), HATU (150 mg, 0,39 mmol) y diclorhidrato de 4-metoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-amina (121 mg, 0,43 mmol) en DMF (2 ml) durante 2 h a ta. Se purifica la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna RP.

Rendimiento: 110 mg (60%) ESI-EM: m/z = 469 (M+H)⁺ Tr en HPLC: 0,71 min (método 13)

Enantiómeros de 4-metoxi-5-(1-[4-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi)piridin-2-carbonil]piperidin-4-il)piridin-2-amina (94):

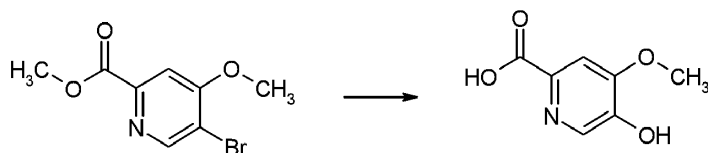
4-Metoxi-5-(1-[4-metoxi-5-[(2S)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi]piridin-2-carbonil]piperidin-4-il)piridin-2-amina y 4-metoxi-5-(1-[4-metoxi-5-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi]piridin-2-carbonil]piperidin-4-il)piridin-2-amina



Se separa adicionalmente 4-metoxi-5-{1-[4-metoxi-5-(3,3,3-trifluoro-2-metilproxi)piridin-2-carbonil]piperidin-4-il}piridin-2-amina (292 mg, 0,62 mmol) mediante cromatografía de fluidos supercríticos quiral (CFS, dióxido de carbono supercrítico/NH₃ 20 mM en EtOH, Chiral ART[®], Amylose-SC 20x250 mm, 5 μM) para obtener ambos enantiómeros 86a (primera fracción de elución) y 86b (segunda fracción de elución). La estereoquímica se asigna al azar.

Rendimiento: 70 mg (48%, compuesto 86a; Tr: 5,69 min) y 74 mg (50%, compuesto 86b; Tr: 6,23 min)

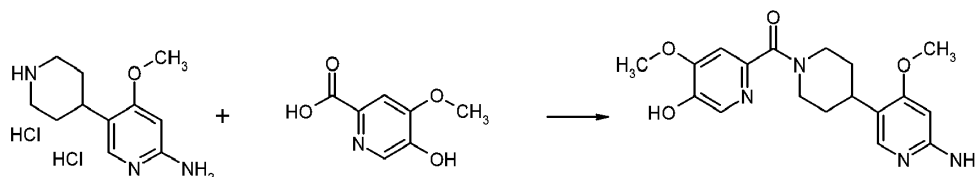
Ácido 5-hidroxi-4-metoxipiridin-2-carboxílico



Se añade hidróxido de potasio (6,28 g, 111,98 mmol) en 50 ml de agua a 5-bromo-4-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo (5,00 g, 20,32 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml). Se añaden di-*tert*-butil-(2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametilbifenil-2-il)-fosfano (1,57 g, 3,27 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (949 mg, 1,04 mmol) bajo argón. Se agita la mezcla de reacción a 100°C durante 2 h. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra a presión reducida. Se acidifica el residuo con HCl 4 M y se filtra el sólido. Se concentra la fase líquida y se recoge el precipitado, se lava y se seca.

Rendimiento: 2,61g (76%) ESI-EM: m/z = 170 (M+H)⁺

6-[4-(6-Amino-4-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-carbonil]-4-metoxipiridin-3-ol



A ácido 5-hidroxi-4-metoxipiridin-2-carboxílico (100 mg, 0,59 mmol) en DMF (5 ml) se le añaden DIPEA (407 μl, 2,36 mmol) y diclorhidrato de 4-metoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-amina (331 mg, 1,18 mmol). Luego se añade HATU (225 mg, 0,59 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a TA y se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa para proporcionar el compuesto del título.

Rendimiento: 140 mg (66%) ESI-EM: m/z = 359 (M+H)⁺ Tr (HPLC): 0,61 min (método 10)

Procedimientos generales:

En la tabla 7A se resume el procedimiento para preparar el compuesto 87 de la invención. En la tabla 7B se resume el análisis del compuesto 87 de la invención.

VI: A 6-[4-(6-amino-4-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-carbonil]-4-metoxipiridin-3-ol (1,0 eq.) (producto intermedio 2 en la siguiente tabla 7A) en dioxano se le añaden alcohol (2,4 eq.) (producto intermedio 1 en la siguiente tabla 7A), TPP (2,7 eq.) y DTAD (2,5 eq.). Se agita la mezcla de reacción a 60°C durante 1 h. Si la reacción muestra una conversión completa, se purifica la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna RP (ACN/agua + TFA). Si la reacción no muestra completitud, se añaden TPP (2,7 eq.) y DTAD (2,5 eq.) adicionales hasta que se produzca la conversión. Después de cada adición, se agita la mezcla de reacción a 60°C durante 1 h. Se purifica la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna RP (ACN/agua + TFA).

Tabla 7A. Procedimientos generales para preparar el compuesto de la invención 87.

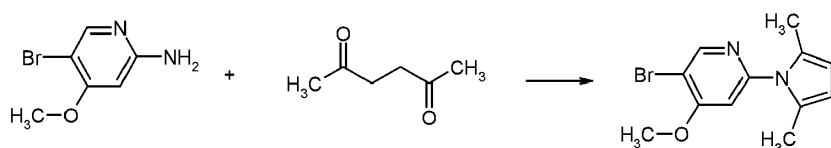
N.º de comp.	Alcohol (producto intermedio 1)	Parte central (producto intermedio 2)	Proc. gen.	% de rendimiento
87			VI	cuant.

Tabla 7B. Datos analíticos para el compuesto de la invención 87.

N.º de comp.	ESI-EM m/z, M+H ⁺	Tr en HPLC (min)
87	463	0,65 (método 13)

5 Preparación alternativa del compuesto 15-{4-[5-(4-fluorofenoxi)-4-metoxipiridin-2-carbonil]piperazin-1-il}-4-metoxipiridin-2-amina5-Bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metoxipiridina

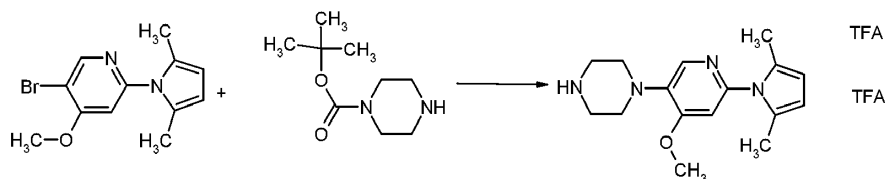
10



Se agitan 5-bromo-4-metoxi-piridin-2-ilamina (9,50 g, 46,79 mmol), hexano-2,5-diona (7,08 ml, 60,83 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,81 g, 4,68 mmol) en tolueno (80 ml) durante la noche a 120°C usando un aparato de Dean-Stark. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida, se lleva a DCM y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (DCM).

15

Rendimiento: 7,60 g (58%) ESI-EM: m/z = 281 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 1,13 min (método 7)

20 Bis(ácido trifluoroacético) de 1-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metoxipiridin-3-il]piperazina

25

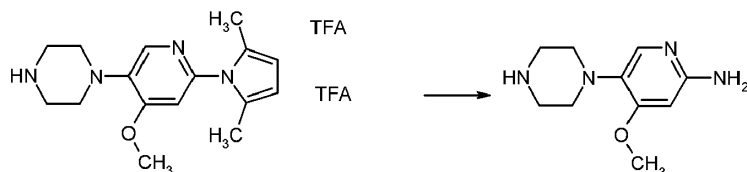
Se realiza la reacción bajo una atmósfera de argón. Se agitan 5-bromo-2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metoxipiridina (1,00 g, 3,56 mmol), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,73 g, 3,92 mmol), metanosulfonato de CPhos-3G (0,30 g, 0,36 mmol) y carbonato de cesio (3,48 g, 10,67 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) durante la noche a 80°C. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra a presión reducida. Se lleva el residuo a DCM (20 ml) y se añade TFA (1,37 ml, 17,76 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 3 días a TA y, después de la adición de la misma cantidad de TFA, se agita la mezcla de reacción durante la noche a 40°C. Se evapora la mezcla de reacción hasta sequedad y se usa sin purificación adicional.

30

Rendimiento: 1,80 g (98%) ESI-EM: m/z = 287 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,67 min (método 7)

35 4-Metoxi-5-(piperazin-1-il)piridin-2-amina

35

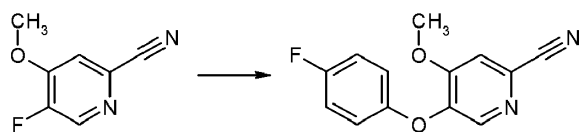


40

Se agitan bis(ácido trifluoroacético) de 1-[6-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-4-metoxipiridin-3-il]piperazina (1,20 g, 2,33 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,70 g, 10,03 mmol) y trietilamina (1,00 ml, 7,11 mmol) en EtOH/agua (1/1; 16 ml) durante la noche a 80°C. Se elimina el disolvente orgánico a presión reducida. Se purifica el residuo mediante RP-HPLC (ACN/agua + NH₃).

Rendimiento: 290 mg (60%) ESI-EM: m/z = 209 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,35 min (método 11)

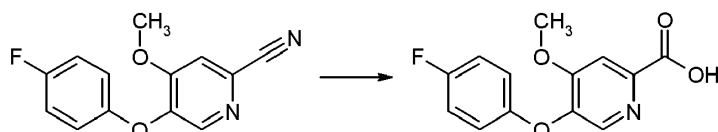
45 5-(4-Fluorofenoxi)-4-metoxipiridin-2-carbonitrilo



Se agitan 5-fluoro-4-metoxipiridin-2-carbonitrilo (1,00 g; 6,57 mmol), 4-fluorofenol (0,88 g; 7,89 mmol) y carbonato de potasio (2,00 g; 14,46 mmol) en NMP a 105°C durante 1,5 horas. Se permite que la mezcla de reacción se enfríe hasta TA y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se separa, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. Se somete a levigación el residuo con PE, se filtra y se seca en un horno de secado a 60°C.

Rendimiento: 1,54 g (96%) ESI-EM: m/z = 245 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 1,03 min (método 7)

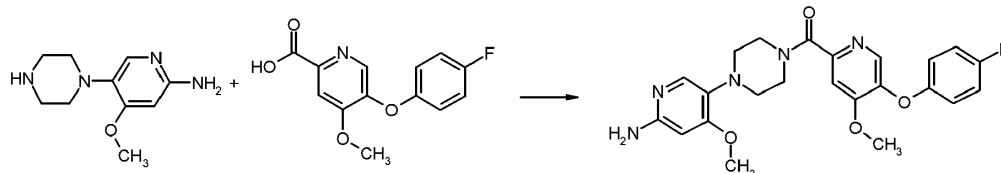
Ácido 5-(4-fluorofenoxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico



Se agitan 5-(4-fluorofenoxi)-4-metoxipiridin-2-carbonitrilo (1,54 g; 6,31 mmol) y NaOH (2 mol/l, disolución ac.; 15,40 ml, 30,80 mmol) a 105°C durante 10 horas. Se permite que la mezcla de reacción se enfríe hasta TA y se deja durante 3 días. Se filtra el precipitado resultante y se somete a levigación en agua. Se calienta la mezcla de reacción hasta 50°C y se ajusta el pH a pH 7 usando HCl (4 mol/l, disolución ac.). Se filtra el precipitado resultante, se lava con EE y se seca en un horno de secado a 60°C.

Rendimiento: 0,84 g (51%) ESI-EM: m/z = 264 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,77 min (método 7)

5-{4-5-(4-Fluorofenoxi)-4-metoxipiridin-2-carbonil}piperazin-1-il}-4-metoxipiridin-2-amina



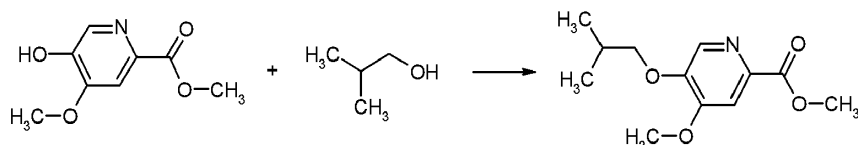
Se agitan ácido 5-(4-fluorofenoxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico (0,40 g; 1,92 mmol), HATU (0,75 g; 1,97 mmol) y DIPEA (1,16 ml; 6,72 mmol) en DMF (10 ml) durante 30 minutos a TA. Se añade 4-metoxi-5-(piperazin-1-il)piridin-2-amina (0,52 g; 1,98 mmol) y se permite que la mezcla de reacción se agite a TA durante la noche. Se purifica la mezcla mediante RP-HPLC (ACN/agua + NH₃).

Rendimiento: 0,31 g (36%) ESI-EM: m/z = 454 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,88 min (método 11)

Preparación alternativa del compuesto 37

Ácido trifluoroacético de 4-metoxi-5-{1-[4-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-2-carbonil]piperidin-4-il}-piridin-2-amina

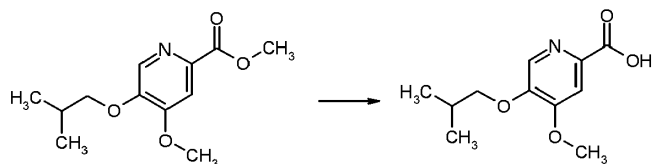
4-Metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-2-carboxilato de metilo



Se agitan 5-hidroxi-4-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo (0,40 g, 2,18 mmol), 2-metilpropan-1-ol (0,40 ml, 4,37 mmol) y TPP (1,72 g, 6,55 mmol) en THF durante 10 minutos a TA. Se enfría la mezcla de reacción en un baño de hielo y se añade DTAD (1,51 g; 6,55 mmol). Después de 30 minutos, se purifica la mezcla de reacción mediante RP-HPLC (ACN/agua + TFA).

Rendimiento: 0,30 g (57%) ESI-EM: m/z = 240 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,85 min (método 7)

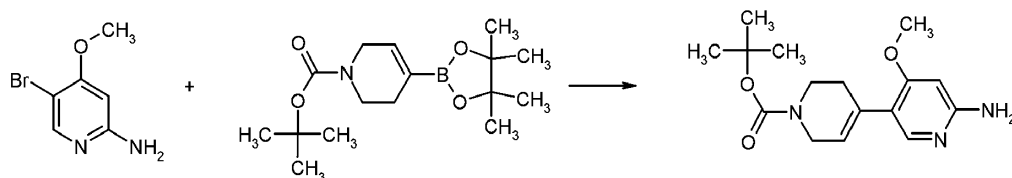
Ácido 4-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-2-carboxílico



5 Se agitan 4-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-2-carboxilato de metilo (0,30 g; 1,25 mmol) y NaOH (4 mol/l, disolución ac.; 0,47 ml; 1,88 mmol) en MeOH (8 ml) a TA durante 3 días. Se neutraliza el pH de la mezcla de reacción usando HCl (4 mol/l; disolución ac.) y se eliminan los disolventes a presión reducida. Se añaden DCM y una pequeña cantidad de MeOH al residuo. Se elimina el material insoluble por filtración y se eliminan las aguas madres a presión reducida. Se usa el residuo sin purificación adicional.

10 Rendimiento: 0,20 g (71%) ESI-EM: $m/z = 226 [M+H]^+$ Tr (HPLC): 0,76 min (método 7)

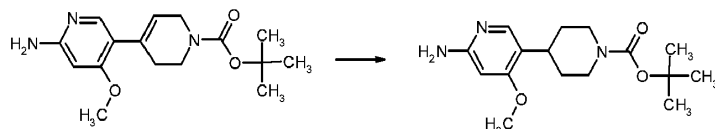
6-Amino-4-metoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'-bipiridin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo



15 Se realiza la reacción bajo una atmósfera de argón. Se purgan 5-bromo-4-metoxipiridin-2-amina (7,40 g; 32,80 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (11,16 g; 36,08 mmol) y carbonato de sodio (2 mol/l, disolución ac.; 65,60 ml; 131,21 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) con argón. Después de 5 minutos, se añade Xphos de 2ª gen. (0,77 g; 0,98 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante la noche en un vial sellado a 100°C. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se lleva el residuo a agua y se extrae varias veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH).

25 Rendimiento: 9,69 g (97%) ESI-EM: $m/z = 306 [M+H]^+$ Tr (HPLC): 0,83 min (método 10)

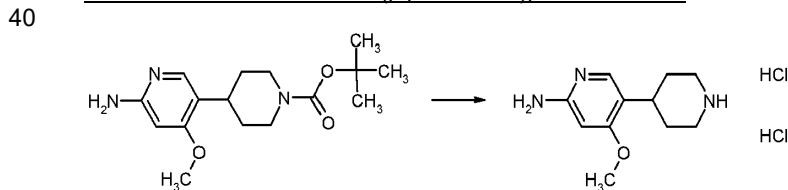
4-(6-Amino-4-metoxipiridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



30 Bajo una atmósfera de hidrógeno (aparato de Parr; 50 psi), se agitan 6-amino-4-metoxi-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'-bipiridin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (5,11 g; 16,73 mmol) y Pd/C (10%; 0,60 g) en MeOH (100 ml) a TA durante 41,5 horas. Se añade catalizador adicional dos veces y se hidrogena adicionalmente la mezcla de reacción. Después de retirar el catalizador por filtración, se concentran las aguas madres a presión reducida. Se usa el producto sin purificación adicional.

35 Rendimiento: 4,71 g (92%) ESI-EM: $m/z = 308 [M+H]^+$ Tr (HPLC): 0,82 min (método 10)

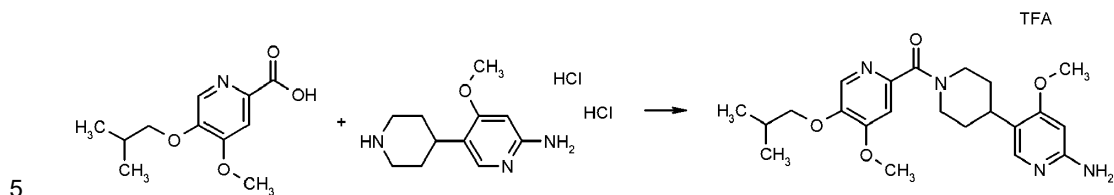
Diclorhidrato de 4-metoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-amina



45 Se agitan 4-(6-amino-4-metoxipiridin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (6,90 g; 22,45 mmol) y HCl (4 mol/l; disolución en 1,4-dioxano; 69,00 ml; 224,47 mmol) en DCM (89,70 ml) a TA durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se somete a levigación el residuo en EE y se filtra. Se usa el producto sin purificación adicional.

Rendimiento: 5,30 g (84%) ESI-EM: m/z = 208 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,66 min (método 11)

Ácido trifluoroacético de 4-metoxi-5-{1-[4-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-2-carbonil]piperidin-4-il}-piridin-2-amina



Se agitan ácido 4-metoxi-5-(2-metilpropoxi)piridin-2-carboxílico (80 mg; 0,36 mmol), diclorhidrato de 4-metoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-amina (96 mg; 0,36 mmol), DIPEA (0,24 ml; 1,42 mmol) y HATU (149 mg; 0,39 mmol) en DMF (3 ml) a TA durante la noche. Se purifica la mezcla de reacción mediante RP-HPLC (ACN/agua + TFA).

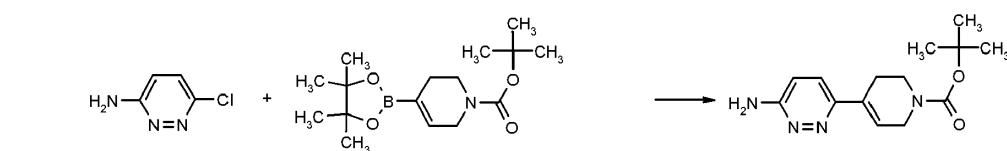
10

Rendimiento: 0,11 g (72%) ESI-EM: m/z = 415 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,80 min (método 7)

Preparación alternativa del compuesto 17

15 6-{1-[5-(4-Fluorofenoxi)-4-metoxipiridin-2-carbonil]piperidin-4-il}piridazin-3-amina

4-(6-Aminopiridazin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *tert*-butilo



25

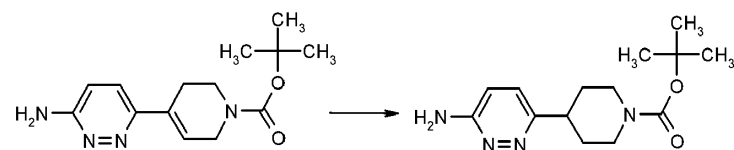
Se realiza la reacción bajo una atmósfera de argón. Se purgan 6-cloropiridazin-3-amina (5,20 g; 40,14 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (13,65 g; 44,15 mmol) y carbonato de sodio (2 mol/l, disolución ac.; 80,28 ml; 160,56 mmol) en 1,4-dioxano (350 ml) con argón. Después de 5 minutos, se añade Xphos de 2ª gen. (0,95 g; 1,20 mmol) y se agita la mezcla durante la noche en un vial sellado a 100°C. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra a presión reducida. Se lleva el residuo a MeOH, se precipita con agua y se filtra. Se seca el precipitado resultante en un horno de secado a 50°C. Se usa el producto sin purificación adicional.

30

Rendimiento: cuantitativo ESI-EM: m/z = 277 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,78 min (método 10)

35

4-(6-Aminopiridazin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

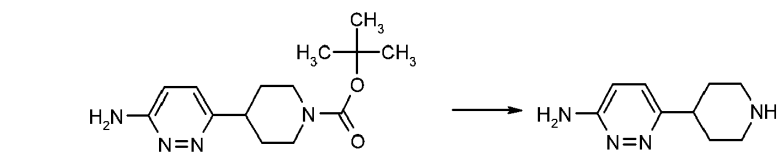


45

Bajo una atmósfera de hidrógeno (aparato de Parr; 4 bar), se agitan 4-(6-aminopiridazin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,85 g; 17,55 mmol) y Pd/C (10%; 0,50 g) en MeOH (100 ml) a TA durante 3 horas. Después de retirar el catalizador por filtración, se concentran las aguas madres a presión reducida. Se usa el producto sin purificación adicional.

Rendimiento: cuantitativo ESI-EM: m/z = 279 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,86 (método 11)

6-(Piperidin-4-il)piridazin-3-amina



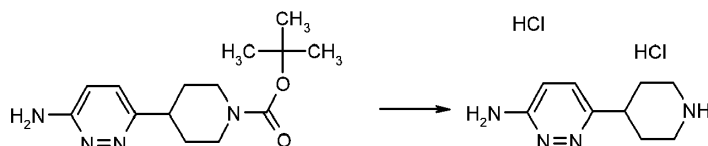
Se agita 4-(6-aminopiridazin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,89 g; 17,55 mmol) durante 1 hora en TFA (20 ml; 259,25 mmol). Se evapora el disolvente y se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice

(DCM/MeOH + NH₃).

Rendimiento: cuantitativo ESI-EM: m/z = 179 [M+H]⁺ Tr (HPLC): pico de inyección (método 11)

5 Alternativamente, se usa amina:

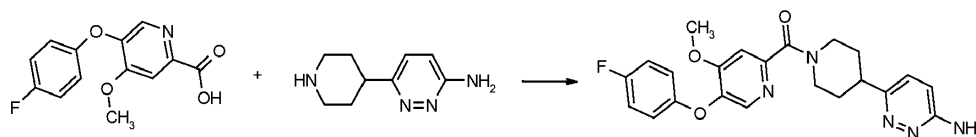
Diclorhidrato de 6-(piperidin-4-il)piridazin-3-amina



10 Se realiza la reacción usando una atmósfera de nitrógeno. Se agitan 4-(6-aminopiridazin-3-il)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g; 3,59 mmol) y HCl (4 mol/l, disolución en 1,4-dioxano; 2,96 ml; 11,84 mmol) en ACN (6 ml) a 35-40°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla de reacción hasta TA y se diluye con acetato de isopropilo. Después de 10 minutos de agitación, se elimina el precipitado resultante por filtración y se seca en un horno de secado a 45°C.

Rendimiento: cuantitativo ESI-EM: m/z = 179 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,94 min (método 14)

6-{1-[5-(4-Fluorofenoxi)-4-metoxipiridin-2-carbonil]}piperidin-4-il}piridazin-3-amina

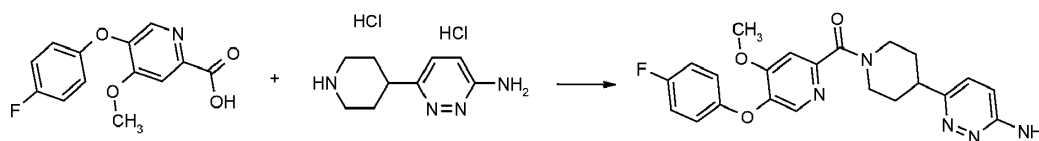


20 Se agitan ácido 5-(4-fluorofenoxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico (0,70 g; 2,66 mmol), HATU (1,52 g; 3,99 mmol) y DIPEA (1,83 ml; 10,64 mmol) en DMF (20 ml) durante 30 minutos. Se añade 6-(piperidin-4-il)piridazin-3-amina (0,71 g; 3,98 mmol) y se permite que la mezcla de reacción se agite a TA durante la noche. Se purifica la mezcla mediante RP-HPLC (ACN/agua + TFA). Para retirar la sal de trifluoroacetato, se lleva el producto a agua/EtOH (1,5/1) y se somete a levigación con bicarbonato unido a polímero. Después de 30 minutos de agitación, se filtra la mezcla y se concentra a presión reducida.

25 Rendimiento: 180 mg (16%) ESI-EM: m/z = 424 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,77 min (método 7)

Alternativamente, puede obtenerse el compuesto del título de la siguiente manera:

6-{1-[5-(4-Fluorofenoxi)-4-metoxipiridin-2-carbonil]}piperidin-4-il}piridazin-3-amina



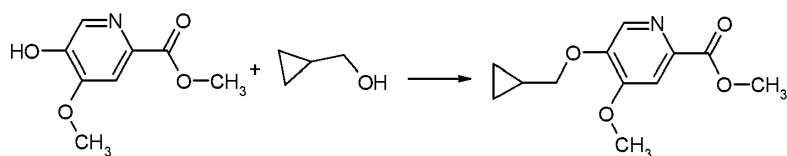
35 Se agitan ácido 5-(4-fluorofenoxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico (0,50 g; 1,90 mmol) y CDI (0,46 g; 2,85 mmol) en NMP (1 ml) a TA durante 1 hora. Se añaden diclorhidrato de 6-(piperidin-4-il)piridazin-3-amina (0,52 g; 2,09 mmol) y DIPEA (0,99 ml; 5,70 mmol). Después de agitar durante 3 horas, se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae con EtOAc. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. Se concentran las aguas madres a presión reducida y se purifican mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH). Se concentran las fracciones deseadas a presión reducida y se tratan con ACN/etil éter para proporcionar el producto del título en forma sólida.

40 Rendimiento: 0,27 g (34%) ESI-EM: m/z = 424 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,49 min (método 1)

Preparación alternativa del compuesto 35

50 5-{1-[5-(Ciclopropilmetoxi)-4-metoxipiridin-2-carbonil]}piperidin-4-il}-4-metoxipiridin-2-amina

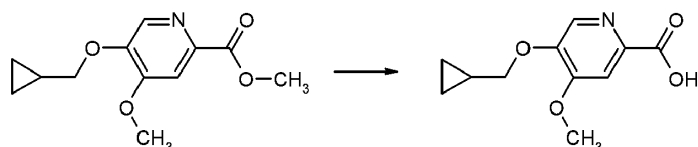
5-(Ciclopropilmetoxi)-4-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo



5 Se enfrían 5-hidroxi-4-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo (0,20 g; 1,09 mmol) y ciclopropilmetanol (88 μ l; 1,09 mmol) en THF (3 ml) en un baño de hielo. Se añaden TPP (0,32 g; 1,20 mmol) y DTAD (0,28 g; 1,20 mmol). Se permite que la mezcla de reacción se caliente hasta TA durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida y se purifica mediante RP-HPLC (ACN/agua + TFA).

Rendimiento: 0,18 g (70%) ESI-EM: m/z = 238 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,41 min (método 12)

10 Ácido 5-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico

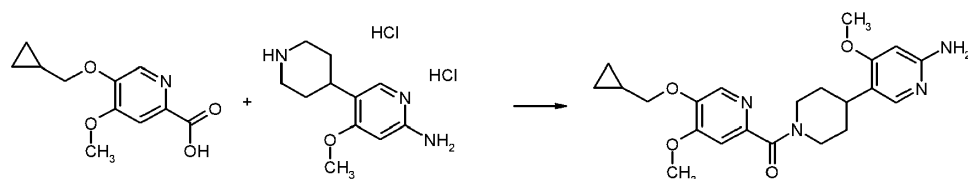


15 Se agitan 5-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxipiridin-2-carboxilato de metilo (0,18 g; 0,76 mmol) y NaOH (4 mol/l, disolución ac.; 0,50 ml; 2,00 mmol) en MeOH (3 ml) a TA durante 1 hora. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se lleva el residuo a agua y se lava con EtOAc. A la fase acuosa se le añade HCl (4 mol/l, disolución ac.; 0,5 ml) y se concentra a presión reducida. Se usa el producto sin purificación adicional.

Rendimiento: 0,13 g (74%) ESI-EM: m/z = 224 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,30 min (método 12)

20

5-{1-[5-(Ciclopropilmetoxi)-4-metoxipiridin-2-carbonil]piperidin-4-il}-4-metoxipiridin-2-amina



25 Se agitan ácido 5-(ciclopropilmetoxi)-4-metoxipiridin-2-carboxílico (50 mg; 0,22 mmol), diclorhidrato de 4-metoxi-5-(piperidin-4-il)piridin-2-amina (63 mg; 0,22 mmol), DIPEA (193 μ l; 1,12 mmol) y HATU (94 mg; 0,25 mmol) en DMF (2 ml) a TA durante la noche. Se purifica la mezcla resultante mediante RP-HPLC (ACN/agua + NH₃).

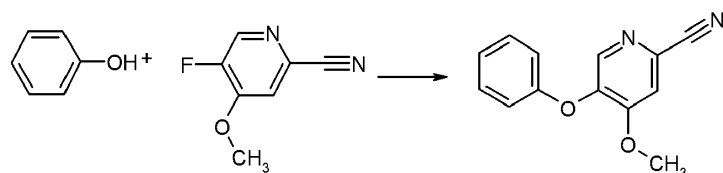
Rendimiento: 45 mg (49%) ESI-EM: m/z = 413 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,87 min (método 11)

30

Preparación alternativa del compuesto 45

5-Metoxi-6-[1-(4-metoxi-5-fenoxipiridin-2-carbonil)piperidin-4-il]piridazin-3-amina

35 4-Metoxi-5-fenoxipiridin-2-carbonitrilo

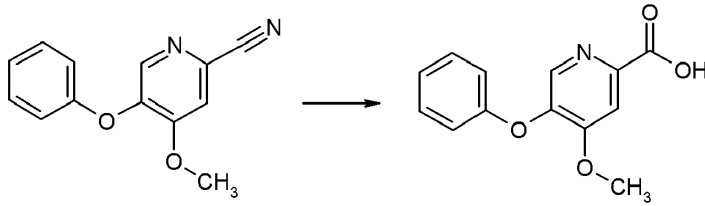


40 Se agitan 5-fluoro-4-metoxi-piridin-2-carbonitrilo (0,40 g; 2,63 mmol), fenol (0,25 g; 2,66 mmol) y carbonato de potasio (0,54 g; 3,91 mmol) en DMSO (10 ml) a 110°C durante 2 horas. Se permite que la mezcla de reacción se enfríe hasta TA y se diluye con agua. Se extrae la fase acuosa varias veces con EtOAc. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida.

Rendimiento: 0,55 g (92%) ESI-EM: m/z = 227 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 1,01 min (método 7)

45

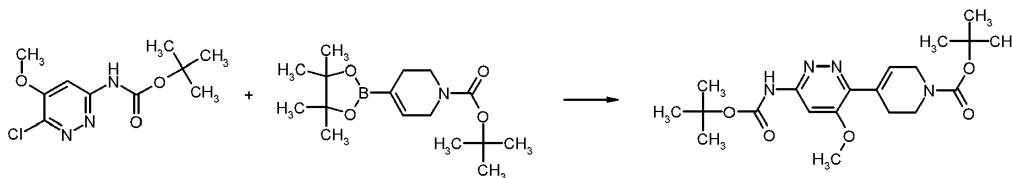
Ácido 4-metoxi-5-fenoxipiridin-2-carboxílico



- 5 Se agitan 4-metoxi-5-fenoxipiridin-2-carbonitrilo (0,54 g; 2,39 mmol) y NaOH (4 mol/l, disolución ac.; 3,00 ml, 12,00 mmol) en MeOH (10 ml) a 70°C durante la noche. Se permite que la mezcla de reacción se enfríe hasta TA y se evapora el disolvente orgánico. Se diluye el disolvente restante con agua y se acidifica hasta pH 3 usando HCl (4 mol/l, disolución ac.). Se filtra el precipitado resultante y se seca en un desecador.

10 Rendimiento: 0,30 g (51%) ESI-EM: m/z = 246 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,72 min (método 10)

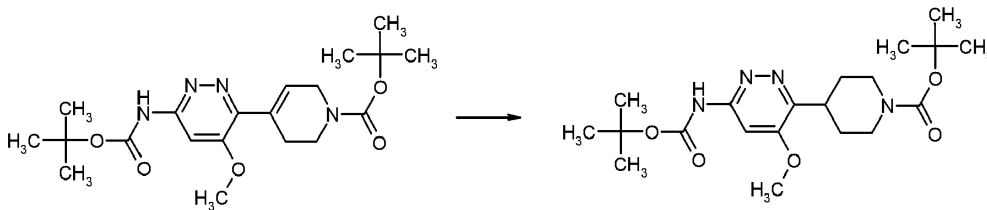
4-(6-(((Terc-butoxi)carbonil]amino)-4-metoxipiridazin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 15 Se realiza la reacción bajo una atmósfera de argón. Se purgan éster *tert*-butílico del ácido (6-cloro-5-metoxipiridazin-3-il)-carbámico (4,00 g; 15,40 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,76 g; 15,40 mmol) y carbonato de sodio (2 mol/l, disolución ac.; 15,40 ml; 30,81 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) con argón. Después de 5 minutos, se añade Xphos de 2ª gen. (1,26 g; 1,54 mmol) y se agita la mezcla durante la noche en un vial sellado a 90°C. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se lleva el residuo a EtOAc y se lava con agua y salmuera. Se separa la fase orgánica y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH).

Rendimiento: 4,56 g (59%)

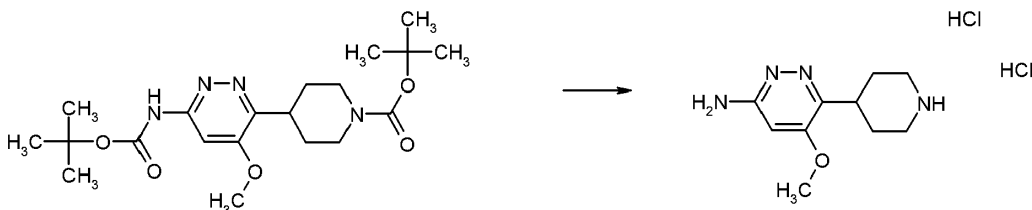
25 4-(6-(((Terc-butoxi)carbonil]amino)-4-metoxipiridazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



- 30 Bajo una atmósfera de hidrógeno (aparato de Parr; 50 psi), se agitan 4-(6-(((Terc-butoxi)carbonil]amino)-4-metoxipiridazin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,55 g; 11,19 mmol) y Pd/C (10%; 3,57 g) en MeOH (45,5 ml) a 30°C durante la noche. Después de retirar el catalizador por filtración, se concentran las aguas madres a presión reducida.

Rendimiento: 3,67 g (80%)

35 Diclorhidrato de 5-metoxi-6-(piperidin-4-il)piridazin-3-amina



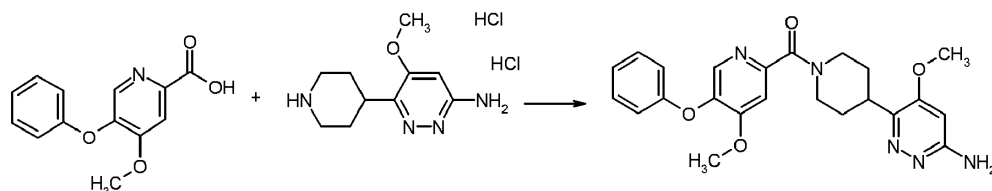
- 40 Se agitan 4-(6-(((Terc-butoxi)carbonil]amino)-4-metoxipiridazin-3-il)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,67 g; 8,98 mmol) y HCl (4 mol/l; disolución en 1,4-dioxano; 55,05 ml; 134,76 mmol) en 1,4-dioxano (26,69 ml) a TA

durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se somete a levigación el residuo en EtOAc y se filtra. Se usa el producto sin purificación adicional.

Rendimiento: 2,07 g (82%) ESI-EM: $m/z = 209 [M+H]^+$ Tr (HPLC): 0,60 min (método 11)

5

5-Metoxi-6-[1-(4-metoxi-5-fenoxipiridin-2-carbonil)piperidin-4-il]piridazin-3-amina



10 Se agitan ácido 4-metoxi-5-fenoxipiridin-2-carboxílico (0,10 g; 0,41 mmol), HATU (0,16 g; 0,419 mmol) y DIPEA (0,18 ml; 1,05 mmol) en DMF (3 ml) durante 30 minutos. Se añade diclorhidrato de 5-metoxi-6-(piperidin-4-il)piridazin-3-amina (0,12 g; 0,41 mmol) y se permite que la mezcla de reacción se agite a TA durante la noche. Se purifica la mezcla mediante RP-HPLC (ACN/agua + NH_3).

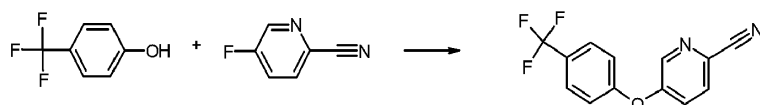
15 Rendimiento: 0,09 g (53%) ESI-EM: $m/z = 436 [M+H]^+$ Tr (HPLC): 0,63 min (método 13)

Preparación alternativa del compuesto 83

Ácido trifluoroacético de 5-metoxi-6-(1-[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]piridin-2-carbonil]piperidin-4-il)piridazin-3-amina

20

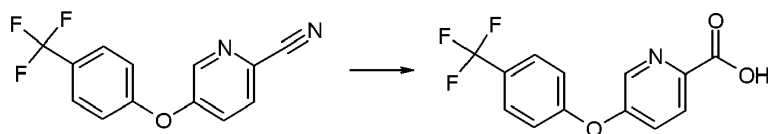
5-[4-(Trifluorometil)fenoxi]piridin-2-carbonitrilo



25 Se agitan 2-ciano-5-fluoropiridina (3,54 g; 28,99 mmol), 4-trifluorometil-fenol (4,70 g; 28,99 mmol) y carbonato de potasio (6,01 g; 43,49 mmol) en DMSO (150 ml) a 110°C durante 1 hora. Se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se separa, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida.

30 Rendimiento: cuantitativo ESI-EM: $m/z = 265 [M+H]^+$ Tr (HPLC): 1,03 min (método 10)

Ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]piridin-2-carboxílico



35

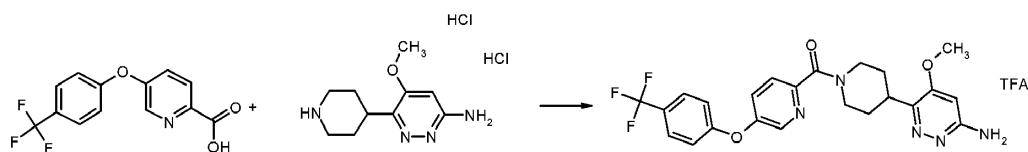
Se agitan 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]piridin-2-carbonitrilo (3,87 g; 14,65 mmol) y NaOH (4 mol/l, disolución ac.; 18,31 ml, 73,24 mmol) en MeOH (50 ml) a 70°C durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se lleva el residuo a agua y se acidifica hasta pH 3 usando HCl (4 mol/l, disolución ac.). Se evapora por completo el disolvente orgánico y se filtra el precipitado resultante. Se lleva el residuo a DCM, se filtra y se seca en un horno de secado a 50°C.

40

Rendimiento: cuantitativo ESI-EM: $m/z = 284 [M+H]^+$ Tr (HPLC): 0,68 min (método 11)

Ácido trifluoroacético de 5-metoxi-6-(1-[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]piridin-2-carbonil]piperidin-4-il)piridazin-3-amina

45



Se agitan ácido 5-[4-(trifluorometil)fenoxi]piridin-2-carboxílico (0,10 g; 0,35 mmol), HATU (0,15 g; 0,39 mmol) y DIPEA (0,19 ml; 1,11 mmol) en DMF (3 ml) durante 30 minutos a TA. Se añade diclorhidrato de 5-metoxi-6-

(piperidin-4-il)piridazin-3-amina (0,11 g; 0,37 mmol) y se permite que la mezcla de reacción se agite a TA durante la noche. Se purifica la mezcla mediante RP-HPLC (ACN/agua + TFA).

Rendimiento: 0,06 g (31%) ESI-EM: m/z = 474 [M+H]⁺ Tr (HPLC): 0,87 min (método 7)

5

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Ensayo de cribado de alto rendimiento

10 Este ensayo de cribado mide la activación del canal iónico TRPC6 (canal catiónico receptor de potencial transitorio, subfamilia C, miembro 6) a través de la adición o bien del análogo del ligando DAG comercialmente disponible OAG (1-oleoil-2-acetil-sn-glicerol) o bien del agonista de TRPC6 1-[1-(4,5,6,7,8-pentahidrociclohepta[2,1-d]tiofen-2-
15 ilcarbonil)-4-piperidil]-3-hidrobencimidazol-2-ona (GSK1702934A). El ensayo utiliza un colorante de potencial de membrana (FMP) de éster tetrakis(acetoximetílico) del ácido 4-(6-acetoximetoxi-2,7-difluoro-3-oxo-9-xantenil)-4'-metil-2,2'-(etilendioxi)dianilina-N,N,N',N'-tetraacético (Fluo4/AM) de sensor de calcio fluorescente FLIPR de Molecular Devices, que es un indicador sensible al voltaje con un extinguidor de fluorescencia. Los cambios (aumentos) en el potencial de concentración de calcio de membrana intracelular tal como se miden mediante el aumento en la señal de fluorescencia durante la despolarización de membrana proporcionan una medición de la actividad del canal.

20 Se transfectó de manera estable la línea HEK293/TREx comercialmente disponible (Invitrogen) con un constructo de TRPC6 y se cribó mediante obtención de imágenes de calcio convencional para hallar clones con expresión de TRPC6 tras la estimulación con tetraciclina 1 µg/ml. Se mantuvieron estas células en el medio de crecimiento recomendado por el fabricante complementado con higromicina 100 µg/ml para fomentar la retención del constructo de TRPC6. Después de crecer hasta casi confluencia, se sembraron en placas CellBind de 384 pocillos (Corning) las
25 células a una densidad de ~35.000 células/pocillo en presencia de tetraciclina 1 µg/ml, y se permitió que crecieran durante 20-30 h. Resultó una monocapa prácticamente confluyente. Se retiró el medio de crecimiento de los pocillos y luego se cargaron 25 ml de Fluo4/AM diluido en solución de Ringer (6,5 g de NaCl, 0,42 g de KCl, 0,25 g de CaCl₂ y 0,2 g de bicarbonato de sodio; pH 7,4) complementada con Pluronic F-127 al 1% en las células hasta una
30 concentración final de 0,5 µM y se incubaron durante 60 min, a temperatura ambiente. Luego se retiró la disolución de colorante de las células invirtiendo las placas con un movimiento brusco, y se reemplazó con 25 µl de solución de Ringer. Tras ~0,5 horas para la recuperación a partir de la carga, se sometieron a ensayo las células usando el sistema Hamamatsu FDSS 6000, que permitía la iluminación a 485 nm. Se adquirieron fotogramas a una tasa de 0,2 Hz. Durante el ensayo, se agitaron continuamente con vórtex las placas, con mezclado con pipeta de los pocillos tras la adición de cada reactivo. Para el ensayo de cribado, se añadieron 26 µl de una reserva de compuesto diluida (a 50 µM) a cada pocillo durante 2 minutos tras la recogida de un fondo pequeño (4 fotogramas). Luego se añadieron 13 µl de disolución de agonista que consistía en GSK1702934A 125 nM diluido en solución de Ringer con alto contenido en Ca²⁺ (que contenía Ca²⁺ 90 mM) a cada pocillo, logrando una concentración final de Ca²⁺ de 20 mM y compuesto de prueba de 10 µM. Se recogieron datos durante ~3 minutos tras la adición de solución de Ringer con alto contenido en Ca²⁺. Se dividió la razón de fluorescencia para cada pocillo entre la intensidad de fluorescencia inicial para ese pocillo y se determinó la respuesta global promediando la razón de fluorescencia de los últimos 4 fotogramas adquiridos durante el experimento exceptuando el fotograma final. Se incluyeron controles negativos y positivos en cada placa. Los pocillos de control negativo consistían en células HEK293/TREx TRPC6 expuestas a tampón de ensayo y disolución de agonista, pero sin compuesto de prueba. Los pocillos de control positivo consistían en pocillos que consistían en células HEK293/TREx TRPC6 expuestas a 3-[(2-clorofenoxi)metil]fenil piperidil cetona 25 µM (Chembridge) diluida en solución de Ringer y disolución de agonista. Estos controles definieron el 0% y el 100% de bloqueo, respectivamente, y se normalizó la intensidad de cada pocillo a estos valores.

50 Se determinaron las CI₅₀ usando el método de fluorescencia anterior con la excepción de que, en lugar de someter a prueba los compuestos a 10 µM, los compuestos se sometieron a prueba a concentraciones finales de 20 µM, 6,667 µM, 2,222 µM, 0,741 µM, 0,247 µM, 0,082 µM y 0,027 µM. Los compuestos se sometieron a prueba por triplicado a todas las concentraciones. Se usó un software convencional para ajustar las curvas de CI₅₀.

Tabla 8. Efectos antagonistas de los compuestos de la invención contra TRPC6 (CI₅₀)

N.º de compuesto	CI ₅₀ de TRPC6 (nM)
1	<27
2	<27
3	<27
4	<27
5	27
6	27
7	27
8	27
9	27
10	27
11	27

N.º de compuesto	CI ₅₀ de TRPC6 (nM)
12	27
13	27
14	27
15	27
16	27
17	29
18	31
19	32
20	42
21	43
22	46

N.º de compuesto	CI ₅₀ de TRPC6 (nM)
23	54
24	67
25	70
26	71
27	75
28	100
29	110
30	130
31	82
32	85
33	94
34	97
35	160
36	170
37	170
38	170
39	180
40	140
41	140
42	140
43	150
44	160
45	220
46	250
47	47
48	290
49	190
50	210
51	220
52	220
53	300
54	100
55	340

N.º de compuesto	CI ₅₀ de TRPC6 (nM)
56	440
57	500
58	550
59	670
60	820
61	830
62	560
63	630
64	630
65	640
66	850
67	910
68	1300
69	1400
70	1500
71	1800
72	2200
73	2800
74	3700
75	<27
76	71
77	180
78	98
79	300
80	350
81	750
82	2100
83	414
84	635
85	595
86a	343
86b	351
87	445

La actividad biológica de los compuestos reivindicados también puede mostrarse usando un ensayo de pinzamiento zonal de TRPC6.

5 USO EN MÉTODOS DE TRATAMIENTO

La inhibición de TRPC6 es un medio atractivo para prevenir y tratar una variedad de enfermedades o estados que se agravan por la actividad de TRPC6. Los compuestos divulgados en el presente documento inhiben eficazmente la actividad de TRPC6. En particular, los compuestos de la invención son inhibidores de canales iónicos selectivos y tienen buena estabilidad metabólica en microsomas humanos. Más particularmente, los compuestos de la invención tienen una potencia y una selectividad muy buenas sobre el canal TRPC6 en comparación con otros canales TRP incluyendo TRPC3, TRPC5 y TRPC7. Por tanto, los compuestos de la invención son útiles para el uso en el tratamiento de las enfermedades y los estados que se describen en las secciones de antecedentes y descripción detallada, incluyendo los siguientes estados y enfermedades:

estados cardiacos (por ejemplo, hipertrofia cardiaca), hipertensión (por ejemplo, primaria o secundaria), hipertensión arterial pulmonar (por ejemplo, HAPI), una enfermedad o un trastorno neurodegenerativo (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y otros trastornos encefálicos provocados por traumatismo u otras agresiones incluyendo el envejecimiento), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, artrosis, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple y trastornos del sistema inmunitario), preeclampsia e hipertensión inducida por el embarazo, enfermedades renales (glomeruloesclerosis focal y segmentaria, síndrome nefrótico, nefropatía diabética, insuficiencia renal, enfermedad renal de fase terminal, enfermedad de cambios mínimos), isquemia o una lesión por reperfusión isquémica, cáncer, FPI (fibrosis pulmonar idiopática), SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda) y trastornos metabólicos diabéticos tales como diabetes. El uso en métodos para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades y los estados anteriores o siguientes incluyen tratar cualquiera de los síntomas asociados con estas enfermedades o estados. Por ejemplo, el uso en métodos para tratar una enfermedad renal contempla tratar los síntomas incluyendo, pero sin limitarse a, hipertensión secundaria, proteinuria, lipiduria, hipercolesterolemia, hiperlipidemia y anomalías de la coagulación.

Debido al papel importante que desempeña la regulación del calcio en muchos procesos celulares incluyendo la activación celular, la reorganización citoesquelética, la expresión génica, el tráfico celular y la muerte celular apoptótica, la dishomeostasis del calcio está implicada en muchas enfermedades y trastornos. Estas enfermedades y trastornos incluyen enfermedades y trastornos neurológicos y neurodegenerativos; enfermedades y trastornos inflamatorios tales como enfermedad intestinal inflamatoria y enfermedad de Crohn; enfermedad renal tal como hipercalcemia, cálculos renales y enfermedad renal poliquística; enfermedades y trastornos metabólicos incluyendo obesidad y diabetes; enfermedades y trastornos hepáticos y renales; enfermedad renal crónica, enfermedades y trastornos cardiovasculares incluyendo hipertensión; enfermedades respiratorias incluyendo EPOC, HAPI, asma y enfisema; y cánceres incluyendo cánceres de cerebro, mama, riñón, cuello uterino, próstata, tracto gastrointestinal, (por ejemplo, cáncer gástrico o cáncer de estómago), piel y epitelios.

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

Por consiguiente, un compuesto de la invención, tal como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse para tratar una enfermedad o un trastorno mediado por TRPC6, incluyendo los mencionados anteriormente y en las secciones de antecedentes y descripción detallada.

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

Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos o en combinación con adyuvantes que potencian la estabilidad de los inhibidores, facilitan la administración de las composiciones farmacéuticas que los contienen en determinadas realizaciones, proporcionan una disolución o dispersión aumentada, aumentan la actividad inhibitoria, proporcionan una terapia complementaria, y similares, incluyendo otros principios activos. En una realización, por ejemplo, pueden administrarse múltiples compuestos de la presente invención. Ventajosamente, tales terapias de combinación utilizan dosificaciones más bajas de los productos terapéuticos convencionales, evitando de ese modo la posible toxicidad y los efectos secundarios adversos que se producen cuando se usan esos agentes como monoterapias. Los compuestos de la invención pueden combinarse físicamente con los productos terapéuticos convencionales u otros adyuvantes para dar una única composición farmacéutica. Ventajosamente, los compuestos pueden administrarse entonces juntos en una única forma de dosificación. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones de compuestos contienen al menos

aproximadamente el 5%, pero más preferiblemente al menos aproximadamente el 20%, de un compuesto de la invención (p/p) o una combinación de los mismos. El porcentaje óptimo (p/p) de un compuesto de la invención puede variar y se encuentra dentro del ámbito de los expertos en la técnica. Alternativamente, los compuestos de la presente invención y los productos terapéuticos convencionales u otros adyuvantes pueden administrarse por separado (ya sea en serie o en paralelo). La dosificación por separado permite una mayor flexibilidad en la pauta posológica.

Tal como se mencionó anteriormente, las formas de dosificación de los compuestos de esta invención pueden incluir portadores y adyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos habituales en la técnica y adecuados para la forma de dosificación. Estos portadores y adyuvantes incluyen, por ejemplo, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, sustancias tamponantes, agua, sales o electrolitos y sustancias a base de celulosa. Las formas de dosificación preferidas incluyen comprimido, cápsula, comprimido oblongo, líquido, disolución, suspensión, emulsión, pastillas para chupar, jarabe, polvo reconstituible, gránulo, supositorio y parche transdérmico. Se conocen métodos para preparar tales formas de dosificación (véase, por ejemplo, H.C. Ansel y N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5a ed., Lea y Febiger (1990)). Los niveles de dosificación y los requisitos para los compuestos de la presente invención pueden seleccionarlos los expertos habituales en la técnica a partir de métodos y técnicas disponibles adecuados para un paciente particular. En algunas realizaciones, los niveles de dosificación oscilan desde aproximadamente 1 hasta 1000 mg/dosis para un paciente de 70 kg. Aunque una dosis al día puede ser suficiente, pueden administrarse hasta 5 dosis al día. Para las dosis orales, pueden requerirse hasta 2000 mg/día. Tal como apreciará el experto en la técnica, pueden requerirse dosis más bajas o más altas dependiendo de factores particulares. Por ejemplo, las pautas posológicas y los regímenes de tratamiento específicos dependerán de factores tales como el perfil de salud general del paciente, la gravedad y el avance del trastorno o de la disposición al mismo del paciente, y el criterio del médico responsable.

Los compuestos de la invención pueden usarse solos o en combinación de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos adicionales pueden incluir:

antagonistas del receptor de angiotensina II (bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB)) tales como candesartán, eprosartán, candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán, azilsartán y medoxomil;

inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina (por ejemplo, benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril y perindopril);

antidiabéticos tales como inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, miglitol y acarbosa), análogos de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (por ejemplo, alogliptina, sitagliptina, saxagliptina y linagliptina), miméticos de la incretina (por ejemplo, liraglutida, exenatida, liraglutida, exenatida, dulaglutida, albiglutida y lixisenatida), insulina, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida y nateglinida), biguanidas (por ejemplo, metformina); inhibidores de SGLT-2 (por ejemplo, canagliflozina, empagliflozina y dapagliflozina), sulfonilureas (por ejemplo, clorpropamida, glibemipirida, gliburida, glipizida, gliburida, tolazamida y tolbutamida) y tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona);

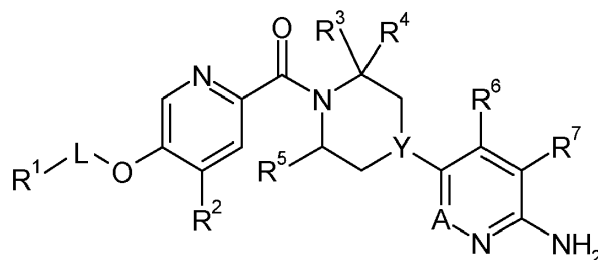
broncodilatadores incluyendo beta-agonistas de acción corta y larga (por ejemplo, albuterol, levalbuterol, salmeterol, formoterol y arformoterol) y anticolinérgicos de acción corta y larga (ipratropio, tiotropio, umeclidino, glicopirrolato y acilidinio).

esteroides tales como fluticasona y budesonida.

Cuando se usan como tratamiento de combinación de una combinación farmacéutica, los compuestos de la invención y el uno o más agentes adicionales pueden administrarse en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación diferentes. Los compuestos de la invención y el uno o más agentes adicionales pueden administrarse simultáneamente o por separado, como parte de una pauta.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

L está ausente o es metileno o etileno;

A es CH e Y es N; o

A es CH e Y es CH; o

A es N e Y es CH;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, cicloalquilo C₃₋₆ y O-cicloalquilo C₃₋₆;

fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en CF₃, halo, cicloalquilo C₃₋₆, O-cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres halo; y

cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo y alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 halo;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, OCF₃, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆, O-cicloalquilo C₃₋₆;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-cicloalquilo C₃₋₆; en el que cada uno del alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, O-cicloalquilo C₃₋₆ del grupo R³ puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, OH, O-alquilo C₁₋₆, S-alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂; y en el que de uno a tres átomos de carbono del alquilo C₁₋₆ del grupo R³ puede reemplazarse opcionalmente por uno o dos restos seleccionados del grupo que consiste en NH, N(alquilo C₁₋₆), O y S;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H o alquilo C₁₋₆;

R³ y R⁴ pueden unirse junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo carbociclilo de 3 a 9 miembros que puede contener opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; o

R³ y R⁵ pueden formar juntos un anillo bicíclico de 3 a 9 miembros que puede contener opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, CN, CF₃, OCF₃, cicloalquilo C₃₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y O-cicloalquilo C₃₋₆; y

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H y O-alquilo C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

5 alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, cicloalquilo C₃₋₆;

 fenilo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en CF₃, halo, O-cicloalquilo C₃₋₆ y O-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres halo, y,

10 cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos halo;

R² es O-alquilo C₁₋₆;

15 R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con OH u O-alquilo C₁₋₆,

R⁴ es H;

20 R⁵ es H;

R³ y R⁴ pueden unirse junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo carbociclilo de 3 a 9 miembros que puede contener opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N y O; o

25 R³ y R⁵ pueden formar juntos un anillo bicíclico de 3 a 9 miembros que puede contener opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N y O;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y O-cicloalquilo C₃₋₆; y

30 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H y O-alquilo C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 3. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en CF₃, OCF₃, halo, O-cicloalquilo C₃₋₆ y O-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de uno a tres halo;

40 R² es O-alquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con OH u O-alquilo C₁₋₆;

45 R⁴ es H;

R⁵ es H;

50 R³ y R⁴ pueden unirse junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo carbociclilo de 3 a 9 miembros que puede contener opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O; o

R³ y R⁵ pueden formar juntos un anillo bicíclico de 3 a 9 miembros que puede contener opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N y O;

55 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆ y O-cicloalquilo C₃₋₆; y

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H y O-alquilo C₁₋₆; y

60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en CF₃, OCF₃, F y metoxilo;

65 R² se selecciona del grupo que consiste en metoxilo o etoxilo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, 2-hidroximetilo, metoximetilo, 1-hidroxietilo;

R⁴ es H;

R⁵ es H;

o

R³ es etilo, y R³ y R⁴ se unen para formar un anillo espirocíclico;

o

R³ es etilo o metoximetilo, y R³ y R⁵ se unen para formar un anillo bicíclico;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo y ciclopropiloxilo; y

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en H y metoxilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

Y es CH y A es N;

R¹ junto con L representan un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-difluorometoxifenilo, 4-ciclopropoxifenilo, bencilo, 2-fluorobencilo, feniletilo;

R² es metoxilo o etoxilo;

R³, R⁴ y R⁵ son cada uno H;

R⁶ es H, metilo, metoxilo o etoxilo; y

R⁷ es H;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

Y es CH y A es CH;

R¹ junto con L representan un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometilfenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, 2-fluorobencilo, feniletilo;

R² es metoxilo o etoxilo;

R³, R⁴ y R⁵ son cada uno H;

R⁶ es H, metilo, metoxilo o etoxilo; y

R⁷ es H;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

Y es N y A es CH;

R¹ junto con L representan un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y 4-fluorofenilo;

R² es metoxilo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en H, 2-hidroximetilo e hidroxietilo,

R⁴ es H;

R⁵ es H;

5 R³ y R⁴ pueden unirse para formar un anillo espirocíclico;

o

10 R³ y R⁵ pueden unirse para formar un anillo bicíclico;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H y metoxilo; y

R⁷ es H;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

en el que

20 Y es CH y A es N;

R¹ junto con L representan un grupo seleccionado del grupo que consiste en propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-ciclopropiletilo y 2-ciclopropiletilo;

25 R² es metoxilo;

R³, R⁴ y R⁵ son cada uno H;

30 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y metoxilo; y

R⁷ es H;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

Y es CH y A es CH;

40 R¹ junto con L representan un grupo seleccionado del grupo que consiste en etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilciclopropilmetilo, 1-fluorometilciclopropilmetilo, 1-ciclopropiletilo, 2-ciclopropiletilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2,2-difluorociclobutilmetilo, 3,3-difluorociclobutilmetilo, 3-(trifluorometil)ciclobutilmetilo y 3,3,3-trifluoro-2-metilpropilo;

45 R² es metoxilo;

R³, R⁴ y R⁵ son cada uno H;

50 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en H, metilo y metoxilo; y

R⁷ es H;

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en uno cualquiera de los compuestos 1 a 87 en la tabla a continuación:

N.º de comp.	Estructura	Nombre del compuesto
--------------	------------	----------------------

1		[4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-[5-(4-fluorofenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
2		(6-amino-4-metil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4'-bipiridinil-1'-il]-[5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
3		(6-amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1''-il)-(4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il)-metanona
4		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4''bipiridinil-1'-il]-[5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
5		[4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-(4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il)-metanona
6		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(4-isopropoxi-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
7		[(R)-4-(6-amino-4-metil-piridin-3-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-il]-[5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
8		[7-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-4,7-diaza-espiro[2.5]oct-4-il]-(4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il)-metanona
9		[7-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-4,7-diaza-espiro[2.5]oct-4-il]-[5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona

10		(6-amino-4-metil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4'']bipiridinil-1'-il)-(4-metoksi-5-fenoksi-piridin-2-il)-metanona
11		[4-(6-amino-5-metoksi-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(4-fluoro-fenoksi)-4-metoksi-piridin-2-il]-metanona
12		[4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-[4-metoksi-5-(4-metoksi-fenoksi)-piridin-2-il]-metanona
13		[4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-[5-(4-fluoro-fenoksi)-4-metoksi-piridin-2-il]-metanona
14		(6-amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(4-fluoro-fenoksi)-4-metoksi-piridin-2-il]-metanona
15		[4-(6-amino-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-[4-metoksi-5-fenoksi-piridin-2-il]-metanona
16		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoksi-5-fenoksi-piridin-2-il]-metanona
17		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(4-fluoro-fenoksi)-4-metoksi-piridin-2-il]-metanona
18		[(R)-4-(6-Amino-4-metil-piridin-3-il)-2-hidroksimetil-piperazin-1-il]-[4-metoksi-5-fenoksi-piridin-2-il]-metanona

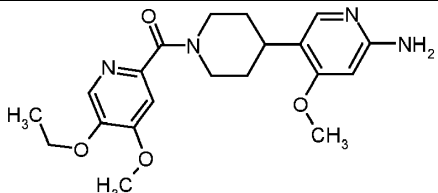
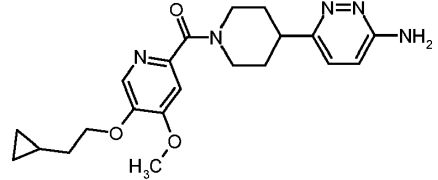
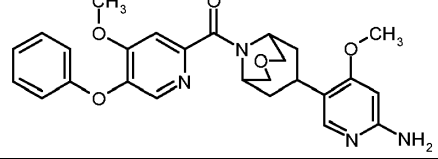
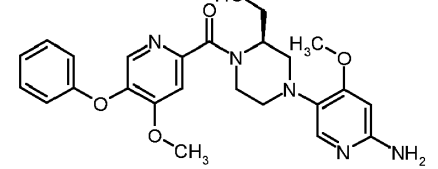
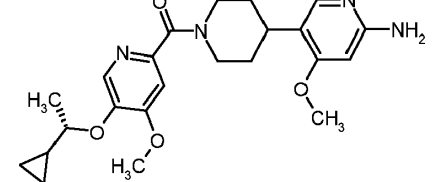
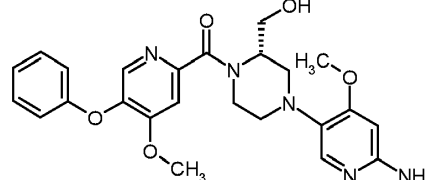
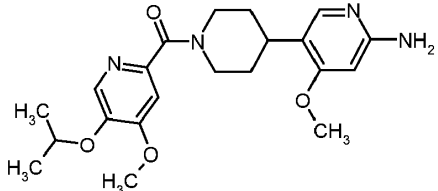
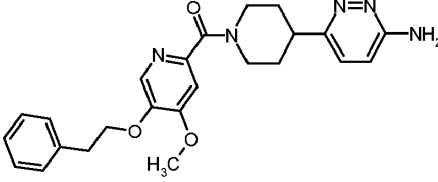
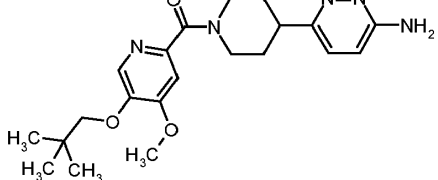
19		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(2-fluorobenciloxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
20		[(R)-4-(6-amino-piridin-3-il)-2-idroxi-metil-piperazin-1-il]-[5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
21		[4-(6-amino-5-metoxi-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il]-metanona
22		(6-amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[4-metoxi-5-(4-metoxi-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona
23		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il]-metanona
24		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[4-metoxi-5-(4-trifluorometil-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona
25		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(ciclobutilmetoxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona
26		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[4-metoxi-5-(1-metil-ciclopropilmetoxi)-piridin-2-il]-metanona

27		[(R)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-2-metoximetil-piperazin-1-il]-(4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il)-metanona
28		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[4-metoxi-5-(4-metoxi-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona
29		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(5-ciclohexiloxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona
30		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(4-fluorobenciloxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
31		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoxi-5-(4-trifluorometil-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona
32		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(4-cloro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
33		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(5-ciclopentiloxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona
34		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-isobutoxi-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
35		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(5-ciclopropilmetoxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona

36		[3-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-[5-(4-fluorofenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
37		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(5-isobutoxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona
38		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(4-ciclopropoxi-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
39		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(4-fluorobenciloxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
40		[(R)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-il]-[5-(4-fluorofenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
41		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(5-benciloxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona
42		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoxi-5-(4-metoxi-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona
43		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(3,3-difluorociclobutilmetoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
44		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(4-metoxi-5-propoxi-piridin-2-il)-metanona

45		[4-(6-amino-4-metoxi-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-(4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il)-metanona
46		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(2-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
47		(1R)-1-[(2R)-4-(6-amino-4-metoxipiridin-3-il)-1-(5-fenoxipiridin-2-carbonil)piperazin-2-il]etan-1-ol
48		[3-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-(4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il)-metanona
49		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(4-metoxi-5-fenitloxi-piridin-2-il)-metanona
50		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(5-ciclobutilmetoxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona
51		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(4-difluorometoxi-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
52		[(R)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-2-metoximetil-piperazin-1-il]-[5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona

53		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(2-fluoro-benciloxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
54		(1S)-1-[(2R)-4-(6-amino-4-metoxipiridin-3-il)-1-(5-fenoxipiridin-2-carbonil)piperazin-2-il]etan-1-ol
55		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(2,2-dimetil-propoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
56		[4-(6-amino-5-metoxi-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoxi-5-(4-metoxi-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona
57		[4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-[5-(5-ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
58		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(5-ciclohexiloxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
59		[(S)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-2-hidroxi-metil-piperazin-1-il]-[5-(4-fluoro-fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
60		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(1-fluorometil-ciclopropilmetoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona

61		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(5-etoxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona
62		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(2-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
63		[7-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]non-9-il]-[4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il]-metanona
64		[(R)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-il]-[4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il]-metanona
65		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-((S)-1-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
66		[(S)-4-(6-amino-4-metoxi-piridin-3-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-il]-[4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il]-metanona
67		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-(5-isopropoxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona
68		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoxi-5-fenetiloxi-piridin-2-il]-metanona
69		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(2,2-dimetil-propoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona

70		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoxi-5-(1-metil-ciclopropilmetoxi)-piridin-2-il]-metanona
71		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoxi-5-propoxi-piridin-2-il]-metanona
72		(6-amino-4-metoxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-((R)-1-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
73		[4-(6-amino-4-metil-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(5-ciclopropilmetoxi-4-metoxi-piridin-2-il)-metanona
74		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-((S)-1-ciclopropil-etoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
75		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[4-metoxi-5-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona
76		[(R)-4-(6-amino-piridin-3-il)-2-idroximetil-piperazin-1-il]-[4-metoxi-5-fenoxi-piridin-2-il]-metanona
77		[(R)-4-(6-amino-piridin-3-il)-2-idroximetil-piperazin-1-il]-[4-metoxi-5-(4-metoxi-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona
78		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(fenoxi)-4-etoxi-piridin-2-il]-metanona

79		(6-amino-4-ciclopropoxi-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
80		(6-amino-4-propoxi-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-il)-[5-(fenoxi)-4-metoxi-piridin-2-il]-metanona
81		[4-(6-amino-piridazin-3-il)-piperidin-1-il]-[5-(4-fluoro-fenoxi)-4-etoxi-piridin-2-il]-metanona
82		[3-(6-amino-piridazin-3-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il]-[4-etoxi-5-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-metanona
83		5-metoxi-6-(1-{5-[4-(trifluorometil)-fenoxi]-piridin-2-carbonil}piperidin-4-il)-piridazin-3-amina
84		4-metoxi-5-[1-(4-metoxi-5-[[trans-3-(trifluorometil)ciclobutil]-metoxi]piridine-2-carbonil)-piperidin-4-il]piridin-2-amina
85		4-metoxi-5-[1-(4-metoxi-5-[[cis-3-(trifluorometil)-ciclobutil]metoxi]-piridine-2-carbonil)piperidin-4-il]piridin-2-amina
86		4-metoxi-5-(1-{4-metoxi-5-[(2)-3,3,3-trifluoro-2-metilpropoxi]-piridine-2-carbonil}piperidin-4-il)piridin-2-amina
87		5-(1-{5-[(2,2-Difluorociclobutil)-metoxi]-4-metoxi-piridin-2-carbonil}-piperidin-4-il)-4-metoxipiridin-2-amina

11. Sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto según la reivindicación 10.

12. Composición farmacéutica que comprende uno cualquiera de los compuestos según las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que puede aliviarse mediante la inhibición de TRPC6, en el que la enfermedad o el trastorno se selecciona del grupo que consiste en hipertrofia cardíaca, isquemia, lesión por reperfusión isquémica, hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, hipertensión arterial pulmonar idiopática, reestenosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), trastornos encefálicos inducidos por traumatismo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, artrosis, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, distrofia muscular, distrofia muscular de Duchenne, preeclampsia e hipertensión inducida por el embarazo, esteatohepatitis no alcohólica, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GFS), síndrome nefrótico, nefropatía diabética o enfermedad renal diabética (ERD), enfermedad renal crónica, insuficiencia renal, enfermedad renal de fase terminal, isquemia o una lesión por reperfusión isquémica, cáncer, FPI (fibrosis pulmonar idiopática), SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), enfisema y diabetes.
- 10
- 15