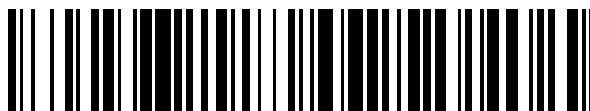


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 814**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/20** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2010 E 10782482 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2501703**

54 Título: **Compuestos de espiropiperidina como antagonistas de receptor ORL-1**

30 Prioridad:

**16.11.2009 EP 09382246**

**27.01.2010 US 298629 P**

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

**23.12.2013**

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)**

**Lilly Corporate Center  
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**BENITO COLLADO, ANA BELEN;  
DIAZ BUEZO, NURIA;  
JIMENEZ-AGUADO, ALMA MARIA;  
LAFUENTE BLANCO, CELIA;  
MARTINEZ-GRAU, MARIA ANGELES;  
PEDREGAL-TERCERO, CONCEPCION y  
TOLEDO ESCRIBANO, MIGUEL ANGEL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 435 814 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

Compuestos de espiropiperidina como antagonistas de receptor ORL-1

5 Orfanina FQ (OFQ)/Nociceptina es un péptido de 17 aminoácidos que tiene alta afinidad por el receptor acoplado a proteínas G ORL1 (GPCR). El receptor ORL1 es un GPCR de clase A que se expresa principalmente en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico así como en el tracto gastrointestinal, el músculo liso y el sistema inmunitario. Aunque está relacionado estructuralmente con péptidos/receptores opioides, el sistema OFQ/Nociceptina no muestra ninguna reactividad cruzada con péptidos/receptores opioides clásicos y presenta actividad antiopioide *in vivo* (por ejemplo se ha descrito que ORQ/Nociceptina presenta propiedades antinociceptivas).

10 Los antagonistas de receptor nociceptina/orfanina FQ (NOC/OFQ), de forma específica, los antagonistas del receptor ORL-1 han demostrado actividad antidepressiva y actividad anorexígena en numerosos estudios con modelos animales para la depresión y comportamiento alimentario. Como tales, se considera que los antagonistas de ORL-1 son útiles en el tratamiento de depresión y/o en el tratamiento de sobrepeso, obesidad y/o tratamiento posterior de mantenimiento de peso para sobrepeso u obesidad.

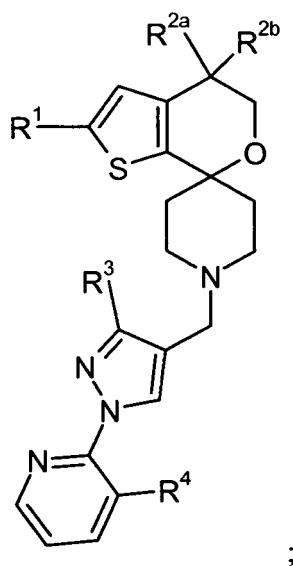
15 El documento WO 2003/095427 describe ciertos compuestos de espiropiperidinilo como antagonistas ORL-1 para su uso como analgésicos.

Yoshizumi, Takashi *et al.* (2008), Design, synthesis, and structure-activity relationship study of a novel class of ORL-1 receptor antagonists based on N-biarylmetil spiro piperidine, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, volumen 18, páginas 3778-3782, describen ciertos compuestos de N-biarilmetil-espiropiperidina como antagonistas de ORL-1 selectivos.

20 La presente invención proporciona una familia de compuestos 4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano] con alta potencia antagonista para el receptor ORL-1 y ocupación de receptor OLP-1 en el SNC. Además, algunos de los compuestos tienen un perfil cardiotoxicológico favorable como se determina por selectividad respecto a la actividad de canal de hERG, así como alta selectividad respecto a otros receptores fisiológicamente importantes (por ejemplo receptores de opioides mu, kappa y delta, serotonina y dopamina). Además, algunos de los compuestos de la presente invención tienen propiedades biofarmacéuticas y farmacocinéticas favorables (por ejemplo solubilidad, exposición oral y permeabilidad por el SNC). Algunos de los compuestos de la presente invención presentan un metabolismo oxidativo reducido que da lugar a una favorable biodisponibilidad oral. Algunos compuestos han demostrado también, a través de modelos animales, que los compuestos de la presente invención son útiles para el

30 tratamiento de migraña.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



I

en la que

R<sup>1</sup> es fluoro o cloro;

- R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno hidrógeno o cada uno fluoro;
- R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, o alcoximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);
- R<sup>4</sup> está seleccionado del grupo que consiste en fluoro, cloro, ciano, cianometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), ciclopropilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilmetoxi, aminocarbonilmetoxi, alcoximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), ciclopropilmetilo, ciclopropilmetoximetilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, aminocarboniloximetilo, metilaminocarboniloximetilo, dimetilaminocarboniloximetilo, metilcarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, -CH<sub>2</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, hidroximina, metoximina, morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilmetilo, Ar<sup>1</sup>, -CH<sub>2</sub>Ar<sup>1</sup>, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-oxomorfolin-3-ilmetilo, 3-oxopirrolidin-1-ilmetilo y 2-oxopiperidin-2-ilmetilo;
- 5 R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cianometilo, -C(O)CH<sub>3</sub>, o aminocarbonilmetilo;
- R<sup>6</sup> es hidrógeno o metilo; y
- Ar<sup>1</sup> es un resto seleccionado del grupo que consiste en imidizol-1-ilo, imidizol-2-ilo, 2-metilimidizol-1-ilo, 1-metilimidizol-2-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, isoxazol-3-ilo, oxazol-5-ilo y 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo; o
- 15 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable. Una realización de este aspecto de la invención, la composición farmacéutica comprende además al menos un ingrediente terapéutico adicional, como por ejemplo un antidepresivo SSRI, como por ejemplo fluoxetina. Además, este aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica adaptada al tratamiento de la depresión que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización de este aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de sobrepeso, obesidad y/o mantenimiento de peso, que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes de los mismos. Otra realización de la invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de la migraña que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 La presente invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de la depresión en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización adicional proporciona un procedimiento de tratamiento de la depresión en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad eficaz de un antidepresivo SSRI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como por ejemplo fluoxetina. Otras realizaciones de la invención proporcionan procedimientos de tratamiento de sobrepeso y/o obesidad, y/o un procedimiento para el mantenimiento de peso que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización particular de estos aspectos de la invención, el mamífero es un ser humano.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia. En este aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de depresión en mamíferos, particularmente seres humanos. La invención también proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un antidepresivo SSRI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como por ejemplo fluoxetina, para su uso en el tratamiento de depresión en mamíferos, particularmente seres humanos. Adicionalmente, este aspecto de la invención incluye uno cualquiera de los siguientes: un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de sobrepeso; un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de obesidad; un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el mantenimiento de peso (para mantenimiento de peso), particularmente después de tratamiento para sobrepeso o la obesidad; un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de migraña.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la depresión. Otra realización de la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de sobrepeso, obesidad y/o el

mantenimiento de peso. Aún otra realización de la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de migraña.

5 Los compuestos de la presente invención son bases y, en consecuencia, reaccionan con una serie de ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales farmacéuticamente aceptables. Se contemplan sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los compuestos de la presente invención en el alcance de la presente invención. El término "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sal de un compuesto de Fórmula I que sustancialmente no es tóxica para organismos vivos. Tales sales incluyen las enumeradas en *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977), que son conocidas por los expertos.

10 Las abreviaturas usadas en el presente documento se definen como sigue:

- "BSA" significa seroalbúmina bovina.
- "mCPP" significa *meta*-clorofenilpiperazina, un agonista de receptor de serotonina no selectivo.
- "EDTA" significa ácido etilendiamina tetraacético.
- "EGTA" significa ácido etilenglicol tetraacético.
- 15 "GTP" significa trifosfato de guanosina.
- "HEPES" significa ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico.
- "HPLC" significa cromatografía líquida de alta presión.
- "Cl<sub>50</sub>" significa la concentración en la cual se consigue el 50% de la inhibición máxima.
- "CL/EM" significa cromatografía líquida seguida por espectroscopía de masas.
- 20 "CL/EM/EM" significa cromatografía líquida seguida por espectroscopía de masas, seguida por una segunda espectroscopía de masas ionizante.
- "mFST" significa prueba de natación forzada de ratón; un modelo animal para actividad antidepresora.
- "EM" significa espectroscopía de masas.
- "EM (IEP+)" significa espectroscopía de masas usando ionización por electropulverización.
- 25 "RMN" significa resonancia magnética nuclear.
- "Trazador RO" significa 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespиро[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)-*N,N*-dimetil-propanamida.
- "RO" significa ocupación de receptor.
- "Columna SCX" significa columna de intercambio catiónico fuerte.
- 30 "SNAr" significa sustitución nucleófila aromática.
- "tBu" significa un resto *tert*-butilo.
- "TLC" significa cromatografía en capa fina.
- "XRD" significa difracción de rayos X.

Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos en los que:

- 35 1) R<sup>1</sup> es cloro;
- 2) R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno fluoro;
- 3) R<sup>1</sup> es cloro y R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno fluoro;
- 4) R<sup>1</sup> es fluoro y R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno hidrógeno;
- 5) R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, hidroximetilo o metoximetilo;
- 40 6) R<sup>3</sup> es metilo;

7) R<sup>3</sup> es hidroximetilo;

8) R<sup>1</sup> es cloro, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno fluoro y R<sup>3</sup> es metilo;

9) R<sup>1</sup> es cloro, R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno fluoro y R<sup>3</sup> es hidroximetilo;

10) R<sup>4</sup> es fluoro, hidroximetilo, metoximetilo, metilcarbonilo o pirazol-1-ilmetilo;

5 11) R<sup>4</sup> es fluoro;

12) R<sup>4</sup> es hidroximetilo;

13) R<sup>4</sup> es metoximetilo;

14) R<sup>4</sup> es pirazol-1-ilmetilo;

15) una cualquiera de las realizaciones preferidas 1) a 9) en la que R<sup>4</sup> es fluoro;

10 16) una cualquiera de las realizaciones preferidas 1) a 9) en la que R<sup>4</sup> es hidroximetilo;

17) una cualquiera de las realizaciones preferidas 1) a 9) en la que R<sup>4</sup> es metoximetilo;

18) una cualquiera de las realizaciones preferidas 1) a 9) en la que R<sup>4</sup> es pirazol-1-ilmetilo;

Algunos compuestos preferidos son

[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol;

15 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(pirazol-1-ilmetil)-2-piridil]-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]; y

[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-il]metanol;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, (es decir, Ejemplos 1, 23, 53, 62 y 63).

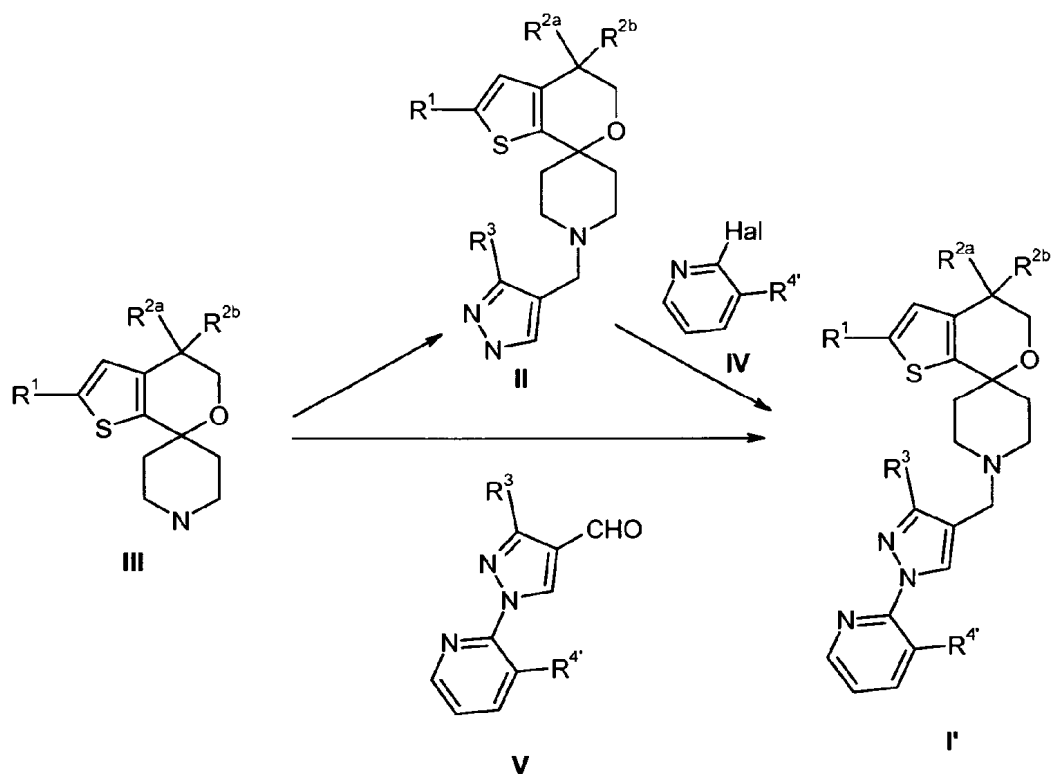
20 Un compuesto particularmente preferente de la presente invención es [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]3-piridil]metanol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como por ejemplo la sal L-tartrato y/o las sales HCl, como se ejemplifica en los Ejemplos 1, 62 y 63.

Se prefieren los compuestos en los que R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno fluoro debido a que los compuestos tienen un perfil farmacocinético más favorable, siendo más estables a la oxidación metabólica. Esto tiene el efecto general de mejorar la biodisponibilidad oral de los compuestos.

## 25 **Química General**

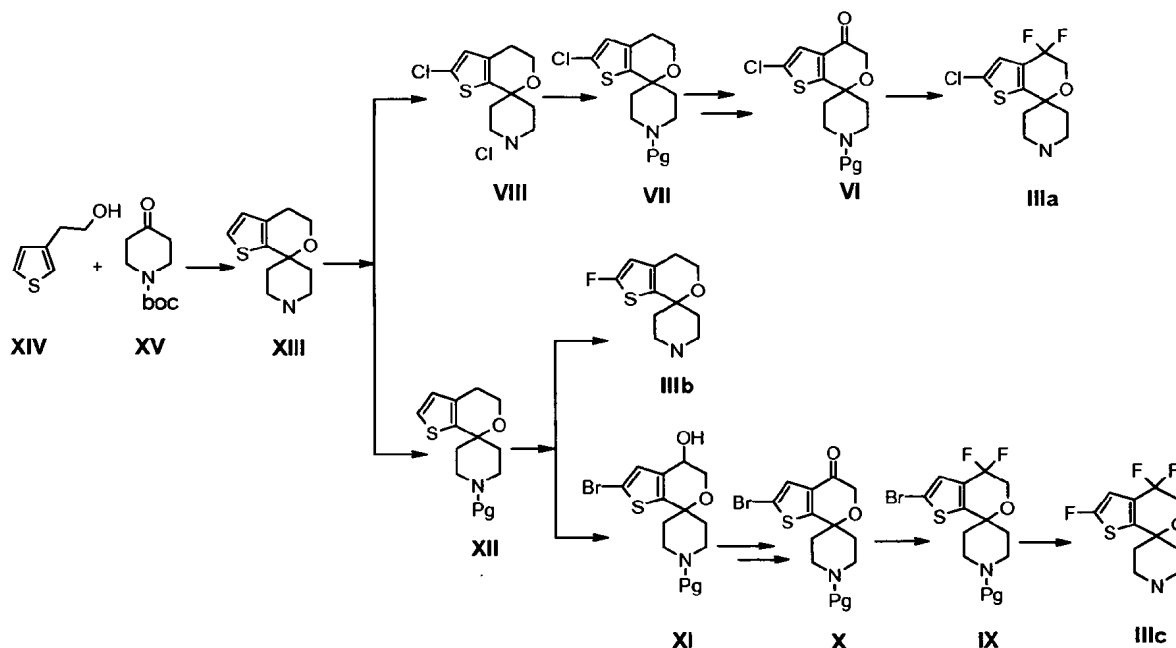
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de síntesis mediante procedimientos bien conocidos y apreciados en la técnica. Se conocen bien en la técnica condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos esquemas y las sustituciones apropiadas de los disolventes y correactivos están dentro de la habilidad en la técnica. Asimismo, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden aislar y/o purificar intermedios de síntesis por diversas técnicas bien conocidas según se necesite o desee y que frecuentemente, será posible usar diversos intermedios directamente en subsiguientes etapas de síntesis con poca o nula purificación. Además, el experto apreciará que en algunas circunstancias, el orden en que se introducen los restos no es crítico. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto particular que se esté sintetizando, el compuesto de partida y la labilidad relativa de los restos sustituidos, como se aprecia bien por el químico experto. Todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, son como se ha definido antes y todos los reactivos son bien conocidos y apreciados en la técnica.

Esquema 1



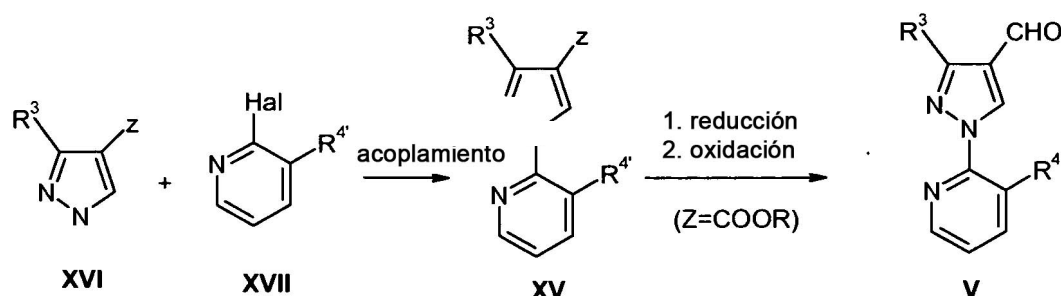
Usando condiciones de aminación reductora, el compuesto III se hace reaccionar con un carbaldehído de pirazol sustituido adecuadamente y un reactivo reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente proporcionando compuesto II. En condiciones de acoplamiento apropiadas, el compuesto II se acopla con el compuesto IV, en el que Hal es cloro, bromo, yodo, con un catalizador adecuado tal como yoduro de cobre, una base apropiada tal como carbonato de potasio, en un disolvente apropiado tal como tolueno a temperatura elevada para dar compuesto I', en el que R<sup>4'</sup> es igual a R<sup>4</sup> o un precursor de R<sup>4</sup>. Cuando Hal en el compuesto VI es F o Cl, un procedimiento alternativo para preparar el compuesto I' es la sustitución nucleófila aromática (S<sub>N</sub>Ar). De forma más específica, el compuesto II puede reaccionar con el compuesto IV en un disolvente apropiado tal como dimetilformamida con una base adecuada tal como carbonato potásico a temperatura elevada proporcionando el compuesto I'. El compuesto de fórmula III puede reaccionar también con un compuesto V aldehído apropiadamente sustituido en condiciones de aminación reductora como anteriormente para dar el compuesto deseado de fórmula I'. Cuando R<sup>4'</sup> es un precursor para R<sup>4</sup>, se convierte después a R<sup>4</sup> mediante procedimientos conocidos.

Esquema 2



- Se pueden preparar compuestos IIIa, IIIb y IIIc como se ilustra en el Esquema 2. Los compuestos XIV y XV se hacen reaccionar en un disolvente apropiado tal como diclorometano en presencia de un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético. El trifluoroacetato resultante se basicifica con solución de hidróxido de sodio acuoso para dar compuesto XIII como una base libre. El compuesto XIII se trata en un disolvente adecuado, tal como éter metil-*t*-butílico, con una solución de cloruro de sulfurilo en ácido acético a temperatura ambiente dando compuesto VIII como una sal de clorhidrato. A continuación, el compuesto VIII se protege con un grupo protector de nitrógeno en condiciones bien conocidas para los expertos para dar el compuesto VII. (Por ejemplo, véase: Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Tercera Edición, Capítulos 2 y 7, John Wiley and Sons Inc., (1999)). De forma típica, el grupo protector es un grupo BOC (*tert*-butiloxicarbonilo). El compuesto VII se hace reaccionar con *N*-bromosuccinimida en un disolvente apropiado tal como clorobenceno con irradiación de una fuente de luz para dar un compuesto de bromuro, que se trata después con una solución de base tal como bicarbonato de sodio acuoso proporcionando un compuesto hidroxilo. Con o sin aislamiento, el compuesto hidroxilo puede oxidarse adicionalmente en condiciones de oxidación adecuadas tales como en bromuro de potasio, *N*-óxido de tetrametilpiperidina y solución de hipocloruro de sodio acuoso proporcionando el compuesto VI cetona deseado. A continuación, el compuesto VI se hace reaccionar con trifluoruro de (bis(2-metiletil)amino)azufre en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano a temperatura elevada, el producto obtenido se desprotege proporcionando compuesto IIIa.
- El compuesto de fórmula XIII se protege para dar compuesto XII con un procedimiento similar al usado para preparar el compuesto VII. Se trata el compuesto XII en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano a temperatura más baja con una base adecuada tal como tetrametilpiperidina de litio, seguido por adición de *N*-fluorobencenosulfonimida proporcionando un compuesto de fluoruro, que se desprotege con HCl acuoso y se basicifica con solución de NaOH acuosa proporcionando el compuesto IIIb.
- Por el mismo procedimiento usado para preparar el compuesto VI anterior, se puede obtener el compuesto IX a partir de compuesto XII por síntesis de tres etapas, tales como bromación, hidroxilación y oxidación. Cada intermedio se puede aislar como compuesto puro para una reacción posterior o se puede hacer reaccionar sin aislamiento como se describe en la síntesis del compuesto VI. A continuación, se trata el compuesto IX con un reactivo de intercambio de metal-halógeno tal como butil litio en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano a temperatura reducida, seguido por un reactivo de fluoración tal como *N*-fluoro-bencenosulfonimida proporcionando el producto fluorado deseado, que se desprotege apropiadamente después para dar el compuesto IIIc deseado.

## Esquema 3



Z= CHO, COOR

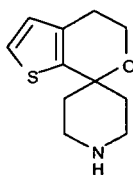
R= Alquilo

- 5 Los compuestos de fórmula V se pueden preparar como se ilustra en el Esquema 3. El compuesto XVI se hace reaccionar con compuesto XVII proporcionando el compuesto de fórmula XV en condiciones de acoplamiento descritas anteriormente para la conversión de compuesto II a compuesto I'. Cuando Z es un grupo éster, este se puede reducir a un alcohol, primero con un reactivo reductor apropiado tal como hidruro de litio y aluminio en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano. A continuación, se oxida el alcohol a un aldehído con un reactivo de oxidación apropiado tal como óxido de manganeso (IV) en un disolvente tal como diclorometano.

- 10 Cuando R<sup>4'</sup> es el precursor de R<sup>4</sup>, la transformación de R<sup>4'</sup> a R<sup>4</sup> incluirá, pero sin quedar limitado a, reacciones tales como aminación reductora proporcionando una amina nueva deseada; reducción de un éster, cetona o aldehído a un alcohol que se puede convertir luego en un compuesto alcoxi o un carbamato; reducción de un nitrilo a una amida o una amina; transformación de un éster a un heterociclo tal como oxadiazol en condiciones apropiadas. (Para más ejemplos, véase: Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edición, Capítulos 2 y 7, John Wiley and Sons Inc., (1999)).

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos son ilustrativos de los procedimientos útiles para la síntesis de los compuestos de la presente invención. Los nombres de muchos de los compuestos ilustrados en las Preparaciones y Ejemplos se proporcionan a partir de estructuras representadas con 'Symyx Draw 3.1' o 'Autonom 2000 Name'.

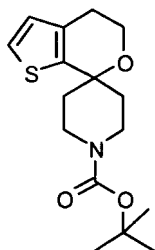
- 20 Preparación 1: 4',5'-Dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]



- 25 Se añade 3-ti-fenoetanol (123,03 ml, 1,11 mol) a una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonil-4-piperidona (185 g, 928,48 mmol) en diclorometano (1300 ml) y se agita a temperatura ambiente. A continuación, se añade gota a gota ácido trifluoroacético (280,82 ml, 3,71 mol) (5 min) enfriando mientras con un baño de hielo/agua (temperatura interna = 14 °C-30 °C, precaución: generación de CO<sub>2</sub>). La mezcla de reacción se calienta gradualmente hasta temperatura ambiente y se agita a esa temperatura. Después de 20 horas, el disolvente se evapora y un sólido beige cristaliza tras enfriar a vacío. El sólido se suspende en éter metil-*t*-butílico (200 ml), se filtra, se lava con éter metil-*t*-butílico (2 x 1000 ml) y se seca a vacío proporcionando trifluoroacetato de 4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-  
30 io como un sólido blanco con un rendimiento de un 95%. EM = (m/z): 210 (M+1). Se añade hidróxido de sodio 10 M (220,36 ml, 2,20 mol) a una suspensión agitada de trifluoroacetato de 4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-  
35 io (285 g, 881,44 mmol) en diclorometano (1 l) con enfriamiento (baño de hielo/agua) y la mezcla resultante se agita hasta que se obtiene una mezcla bifásica. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 200 ml). Los productos orgánicos combinados se concentran a vacío obteniendo un aceite denso que se tritura con agua obteniendo un precipitado amarillo claro. Este se filtra, se lava con agua (300 ml) y hexano (200 ml) y se seca a vacío a 35 °C durante 20 horas proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro con un rendimiento de un 86%. EM (m/z): 210 (M+1).

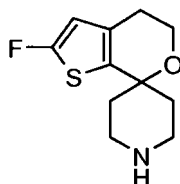
Preparación 2: Espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo





5 Se agita espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (60 g, 286,6 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (600 ml) a 22 °C durante 10 minutos. A continuación, se añade gota a gota carbonato de *tert*-butoxicarbonil-*tert*-butilo (65,6 g, 301 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (300 ml). Después de 12 horas, se añade una solución acuosa de cloruro de sodio (250 ml) y la fase orgánica se separa. A continuación, la fase acuosa se lava dos veces con 2-metiltetrahidrofurano (2 x 50 ml) y las fases orgánicas se reúnen y se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida dando el compuesto del epígrafe con un rendimiento de un 99%. EM (m/z): 310 (M+1).

Preparación 3: 2-Fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,2-c]piran-7,4'-piperidina]



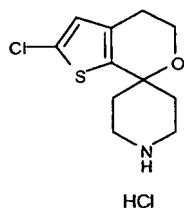
10 1. 2-Fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo

Se añade 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (18,7 ml, 110,5 mmol) sobre tetrahidrofurano (200 ml), y se enfría la solución en nitrógeno a -78 °C. Se añade solución 2,5 M de butil litio en hexano (37,2 ml, 93 mmol) y la mezcla se agita durante 30 minutos a -78 °C. Se añade sobre la solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio recién preparada una solución de espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (20 g, 58,2 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. Después de 20 minutos se añade mediante una cánula una solución de *N*-fluorobencenosulfonimida (30,26 g, 93,07 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) previamente enfriada en nitrógeno a -20 °C por medio de una cánula. Después de 1 hora de agitación, se añaden agua (20 ml) y solución acuosa de cloruro de amonio (50 ml). Seguidamente, la fase orgánica se separa y la acuosa se lava se lavó dos veces con éter metil-*t*-butílico (2 x 25 ml). Los productos orgánicos se reúnen y el disolvente se evapora a presión reducida. El material bruto se purifica por HPLC en fase normal usando hexano/éter metil-*t*-butílico como disolventes dando 2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo con un rendimiento de un 50%. EM (m/z): 328 (M+1).

2. 2-Fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,2-c]piran-7,4'-piperidina] 37%

25 Se añade ácido clorhídrico al 37% (11,75 ml, 125,22 mmol) a una solución de 2'-fluoro-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *tert*-butilo (8,2 g, 25,04 mmol) en alcohol isopropílico (57,4 ml) a 45 °C. La solución resultante se agita a 45 °C durante 6,5 horas. El disolvente se concentra hasta una suspensión amarilla. Se añade agua (50 ml) y la mezcla se basicifica con solución acuosa de hidróxido de sodio 5N. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera (50 ml), se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a presión reducida dando el compuesto del epígrafe con un rendimiento de un 96%. EM (m/z): 228 (M+1).

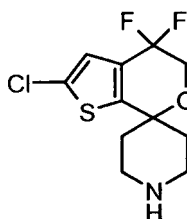
Preparación 4: Clorhidrato de 2'-cloro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]



35 Se enfría hasta 15 °C una solución de 4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano] (50 g, 238,88 mmol) en una mezcla de ácido acético (400 ml) y éter metil-*t*-butílico (40 ml). A continuación, se añade gota a gota una solución de

cloruro de sulfurilo (21,20 ml, 262,77 mmol) en ácido acético (100 ml) en 40 minutos a esa temperatura (temperatura interna = 15 °C-22 °C) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, se añade gota a gota una solución de cloruro de sulfurilo (11,56 ml, 143,33 mmol) en ácido acético (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se añade gota a gota (30 min) sobre éter metil-*t*-butílico (1 l) enfriando con baño de hielo/agua con agitación. Se forma una suspensión blanca y el sólido se filtra. Para obtener una segunda tanda de material, el filtrado se concentra (rellenando con éter metil-*t*-butílico por medio de rotavapor). Se suspende el sólido resultante en éter metil-*t*-butílico (300 ml), se agita suspensión a reflujo (baño: 100 °C) y se añade metanol (30 ml) hasta que se forma una suspensión turbia. A continuación, la suspensión se enfría hasta temperatura ambiente durante toda una noche. La suspensión se enfría adicionalmente en un baño de hielo/agua y se filtra. Se lava el sólido con éter metil-*t*-butílico (50 ml) y se reúne con la primera tanda para dar el compuesto del epígrafe con un rendimiento de un 60%. EM (m/z): 244 (M+1).

Preparación 5: 2'-Cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]



1. 2-Cloroespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo

A una suspensión de sal clorhidrato de 2-cloroespiro[4,5-dihidrotieno[2,2-c]piran-7,4'-piperidina] (140 g, 0,49 mol) en diclorometano (1,12 l) se añade trietilamina (67,25 ml, 1,05 mol), 4-piridinamina, *N,N*-dimetil- (3,05 g, 0,025 mole) y dicarbonato de di-*t*-butilo (111,22 g, 0,509 mol) en porciones y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. La reacción se lava con HCl 1N (2 x) y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a presión reducida proporcionando 2-cloroespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo con un rendimiento de un 53%. EM (m/z): 244 (M+1-B °C).

2. 4'-Oxo-2'-cloro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *tert*-butilo

En un reactor con camisa de 5 l, se añade *N*-bromosuccinimida (115,02 g, 639,77 mmol) a una solución de 2-cloroespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (200 g, 581,61 mmol) en clorobenceno (1,60 l) a ta. La suspensión resultante se irradia con bombillas de 3 X 100 w situadas casi en contacto con la pared del reactor externo y la temperatura del reactor se ajusta a 45 °C. Después de 4 horas, se añade *N*-bromosuccinimida (26,14 g, 145,40 mmol) y la temperatura se mantiene a 40 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se añade éter metil-*t*-butílico (500 ml). El sólido se filtre y la solución se concentra hasta aproximadamente 1000 ml de solución en clorobenceno. A continuación, se añade éter metil-*t*-butílico (1000 ml), los sólidos se filtran y el filtrado se concentra proporcionando 600 ml de una solución de clorobenceno. Se añaden dimetilsulfóxido (806,47 ml, 11,35 mol) y bicarbonato de sodio (95,38 g, 1,14 mol) a temperatura ambiente. Después de agitar 24 horas a temperatura ambiente, se añade agua/hielo (1000 ml) y las fases se separan. La fase orgánica se lava con agua (2 x 1 l) y se concentra proporcionando una solución en clorobenceno. A continuación, se añade diclorometano (1,2 l) y la mezcla se enfría hasta 5 °C (baño de hielo/agua). Se añaden bromuro de potasio (20,27 g, 170,31 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-*N*-óxido (4,43 g, 28,38 mmol). A continuación, se añade una solución de hipoclorito de sodio al 6% en agua (644,40 ml, 567,68 mmol) ajustada a pH = 9 con bicarbonato de sodio (s) a la mezcla de reacción a 5 °C y la mezcla resultante se agita 1 hora a 5 °C a temperatura ambiente. Se añade agua (1 l) y las fases se separan. La fase orgánica se lava con agua (2 x 0,5 l) y se enfría con baño de hielo/agua. A continuación, se añaden bromuro de potasio (2,03 g, 17,03 mmol), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-*N*-óxido (0,05 g, 0,32 mmol) y una solución de hipoclorito de sodio al 6% en agua (128,88 ml, 113,54 mmol) ajustada a pH = 9 con bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción a 5 °C y la mezcla resultante se agita 1 hora de 5 °C a temperatura ambiente. A continuación, se añade agua (1 l) y las fases se separan. La fase orgánica se lava con agua (2 x 1 l) se seca y se concentra proporcionando un sólido marrón oscuro.

Se tritura el sólido con hexano (500 ml), éter metil-*t*-butílico/hexano al 5% (250 ml) y éter metil-*t*-butílico/hexano al 10% (250 ml) obteniendo 4'-oxo-2'-cloro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido marrón claro con un rendimiento de un 66%. EM (m/z): 258 (M+1(B °C)).

3. 2'-Cloro-4',4'-difluoro-4',5'-hidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *tert*-butilo

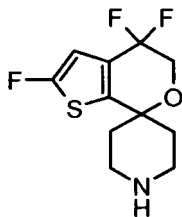
En un matraz de PFA de 500 ml cargado con tetrahidrofurano (81 ml) se añade trifluoruro de (bis(2-metoxietil)amino)azufre (183,62 g, 829,94 mmol) y 4'-oxo-2'-cloro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *tert*-butilo (135 g, 377,24 mmol). La suspensión resultante se agita a 70 °C durante 24 h. A continuación, se enfría a temperatura ambiente y se vierte lentamente sobre una mezcla de hielo y solución acuosa

saturada de bicarbonato de sodio (4 l) con agitación (generación de gas). Se usa éter metil-t-butílico para transferir el material que queda de los matraces. Después de que cesa la generación del gas, se añade bicarbonato de sodio sólido con agitación hasta que se alcanza pH 8. La mezcla resultante se extrae con éter metil-t-butílico (3 x 500 ml) hasta que no se detecta ningún producto por TLC en la fase acuosa. Se lavan productos orgánicos reunidos con agua (3 x 500 ml) y salmuera (500 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran proporcionando un aceite espeso oscuro (250 g). Se disuelve el material bruto en diclorometano y se filtra a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con éter metil-t-butílico/hexano al 10% (6 l) y éter metil-t-butílico/hexano (4 l). Se recogen fracciones hasta que no se detectó producto por TLC (éter metil-t-butílico 20%/hexano UV, R<sub>f</sub> = 0,5). El filtrado se concentra obteniendo un sólido marrón claro que se seca a vacío a 40 °C hasta peso constante proporcionando un rendimiento de un 70% de 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo. EM (m/z): 324 (M+1 tBu).

#### 4. 2'-Cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]

Se añade ácido clorhídrico al 37% (74,12 ml, 789,78 mmol) a una solución de 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 g, 157,96 mmol) en alcohol isopropílico (420 ml) a 45 °C. La solución resultante se agita a 45 °C durante 15 h. A continuación, la mezcla se concentra hasta 1/4 del volumen proporcionando una suspensión blanca. Se añade agua (100 ml) y la suspensión se basifica con solución acuosa 6N de hidróxido de sodio obteniendo una mezcla bifásica que se extrae con éter metil-t-butílico (3 x 100 ml). Los productos orgánicos reunidos se lavan con salmuera (50 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran proporcionando un sólido marrón claro que se seca a vacío hasta peso constante proporcionando un rendimiento de un 97% del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 280 (M+1).

#### Preparación 6: 2,4,4-Trifluoroespiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



#### 1. 2-Bromo-4-hidroxi-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo

Se añade *N*-bromosuccinimida (2,2 equiv.) a una solución de espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (13,5 g) en clorobenceno (108 ml). La suspensión resultante se irradia con una bombilla de 260 w durante toda una noche. Se añade más *N*-bromosuccinimida (1,7 g) a la mezcla y la mezcla se irradia con una bombilla de 260 w durante 3 horas. El disolvente se elimina a presión reducida dando un residuo que se disuelve en acetona (650 ml) y se añade una solución de nitrato de plata (8,8 g) en agua (650 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente en la oscuridad durante toda una noche. La mezcla se separa por filtración y la acetona se evapora. Se añade acetato de etilo y se lava la fase orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal (eluyente: hexano al 15-60%/acetato de etilo) proporcionando *terc*-butil-2-bromo-4-hidroxi-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato con un rendimiento de un 38%. EM (m/z): 426/428 (M+23/M+2+23).

#### 2. 2'-Bromo-4'-oxo-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añade bromuro de potasio (535,67 mg, 4,50 mmol) a una solución de 2-bromo-4-hidroxi-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-ciclohexano]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (7,28 g) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-*N*-óxido (281,33 mg, 1,80 mmol) en diclorometano (70 ml) a 0 °C. En otro recipiente se añade bicarbonato de sodio al 10% en hipoclorito de sodio (22,34 ml, 36,01 mmol) hasta pH 9. Esta solución de hipoclorito de sodio-bicarbonato de sodio se añade, gota a gota, a 0 °C y la suspensión oscura resultante se agita a 0 °C durante 15 minutos, se añaden diclorometano (20 ml) y agua (20 ml) y se separan las fases. La fase orgánica se lava con agua (20 ml) y se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se elimina a presión reducida proporcionando 2'-bromo-4'-oxo-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo con un rendimiento de un 99%. EM (m/z): 346/348 (M-t-Bu)

#### 3. 2-Bromo-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo

En un matraz de 100 ml de perfluoroalcoxi se añade trifluoruro de (bis(2-metoxietil)amino)azufre (5,16 ml, 27,96 mmol) a tetrahidrofurano seco (3,5 ml). A continuación, se añade 2'-bromo-4'-oxo-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,5 g, 11,19 mmol). La solución se agita a 70 °C durante toda una noche. Después de ese tiempo, se añade éter metil-t-butílico (30 ml) y la mezcla de reacción se vierte cuidadosamente

sobre bicarbonato de sodio (solución acuosa saturada) enfriado en un baño de hielo. Se aprecia generación de CO<sub>2</sub> y se añade bicarbonato de sodio (solución acuosa saturada) hasta pH 8. La mezcla se extrae con éter metil-t-butílico. Se decanta la fase orgánica, se lava con salmuera (2 x), se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto bruto se purifica por cromatografía Isco en fase normal eluyendo con éter metil-t-butílico/hexano proporcionando 3,2 g de 2-bromo-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo . EM (m/z): 368/370 (M+1-t-Bu/M+3-tBu).

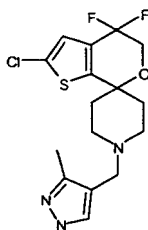
4. 2,4,4-Trifluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo

Se añade butil litio 2,5 M en hexano (47 ml) sobre una solución de 2-bromo-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (1,99 g, 4,69 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) en nitrógeno y a -78 °C. La mezcla se agita a -78 °C durante 1 hora y se añade *N*-fluoro-bencenosulfonimida (3,69 g, 11,73 mmol). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. Se añade solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la fase orgánica se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de sodio y se elimina el disolvente a presión reducida. El material bruto se purifica por cromatografía Isco en fase normal (hexano/acetato de etilo al 3-12%) proporcionando 1,3 g de 2,4,4-trifluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *tert*-butilo que se purifica por HPLC obteniendo 0,818 g de ese compuesto. EM (m/z): 308 (M-t-Bu).

5. 2,4,4-Trifluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]

Se disuelve 2,4,4-trifluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *t*-butilo (2,00 g, 5,50 mmol) en ácido clorhídrico (4N en dioxano) (10 ml, 40 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y después se hace pasar a través de un cartucho SCX de 50 g proporcionando 1,3 g del compuesto del epígrafe después de evaporación de amoniaco 2 N en fracción de metanol. EM (m/z): 264 (M+1).

Preparación 7: 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



A una solución de 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina (105 g, 375 mmol) en tetrahidrofurano (1,58 l) se añade 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (43,40 g, 394,12 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añade triacetoxiborohidruro de sodio en polvo (95,46 g, 450,42 mmol) en 3 porciones. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vierte sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio helada (400 ml). Las fases se separan. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (100 ml). Se lavan las fases orgánicas reunidas con salmuera al 50% y un sólido precipita en la fase orgánica. La fase orgánica se concentra dando 170 g del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 374 (M+1).

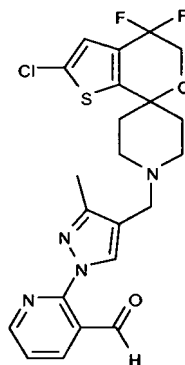
Los compuestos de las Preparaciones 8-11 se preparan esencialmente como se describe en la Preparación 7 usando 1,2-dicloroetano como disolvente.

N.º de Preparación	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: EM (m/z)
8	2-Fluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		93	322 (M+1)

(continuación)

N.º de Preparación	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: EM (m/z)
9	2-Cloro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		99	338 (M+1)
10	2,4,4-Trifluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		99	358 (M+1)
11	2-Cloro-1'-(1H-pirazol-4-ilmetil)espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		99	324 (M+1)

Preparación 12: 2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído

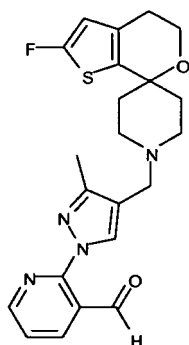


5

A un matraz de 250 ml se añaden yoduro de cobre (I) (1,91 g, 10,03 mmol), 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (25 g, 66,87 mmol), carbonato de potasio (19,60 g, 140,43 mmol), tolueno (50 ml) y una barra de agitación. La mezcla de reacción se desgasifica mediante 5 ciclos de vacío/rellenado. A continuación, se añaden 2-bromo-3-formil-piridina (18,66 g, 100,31 mmol) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (3,16 ml, 20,06 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 min. A continuación, se sumerge en un baño de aceite precalentado a 115 °C y se agita durante 15 h a esa temperatura. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 300 ml de acetato de etilo y se filtra a través de Celite. Se lava con acetato de etilo (100 ml) y solución acuosa de hidróxido de amonio (al 3%) (4 x 100 ml) para separar las trazas de cobre y luego se lava con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La solución se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se evapora a vacío para dar un sólido canela. El sólido se filtra a través de un lecho corto de gel de sílice usando como eluyente 2-propanol/diclorometano (3% al 5% de 2-propanol) dando el compuesto del epígrafe con un rendimiento de un 69%. EM (m/z): 479 (M+1).

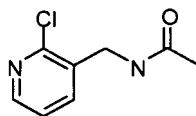
15

Preparación 13: 2-[4-[(2-Fluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído



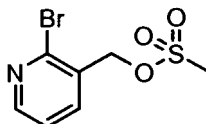
5 El compuesto de la Preparación 13 se prepara esencialmente como se describe en la Preparación 12 usando 2-bromopiridin-3-carbaldehído y 2-fluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]. El residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal proporcionando el 83% del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 427 (M+1).

Preparación 14: N-[(2-cloro-3-piridil)metil]acetamida



10 A una solución de (2-cloro-3-piridil)metanamina (300 mg, 2,10 mmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente se añade anhídrido de ácido acético (198,88 µl, 2,10 mmol) y trietilamina (293,26 µl, 2,10 mmol). Después de 1 h la reacción se inactiva con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó a vacío proporcionando 184 mg de N-[(2-cloro-3-piridil)metil]acetamida. EM (m/z): 185 (M+1).

Preparación 15: Metanosulfonato de (2-bromo-3-piridil)metilo



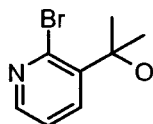
15 1. (2-Bromo-3-piridil)metanol

A un matraz de fondo redondo de 2 l (provisto de una barra de agitación, en nitrógeno y a 0 °C) que contiene 2-bromo-3-piridin-carboxaldehído (22,15 g, 119,08 mmol) y metanol (200 ml), se añade borohidruro de sodio (1,35 g, 35,72 mmol) en tres porciones. Después de 1 h a 0 °C se añade agua (200 ml) y la reacción se concentra a presión reducida para eliminar el metanol. El residuo resultante se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua (200 ml).  
20 La extracción orgánica se lava con salmuera, se agita sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra proporcionando 22 g de (2-bromo-3-piridil)metanol como un sólido blanco. EM (m/z): 188 (M+1), 190 (M+3).

2. Metanosulfonato de (2-bromo-3-piridil)metilo

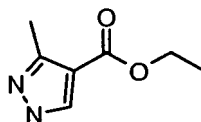
Se añade trietilamina (8,90 ml) a un matraz de fondo redondo que contiene una solución de (2-bromopiridin-3-il)metanol (8 g, 42,55 mmol) en diclorometano (212 ml) a 0 °C, a continuación se añade cloruro de metanosulfonilo (3,95 ml) y la mezcla se agita a esa temperatura durante 1,5 horas. Después de ese tiempo la mezcla se lava con agua y la fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida proporcionando 10,4 g del compuesto del epígrafe sin purificación. EM (m/z): 266, 268 (M+1; M+3).

Preparación 16: 2-(2-Bromo-3-piridil)propan-2-ol



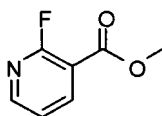
Se disuelve diisopropilamida de litio (2M, 12,5 ml, 25 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y se enfría a -78 °C. Se añade 2-bromopiridina (3,9 g, 25 mmol) gota a gota y la reacción se agita durante 3 horas antes de añadir acetona (1 ml, secada sobre tamices moleculares activados recientemente) y dejando calentar a temperatura ambiente. La reacción se inactiva con cloruro de amonio saturado y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna en sílice, eluyendo con hexano al 20%/éter metil-*terc*-butílico dando el compuesto del epígrafe (1,4 g, 26%). RMN de <sup>1</sup>H (d<sup>6</sup>-dimetilsulfóxido): 8,23 (dd, *J* = 1,9, 4,5 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J*=2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 4,5, 7,7 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 2,12 (s, 1H), 1,46 (s, 6H).

Preparación 17: 3-Metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



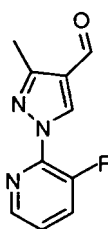
Se añade ácido sulfúrico (18 ml, 337,69 mmol) a una suspensión de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico, 3-metil- (10 g, 79,29 mmol) en etanol (90 ml) y la mezcla se agita a 85 °C durante 20 h. Después de ese tiempo, el disolvente se elimina parcialmente. El residuo se basicifica con hidróxido de sodio 1 M a pH 6-7 y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida proporcionando 10,3 g del compuesto del epígrafe que se usa sin purificación posterior. EM (m/z): 155 (M+1).

Preparación 18: 2-Fluoropiridin-3-carboxilato de metilo



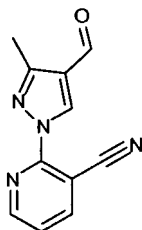
Se añade lentamente diisopropilamida de litio 2 M (11,3 ml, 22,5 mmol) sobre una solución de 2-fluoropiridina (2 g, 20,5 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78 °C. Después de 4 horas a esa temperatura se añade cloroformiato de metilo (1,9 ml, 24,6 mmol) y la mezcla se agita durante una hora más a -78 °C y se deje alcanzar la temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se vierte lentamente sobre agua y se extrae en éter dietílico. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora a vacío. Se purifica el residuo por cromatografía Isco en fase normal eluyendo con hexano/éter dietílico (9/1) dando 495,2 mg del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 156 (M+1).

Preparación 19: 1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído



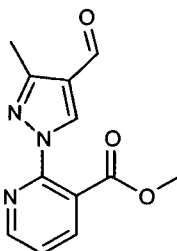
Se añade alcohol *t*-butílico de potasio (29,25 g, 260,68 mmol) a una solución de 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (26,00 g, 236,12 mmol) en dimetilformamida (250 ml) enfriada con baño acuoso. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añade 2,3-difluoropiridina (25 g, 217,24 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se vierte sobre una mezcla de hielo/agua y se extrae en acetato de etilo (3 x 20 ml). Los compuestos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente hexano/alcohol isopropílico proporcionando un material bruto con dimetilformamida residual. El material se disuelve después en acetato de etilo (100 ml) y se lava con agua (3 x 20 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los productos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran dando 19 g del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 206 (M+1).

Preparación 20: 2-(4-Formil-3-metil-pirazol-1-il)piridin-3-carbonitrilo



El compuesto de Preparación 20 se prepara esencialmente como se describe en la Preparación 19 usando 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 2-fluoropiridin-3-carbonitrilo. El compuesto del epígrafe se obtiene con un rendimiento del 23%. EM (m/z): 213 (M+1).

5 Preparación 21: 2-(4-Formil-3-metil-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilato de metilo



10 Se agita una mezcla de 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (300 mg, 2,72 mmol), carbonato de potasio (565 mg, 4,08 mmol), 2-fluoropiridin-3-carboxilato de metilo (507 mg, 3,27 mmol) y dimetilformamida (2 ml) a 60 °C durante 16 h. Se añade agua y el compuesto se extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando hexano:acetato de etilo, 2:1 como eluyente proporcionando 422 mg del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 246 (M+1).

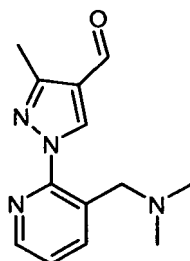
El compuesto de las Preparaciones 22-23 se puede preparar esencialmente como se describe en la Preparación 21 usando el reactivo de 2-cloropiridilo correspondiente.

N.º de Preparación	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: EM (m/z)
22	<i>N</i> -[[2-(4-Formil-3-metil-pirazol-1-il)-3-piridil]metil]acetamida		56	259 (M+1)
23	1-(3-Formil-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo		52	260 (M+1)

15

Preparación 24: 1-[3-(Dimetilaminometil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído





1. 1-[3-(Dimetilaminometil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo

5 Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en la Preparación 7 usando 1-(3-formil-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo y dimetilamina en un rendimiento al 95% y se usa sin purificación posterior después del procesado. EM (m/z): 289 (M+1).

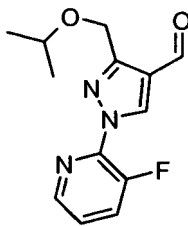
2. [1-[3-(Dimetilaminometil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol

10 A una solución de 1-[3-(dimetilaminometil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo (217,7 g, 0,75 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) enfriada a 0 °C y en nitrógeno, se añade hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahidrofurano (0,9 ml, 0,9 mmol) y la mezcla se agita a esa temperatura durante 5 minutos. La reacción se inactiva con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto en bruto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora a vacío. En este ejemplo particular el compuesto no se aísla en la extracción orgánica y se separa finalmente de la solución acuosa con un cartucho SCX proporcionando 146 mg (78%) de [1-[3-(dimetilaminometil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol que se usa sin purificación posterior. EM (m/z): 247 (M+1).

15 3. 1-[3-(Dimetilaminometil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

20 Se añade 3,3,3-triacetoxi-3-yodoftaluro (0,553 g, 1,3 mmol) a una solución de [1-[3-(dimetilaminometil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol (0,146 g, 0,59 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente. Después de una hora la reacción se inactiva mediante adición de solución de carbonato de sodio 2N y el compuesto se extrae en diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a vacío proporcionando 126 mg de 1-[3-(dimetilaminometil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído que se usa sin purificación posterior. EM (m/z): 245 (M+1).

Preparación 25: 1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-carbaldehído



1. 3-(Bromometil)-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-4-carboxilato de etilo

25 A una solución de 1-(3-fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo (10,2 g, 40,9 mmol) en clorobenceno (205 ml), se añade *N*-bromosuccinimida (8 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita y se irradia con una lámpara de 100 W a temperatura ambiente durante toda una noche. A continuación, se añade más *N*-bromosuccinimida (2 g) y después de 2 horas no se detecta material de partida. Los sólidos se filtran y el disolvente se evapora. El material en bruto se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando un eluyente diclorometano y metanol dando 5,3 g de 3-(bromometil)-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-4-carboxilato de etilo. EM (m/z): 328; 330 (M+1; M+3).

2. 1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-carboxilato de isopropilo

35 A una solución de 3-(bromometil)-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-4-carboxilato de etilo (1,5 g, 4,57 mmol), en propan-2-ol (23 ml), se añade isopropóxido de litio (3,02 g) y la mezcla se agita durante toda una noche a temperatura ambiente. Después de ese tiempo se añade más isopropóxido de litio (4,5 g) en tres porciones de 1,5 g cada una cada 16 horas. Después de la última adición, la mezcla de reacción se agita finalmente a 40 °C durante 16 horas. El disolvente se evapora y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con salmuera. La fase orgánica se decanta y se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía Isco en

fase normal usando como eluyente diclorometano y metanol dando 317 mg de 1-fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-carboxilato de isopropilo. EM (m/z): 322 (M+1).

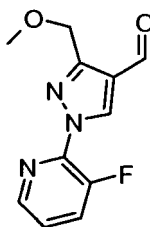
3. 1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-il]metanol

5 A una solución de 1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-carboxilato de isopropilo (316 mg, 0,98 mmol) en éter dietílico (4,9 ml) en nitrógeno y enfriada hasta 0 °C, se añade hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahidrofurano (1,2 ml). La mezcla se agita a 0 °C durante 1 hora. Se añade agua (46 µl) y se agita durante 5 min, seguidamente se añaden sucesivamente solución acuosa al 15% de NaOH (46 µl) y agua (138 µl). Se filtran los sólidos y se evapora el disolvente obteniendo 241 mg de [1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-il]metanol que se usan sin purificación adicional. EM (m/z): 266 (M+1).

10 4. 1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-carbaldehído

Una mezcla de [1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-il]metanol (241 mg; 0,91 mmol) y óxido de manganeso (IV) (791 mg) se agita en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente durante toda una noche. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se filtra sobre Celite y el disolvente se evapora obteniendo 197 mg del compuesto del epígrafe que se usa sin purificación posterior. EM (m/z): 264 (M+1).

15 Preparación 26: 1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carbaldehído



1. 1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxilato de etilo

20 A una solución de éster etílico del ácido 3-bromometil-1-(3-fluoro-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (1,13 g, 3,44 mmol) en acetona (23 ml), se añaden yoduro de potasio (200,1 mg), carbonato de potasio (865,33 mg) y metanol (4,18 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Se detectan éter metílico y éster etílico del compuesto deseado. Se evaporan los disolventes. Se diluye el residuo con diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente. El producto en bruto se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando como eluyente acetato de etilo y hexano proporcionando 599 mg de una mezcla tanto de ésteres de metilo como de ésteres de etilo. MS (m/z): 266 (M+1) y 280 (M+1).

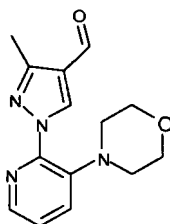
25 2. 1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-il]metanol

Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en la etapa 3 de la Preparación 25 (etapa de reducción) con un rendimiento de un 93% usando un material de partida, 1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxilato de etilo (en una mezcla que contiene también el éster metílico). El [1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(metoximetil)pirazol-4-il]metanol se usa sin purificación posterior. EM (m/z): 238 (M+1).

30 3. 1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carbaldehído

Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en la etapa 4 de la Preparación 25 (etapa de oxidación) con un rendimiento de un 91% y usando como material de partida [1-(3-fluoro-piridin-2-il)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-il]metanol. El compuesto del epígrafe se usa sin purificación posterior. EM (m/z): 236 (M+1).

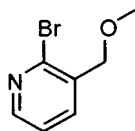
Preparación 27: 3-Metil-1-(3-morfolino-2-piridil)pirazol-4-carbaldehído



35 Una mezcla de 1-(3-fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído (230 mg, 1,12 mmol) y morfolina (2 ml, 22,93 mmol) se calienta en irradiación de microondas (temperatura 160 °C, tiempo de incremento: 2 min, tiempo de mantenimiento: 10 min, potencia: 250 W). El exceso de morfolina se elimina a vacío y el residuo se diluye en

diclorometano y se lava en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando hexano/acetato de etilo como eluyente (desde el 50 hasta el 100% en acetato de etilo) proporcionando el 72% del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 273 (M+1).

5 Preparación 28: 2-Bromo-3-(metoximetil)piridina



10 A una solución de (2-bromopiridin-3-il)metanol (20 g, 106,37 mmol) en 140 ml de tetrahidrofurano se añade hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (6,38 g, 155,5 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución se agita a 0 °C durante 30 minutos. Se añade yoduro de metilo (7,95 ml, 127,6 mmol) sobre la solución y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla se agita por adición de agua y el producto en bruto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a vacío proporcionando 2-bromo-3-(metoximetil)piridina con un rendimiento de un 98% que se usa sin purificación posterior. EM (m/z): 202 (M+1) y 204 (M+3).

15 Los compuestos de las Preparaciones 29-30 se preparan esencialmente como se describe en la Preparación 28 usando los reactivos de yoduro de alquilo correspondientes.

N.º de Preparación	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: EM (m/z)
29	2-Bromo-3-(etoximetil)piridina		99	216, 218 (M+1, M+3)
30	2-Bromo-3-(ciclopropilmetoximetil)piridina		100	242, 244 (M+1, M+3)

Preparación 31: 2-Bromo-3-(isopropoximetil)piridina



1. 2-Bromo-3-(bromometil)piridina

20 Un matraz de Schlenk de 25 ml se carga con alcohol bencílico de 2-bromo-3-piridina (1 g, 5,32 mmol) y diclorometano (15 ml). Se enfrió la solución resultante hasta 0 °C en un baño de agua salada/hielo con agitación magnética vigorosa. A continuación, se añade tribromuro de fósforo (0,55 ml, 5,80 mmol) gota a gota para controlar la exotermia por debajo de 10 °C. Se originó una suspensión espesa y, después de la adición, el baño se retira y la suspensión se calienta a temperatura ambiente. Seguidamente, la mezcla se calienta gradualmente a reflujo durante 3 horas y después a temperatura ambiente durante toda una noche.

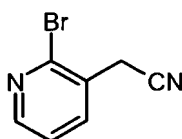
Sobre la mezcla previamente enfriada a 0 °C, se añade agua helada y después se ajusta el pH a básico añadiendo solución 2 M de carbonato de sodio. La fase orgánica se separa y la solución acuosa se lava dos veces con diclorometano (2 x 10 ml). Todos los compuestos orgánicos se reúnen, se secan sobre sulfato de magnesio, se

filtran y el disolvente se evapora a presión reducida proporcionando 1,2 g de 2-bromo-3-bromometil-piridina que se usa sin purificación posterior.

## 2. 2-Bromo-3-(isopropoximetil)-piridina

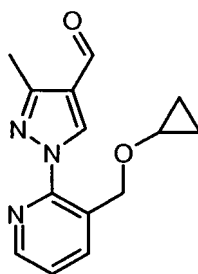
5 A una solución de alcohol isopropílico (7,31 ml, 95,65 mmol) en dimetilformamida (50 ml) a 0 °C se añade hidruro de sodio (3,63 g, 90,87 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos (esta reacción se hace funcionar usando un escudo como protección especial). A continuación, se añade 2-bromo-3-bromometil-piridina (6 g, 23,91 mmol) en 10 ml de dimetilformamida por medio de una jeringa y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera y agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida. El material en bruto se purifica por  
10 cromatografía Isco de fase normal usando acetato de etilo y hexano como eluyente (gradiente del 5 al 25% de acetato de etilo) proporcionando 3,67 g del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 230, 232 (M+1; M+3).

### Preparación 32: 2-(2-Bromo-3-piridil)acetonitrilo



15 Una mezcla de 2-bromo-3-bromometil-piridina (840 mg, 3,35 mmol) y cianuro de sodio (187,99 mg, 3,68 mmol) se agita y se somete a reflujo durante 1 hora en una mezcla de agua (10 ml) - etanol (2 ml). La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a vacío dando un 83% del compuesto del epígrafe que se usa sin purificación. EM (m/z): 197 (M+1), 199 (M+3).

### Preparación 33: 1-[3-(Ciclopropoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído



20

#### 1. 1-[3-(Hidroximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de éster etílico del ácido 1-(3-formil-piridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1 g, 3,9 mmol) en metanol (25 ml), se añade borohidruro de sodio (220,2 mg, 5,8 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se elimina y el producto en bruto se disuelve en acetato de etilo y se lava con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el disolvente se evapora a presión reducida dando 1 g de 1-[3-(hidroximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo. EM (m/z): 262 (M+1).

25

#### 2. 3-Metil-1-[3-(viniloximetil)-2-piridil]pirazol-4-carboxilato de etilo

30 Se disuelven trifluoroacetato de paladio (II) (5,1 mg, 15,3 μmol) y 4,7-difenil-fenantrolina (5,1 mg, 15,3 μmol) en éter n-butílico (6,1 ml, 61,2 mmol) y éster etílico del ácido 1-(3-hidroximetil-piridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (800 mg, 3,1 mmol) y se añaden unas pocas gotas de trietilamina. El matraz se sella y agita a 75 °C durante 24 horas. A continuación, la mezcla se enfría hasta 24 °C y se filtra a través de un lecho corto de Celite. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando hexano y acetato de etilo como eluyentes (5-20% en acetato de etilo) dando 605 mg de 3-metil-1-[3-(viniloximetil)-2-piridil]pirazol-4-carboxilato de etilo. EM (m/z): 288 (M+1).

35

#### 3. 1-[3-(Ciclopropoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo

40 Se añade dietilcinc 1,0 M en hexano (365,7 μl, 3,5 mmol) en nitrógeno a diclorometano (0,9 ml). La solución se enfría hasta 0 °C y se añade muy lentamente una solución de ácido trifluoroacético (268,4 μl, 3,5 mmol) en diclorometano (0,9 ml). Después de 20 min se añade una solución de diyodometano (286,1 μl, 3,5 mmol) en diclorometano (0,9 ml). Después de otros 20 min, se añade una solución de éster etílico del ácido 3-metil-1-(3-viniloximetil-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (510 mg, 1,8 mmol) en diclorometano (0,9 ml). La mezcla se agita a

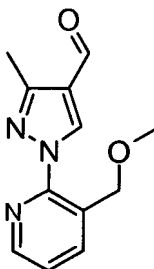
40

temperatura ambiente durante toda una noche. Se añade HCl al 5% y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando hexano y el acetato de etilo como eluyentes (5-20% en acetato de etilo) obteniendo 310 mg de 1-[3-(ciclopropoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato. EM (m/z): 302 (M+1).

4. 1-[3-(Ciclopropoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

A una solución de éster etílico de ácido 1-(3-ciclopropoximetil-piridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (410 mg, 1,03 mmol) en tetrahidrofurano (0,15 M) a 0 °C en nitrógeno, se añade hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahidrofurano (1,2 equivalentes). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se añade solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se elimina a presión reducida. El material en bruto se disuelve en diclorometano (14 ml) y se añade óxido de manganeso (IV) (1,2 g, 13,9 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda una noche y después se filtra a través de un lecho corto de Celite y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto en bruto se hace pasar a través de un lecho corto de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo y diclorometano). El disolvente se elimina a presión reducida proporcionando 90 mg del producto del epígrafe. EM (m/z): 258 (M+1).

Preparación 34: 1-[3-(Metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído



1. 1-[3-(Metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo

Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en la Preparación 12 usando 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 2-bromo-3-(metoximetil)piridina con un rendimiento de un 83%. EM (m/z): 276 (M+1).

2. 1-[3-(Metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol

Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en la Preparación 24 (etapa 2) usando 1-[3-(metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo con un rendimiento de un 88%. EM (m/z): 234 (M+1).

3. 1-[3-(Metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

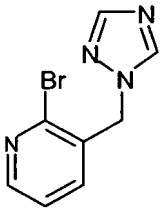
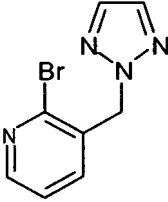
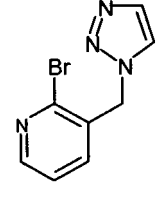
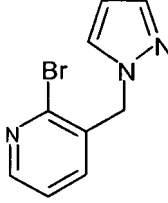
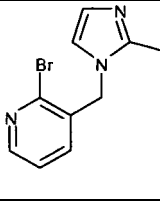
Se agita en diclorometano (20 ml) una mezcla de [1-[3-(metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol (2,2 g, 9,4 mmol) y óxido de manganeso (IV) (19 g, 188,8 mmol) a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se filtra sobre Celite y el disolvente se evapora a presión reducida proporcionando 1,8 g del compuesto del epígrafe que se usa sin purificación posterior. EM (m/z): 232 (M+1).

Preparación 35: 2-Bromo-3-(imidazol-1-ilmetil)piridina

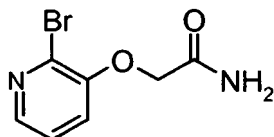


A una solución de metanosulfonato de (2-bromo-3-piridil)metilo (2,5 g, 9,39 mmol) en etanol (46,97 ml) a temperatura ambiente se añaden carbonato de potasio (2,62 g) y 1H-imidazol (1,31 g). La mezcla se agita a 50 °C. Se forma una especie de emulsión espesa y se añaden 10 ml de etanol y la especie de emulsión se agita a 50 °C durante toda una noche. Se añade agua hasta que se disolvieron todos los sólidos. A continuación, se concentra a presión reducida y el residuo se diluye con acetato de etilo y se lava con bicarbonato de sodio (solución acuosa saturada). La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente a vacío. El material en bruto se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando como eluyente diclorometano y metanol (98/2 a 90/10) proporcionando 1,42 g del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 238, 240 (M+1; M+3).

Los compuestos de las Preparaciones 36-40 se preparan esencialmente como se describe en la Preparación 35 a partir de los heteroanillos nitrogenados correspondientes.

N.º de Preparación	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: EM (m/z)
36	2-bromo-3-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)piridina		39	239, 241 (M+1, M+3)
37	2-bromo-3-(triazol-2-ilmetil)piridina		33 <sup>a</sup>	239, 241 (M+1, M+3)
38	2-bromo-3-(triazol-1-ilmetil)piridina		63 <sup>a</sup>	239, 241 (M+1, M+3)
39	2-bromo-3-(pirazol-1-ilmetil)piridina		41	238, 240 (M+1, M+3)
40	2-bromo-3-[(2-metilimidazol-1-il)metil]piridina		61	252, 254 (M+1, M+3)
a) Ambos compuestos se obtienen en la misma reacción.				

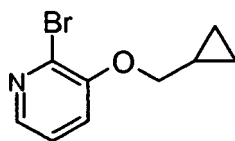
Preparación 41: 2-[(2-Bromo-3-piridil)oxi]acetamida



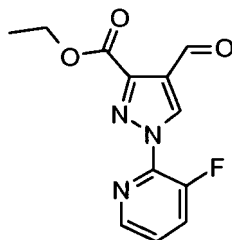
5

A una solución de 2-bromo-3-piridinol (1,5 g, 8,49 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0 °C se añade hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (509,44 mg, 12,74 mmol) y la mezcla se agita a esa temperatura durante 30 min. Después de acetamida, se añade 2-cloro- (16,98 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa secada en sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a vacío para dejar el compuesto del epígrafe con un rendimiento de un 75%. El compuesto del epígrafe se usa sin purificación posterior alguna. EM (m/z): 231 (M+1), 233 (M+3).

10

Preparación 42: 2-Bromo-3-(ciclopropilmetoxi)piridina

A una solución de 2-bromo-3-piridinol (500 mg, 2,83 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se añade a 0 °C hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (169,81 mg, 4,25 mmol). La mezcla se agita a esa temperatura durante 15 min y se añade bromometilciclopropano (329,66  $\mu$ l, 3,40 mmol). A continuación, la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a vacío. El producto en bruto se hace pasar a través de un tapón de gel de sílice y el compuesto se eluyó con diclorometano proporcionando 23% del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 228 (M+1), 230 (M+3).

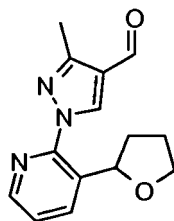
10 Preparación 43: 1-(3-Fluoro-2-piridil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo1. 4-Formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

Se carga un matraz de fondo redondo de 100 ml con clorhidrato de semicarbazida (2 g, 17,93 mmol), piruvato de etilo (11,8 ml) y etanoato de sodio (2,97 g). A continuación, se añade agua (9 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos, a continuación se filtra y los sólidos se lavan con más agua. Se seca a vacío sólido blanco en un horno (40 °C) durante toda una noche. Se obtienen 2,66 g de etil-2-(carbamoilhidrazino)-propanoato puro. Se añade gota a gota cloruro de fosforilo (3,28 ml) a dimetilformamida (7,13 ml) a 0 °C. Se retira el baño de enfriamiento para alcanzar temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se calienta hasta 40 °C y se añade 2-(carbamoilhidrazono)propanoato de etilo obtenido antes (2,66 g, 15,36 mmol) en varias porciones durante 15-20 min (generación de gas durante la adición). Cuando la temperatura interna es de 55 °C, se retira el baño de calentamiento de tal forma que la temperatura interna se mantiene en el intervalo 60-70 °C. A continuación, la mezcla se calienta hasta 80 °C. Casi no se observó más generación de gas una vez la reacción se estabiliza a 80 °C. La solución resultante se agita a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de agua/hielo (30 ml) y se agita proporcionando una suspensión. Se añade gota a gota solución al 50% de hidróxido de sodio hasta que se alcanzó pH 10. La solución se agita a 50 °C durante 5 minutos. La solución se enfría después con un baño de hielo/agua y se añade solución acuosa al 35% de ácido clorhídrico hasta pH 7. La mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se tritura con hexano y algunas gotas de diclorometano dando 1,6 g de 4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo que se usan en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (m/z): 169 (M+1).

30 2. 1-(3-Fluoro-2-piridil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo

Se calienta y se agita una mezcla de 4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,6 g, 9,52 mmol), 2,3-difluoropiridina (1,20 g) y carbonato de potasio (1,97 g) en dimetilformamida (8 ml) a 100 °C durante 1,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. Se añade agua y la fase orgánica se extrae con acetato de etilo, se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía Isco en fase normal usando acetato de etilo y hexano dando 711 mg del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 264 (M+1).

Preparación 44: 3-Metil-1-(3-(tetrahidrofuran-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído



### 1. 3-(2,5-Dihidrofuran-2-il)-2-fluoropiridina

5 A un tubo de ensayo con tapón de rosca que contiene acetato de potasio (440 mg, 4,5 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (1,4 g, 4,5 mmol) y tamices moleculares 4Å en dimetilformamida seca (1,8 ml) se añaden bajo nitrógeno 2-fluoro-3-yodopiridina (400 mg, 1,8 mmol), 2,3-dihidrofurano (1,4 ml, 18 mmol) y acetato de paladio (20 mg, 0,09 mmol). El tubo de reacción se sella rápidamente y se agita durante toda una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con éter dietílico y la mezcla se filtra sobre Celite. El filtrado se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se evapora a vacío. El residuo resultante se purifica mediante gel de sílice usando cromatografía Isco en fase normal eluyendo con hexano:acetona (gradiente del 5 al 30% en acetona) dando 170 mg de 3-(2,5-dihidrofuran-2-il)-2-fluoropiridina. EM (m/z): 166 (M+1).

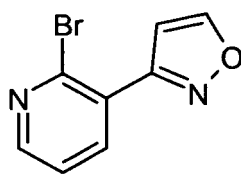
### 2. 2-Fluoro-3-(tetrahidrofuran-2-il)piridina

15 Un matraz de fondo redondo que contiene 3-(2,5-dihidrofuran-2-il)-2-fluoropiridina (170 mg, 1 mmol) y Pd al 10%/C en metanol (3,1 ml) se evacúa a vacío y se rellena con hidrógeno con la ayuda de un globo. La reacción se agita durante toda una noche a temperatura ambiente y se filtra sobre Celite. El disolvente se evapora a vacío dando 148 mg de 2-fluoro-3-(tetrahidrofuran-2-il)piridina. EM (m/z): 168 (M+1).

### 3. 3-Metil-1-(3-(tetrahidrofuran-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

20 A un tubo de ensayo con tapón de rosca que contiene 2-fluoro-3-(tetrahidrofuran-2-il)piridina (148 mg, 0,88 mmol) en dimetilformamida (2,2 ml) se añaden 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (81 mg, 0,74 mmol) y carbonato de potasio (152 mg, 1,1 mmol). El tubo de reacción se sella rápidamente (precaución: posible aumento de la presión; usar un escudo de seguridad) y se agita en un baño de aceite precalentado a 110 °C durante 18 h con la ayuda de un agitador magnético. La mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se evapora a vacío. El residuo resultante se purifica mediante gel de sílice usando cromatografía Isco en fase normal eluyendo con hexano:acetona (gradiente del 5 al 20% en acetona) dando 116 mg del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 258 (M+1).

### 25 Preparación 45: 3-(2-Bromo-pirid-3-il)isoxazol



#### 1. Oxima de 2-bromopiridin-3-carbaldehído

30 A una solución de 2-bromopiridin-3-carbaldehído (2,04 g) en etanol (25 ml) se añade clorhidrato de hidroxilamina (948 mg, 13,16 mmol) y etanoato de sodio (1,09 g, 13,16 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se reparte entre diclorometano y agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y el disolvente se evapora a vacío dando 2 g de oxima de 2-bromopiridin-3-carbaldehído. EM (m/z): 201/203 (M+1/M+3).

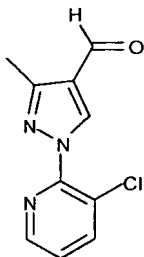
#### 2. [3-(2-Bromo-3-piridil)isoxazol-5-il]-trimetil-silano

35 A una suspensión en agitación de oxima de 2-bromopiridin-3-carbaldehído (400 mg, 1,99 mmol) en diclorometano (3,98 ml) a 0 °C, se añaden en porciones piridina (201,13 µl, 2,49 mmol) seguida por N-clorosuccinimida (337,19 mg, 2,49 mmol). A continuación, se añaden (trimetilsilil)acetileno (350,60 µl, 2,49 mmol) seguido por trietilamina (346,68 µl, 2,49 mmol). La mezcla se agita desde 0 °C hasta temperatura ambiente. Después de dos horas, se añaden más piridina (321,81 µl, 3,98 mmol) y N-clorosuccinimida (539,51 mg, 3,98 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Seguidamente, la mezcla de reacción se inactiva con solución saturada de cloruro de amonio. Las fases se separan y los compuestos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida dando [3-(2-bromo-3-piridil)isoxazol-5-il]-trimetil-silano en rendimiento cuantitativo. EM (m/z): 297/299 (M+1/M+3).

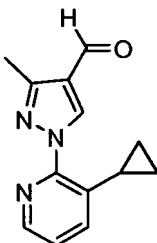


3. 3-(2-Bromo-3-piridil)isoxazol

A una solución de [3-(2-bromo-3-piridil)isoxazol-5-il]-trimetil-silano (620 mg, 2,09 mmol) en metanol (18 ml), se añade carbonato de potasio (29,12 mg, 208,59  $\mu$ mol) en una porción. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se elimina a vacío. El producto en bruto se reparte entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de amonio. Los productos orgánicos se lavan con agua y se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando como eluyente hexano/acetato de etilo de 66/33 a 50/50 dando 140 mg de compuesto del epígrafe como un sólido blanco. EM (m/z): 225/227 (M+1/M+3)

Preparación 46: 1-(3-Cloro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

A una solución de 3-metil-pirazol-4-carbaldehído (0,5 g, 4,5 mmol) en dimetilformamida seca (15 ml) se añade carbonato de potasio (2,5 g, 18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 40 °C durante 30 min y después se añade 1-fluoro-2-cloropiridina (0,77 g, 6 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua y luego se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. La mezcla en bruto se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice que eluye con hexano/acetato de etilo (75:25, 65:35) proporcionando 0,525 g (52%) del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 222 (M+1).

Preparación 47: 1-(3-Ciclopropil-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído1. Éster etílico del ácido 1-(3-bromo-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico

A la solución de éster etílico del ácido 3-metil-pirazol-4-carboxílico (2,0 g, 13 mmol) en dimetilformamida seca (30 ml) se añade carbonato de potasio (7,2 g, 52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a 40 °C durante 30 min y después se añade 1-fluoro-2-bromopiridina (3,0 g, 17 mmol). La mezcla de reacción se agita a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua y después se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice que eluye con hexano/acetato de etilo (85:15, 80:20) proporcionando 3,2 g (79%) de éster etílico del ácido 1-(3-bromo-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico. EM (m/z): 312 (M+3), 310 (M+1).

2. Éster etílico del ácido 1-(3-ciclopropil-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico

Se desgasifica una mezcla de éster etílico del ácido 1-(3-bromo-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico (1,5 g, 5,5 mmol), fosfato de potasio (4,0 g, 19,2 mmol), ácido ciclopropilborónico (0,7 g, 8,2 mmol) y tolueno/agua (2:1, 15 ml) con nitrógeno y se añaden triciclohexilfosfeno (0,153 g, 0,54 mmol) y acetato de paladio (0,061 g, 0,27 mmol). La mezcla se desgasifica de nuevo con nitrógeno y el recipiente de reacción se sella y se calienta a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice que eluye con hexano/acetato de etilo (85:15) proporcionando 1,6 g (93%) de éster etílico del ácido 1-(3-ciclopropil-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico. EM (m/z): 272 (M+1).

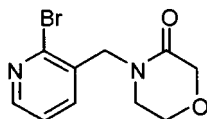
3. [1-(3-Ciclopropil-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-il]-metanol

5 A una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (0,44 g, 11,7 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 ml) se añade una solución de éster etílico del ácido 1-(3-bromo-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico (1,6 g, 5,8 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78 °C. Después de adición completa la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente después de agitar durante toda una noche. La mezcla de reacción se inactiva con hidróxido de sodio 1N después se filtra a través del Celite. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra proporcionando 1,1 g (84%) de [1-(3-ciclopropil-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-il]-metanol. EM (m/z): 230 (M+1).

4. 1-(3-Ciclopropil-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

10 A una solución de [1-(3-ciclopropil-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-il]-metanol (1,1 g, 5,0 mmol) en diclorometano seco (15 ml) se añade clorocromato de piridinio (1,2 g, 5,5 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h y después se filtran a través de Celite. El filtrado se concentra a presión reducida. La mezcla en bruto se purifica en gel de sílice que eluye con hexano/acetato de etilo (90:10, 80:20) proporcionando 0,2 g (20%) del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 228 (M+1).

15 Preparación 48: 4-[(2-Bromo-3-piridil)metil]morfolin-3-ona

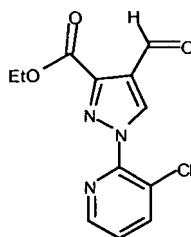


20 A una solución de 2-bromo-3-bromometil-piridina (0,68 g, 2,36 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se añaden hidruro de sodio (0,11 g, suspensión al 60%, 2,82 mmol), morfolin-3-ona (0,20 g, 1,97 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de finalizar, la mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 25 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (55:45) proporcionando 0,35 g (66%) del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 271/273 (M+1/M+3).

25 Los compuestos de las Preparaciones 49-50 se preparan esencialmente como se describe en la Preparación 48 a partir del reactivo lactama correspondiente.

N.º de Preparación	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: EM (m/z)
49	1-[(2-bromo-3-piridil)metil]-pirrolidin-2-ona		80	255/257 (M+1, M+3)
50	1-[(2-bromo-3-piridil)metil]-piperidin-2-ona		59	269/271 (M+1/ M+3)

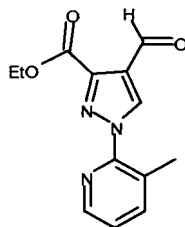
Preparación 51: 1-(3-Cloro-2-piridil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo



30 A una solución de 4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,70 g, 10,1 mmol) y 3-cloro-2-fluoropiridina (1,99 g, 15,1 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se añade carbonato de potasio (2,80 g, 20,2 mmol) y la mezcla se agita a 100 °C durante 16 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se reparte entre agua (25 ml) y acetato de etilo

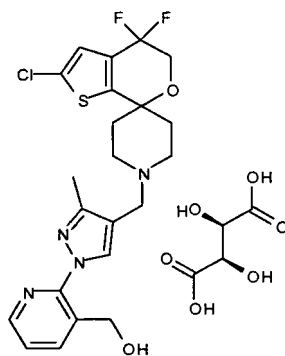
(25 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de sodio, se concentran a vacío y se purifican por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (50:50) proporcionando 1,5 g (54%) del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 280 (M+1).

Preparación 52: 1-(3-Metil-2-piridil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo



5 Una mezcla de 1-(3-cloro-2-piridil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,5 mmol), trimetilboroxina (0,44 g, 3,50 mmol) y carbonato de potasio (1,4 g, 10,1 mmol) en dioxano (18 ml) y agua (2 ml) se desgasifica con gas nitrógeno durante 10 min y después se añade trifenilfosfina de paladio (0,40 g, 0,3 mmol) y se agita a 110 °C durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se reparte entre diclorometano (50 ml) y agua (25 ml). La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 25 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (70:30) proporcionando 0,12 g (13%) del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 260 (M+1).

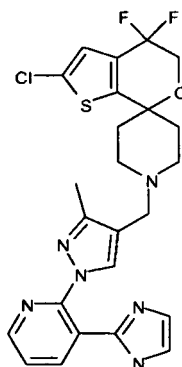
Ejemplo 1: (L)-Tartrato de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol



15 A una solución de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído (12,50 g, 26,10 mmol) en diclorometano (125 ml) a 0 °C se añaden borohidruro de sodio (0,395 g, 10,44 mmol) y metanol (37,50 ml). El baño de hielo se retira y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade agua (50 ml) y la mezcla se concentra a la mitad del volumen dando como resultado un precipitado sólido pegajoso blanco. Se añade diclorometano (100 ml) y la mezcla bifásica se separa. La fase orgánica se lava con agua (50 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a medio volumen (aproximadamente 100 ml). Se añade éter metil-*terc*-butílico (100 ml) y la solución se concentra proporcionando un precipitado. El sólido se filtra y seca a vacío dando 12 g de [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol. EM (m/z): 481 (M+1).

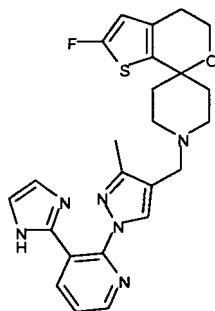
25 La base libre del compuesto del epígrafe (0,48 g, 1 mmol) se disuelve en 3 ml de metanol y se añade una solución de ácido (L)-tartárico (0,15 g, 1 mmol) en metanol. La mezcla se agita durante diez minutos. El disolvente se evapora y el residuo se seca a vacío durante toda una noche dando (L)-tartrato de [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol en un rendimiento cuantitativo. EM (m/z): 481 (M+1).

30 Ejemplo 2: 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[3-(4H-imidazol-2-il)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



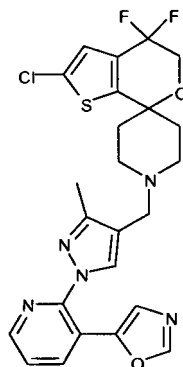
5 Se añaden una solución de glioxal al 40% en agua (4,69 ml, 40,71 mmol) y amoniaco 2 N en metanol (54,29 ml, 108,57 mmol) a una suspensión de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído (6,50 g, 13,57 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agita durante cinco minutos a 0 °C y después a 40 °C durante 1 hora. Se añade diclorometano (10 ml) a la suspensión disolviendo casi todo el material. La mezcla se agita durante 4 horas dando como resultado una solución marrón clara. La solución se agita durante 8 horas a 40 °C. Se añaden glioxal al 40% en agua (2,34 ml, 20,36 mmol) y amoniaco 2 N en metanol (27,14 ml, 54,29 mmol) y la mezcla se agita a 40 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentra a aproximadamente 100 ml y se vierte sobre hielo/agua (400 ml) y se forma un precipitado sólido beige. El sólido se filtra, se lava con agua y se seca a vacío (7 g). El sólido se reúne con más material en bruto preparado esencialmente por el mismo procedimiento (10 g). El sólido reunido se disuelve en diclorometano y se filtra a través de un lecho corto de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (96/4). Las fracciones que contienen producto se combinan y concentran proporcionando un sólido amarillo claro (11 g). El sólido se extrajo con hexano al 10%/diclorometano a reflujo y se concentra el filtrado. El sólido se purifica posteriormente por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio 2 N en mezclas de metanol/diclorometano, proporcionando 6,5 g de compuesto del epígrafe. EM (m/z): 518 (M+1).

Ejemplo 3: 2-Fluoro-1'-[[1-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



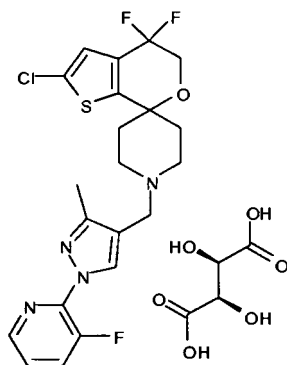
20 Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 2 usando 2-[4-[(2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído. El residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal proporcionando 32% del compuesto del epígrafe: espectro de masas (m/z): 465 (M+1).

25 Ejemplo 4: 5-(2-(4-((2'-Cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)oxazol



5 A un tubo de ensayo con tapón de rosca que contiene 2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)nicotinaldehído (0,120 g, 0,25 mmol) en metanol (2,5 ml) se añaden carbonato de potasio (0,104 g, 0,75 mmol) e isocianuro de *p*-toluenosulfonilmetilo (0,054 g, 0,28 mmol) en nitrógeno. El tubo de reacción se sella rápidamente (precaución: posible aumento de presión; usar un escudo de seguridad) y se agita en un baño de aceite precalentado a 65 °C durante 3 horas con la ayuda de un agitador magnético. La mezcla se diluye con metanol y se purifica usando un cartucho SCX de 2 g. Los disolventes se evaporan a vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía Isco en fase normal eluyendo con hexano/etanol (5-30%) dando 0,093 g del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 518 (M+1).

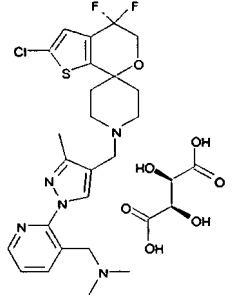
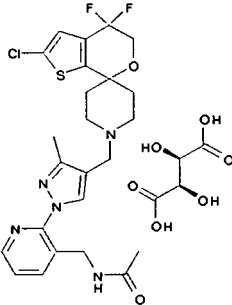
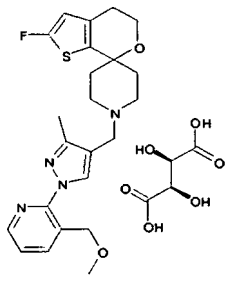
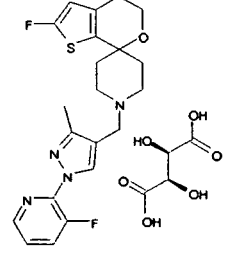
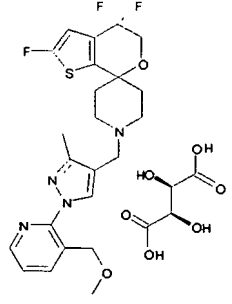
10 Ejemplo 5: 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[3-fluoro-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



15 A una solución de 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (19,99 g, 64,33 mmol) en 1,2-dicloroetano (120 ml) se añade 1-(3-fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído (12 g, 58,48 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Después, se añade triacetoxiborohidruro de sodio en polvo (18,59 g, 87,72 mmol) (temperatura interna 25-35 °C) y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añade una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio mezclada con hielo (200 ml) en porciones con agitación. Las fases se separan. La fase acuosa se extrae con éter metil-*terc*-butílico (30 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua (50 ml) y salmuera al 50% (50 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran proporcionando un aceite espeso que se purificado por cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas de diclorometano/metanol como eluyente dando 18 g de un aceite espeso que se tritura con hexano y éter metil-*terc*-butílico al 10%/hexano proporcionando 16,5 g de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]. EM (m/z): 469 (M+1). La sal tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 469 (M+1).

25 Los compuestos de los Ejemplos 6 - 15 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 5 usando el aldehído correspondiente.

30

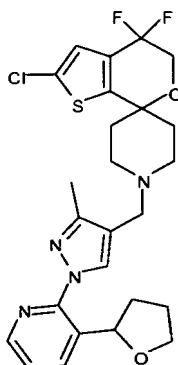
Ej.	Nombre Químico	Estructura	% de Rendimiento	Datos Físicos: EM (m/z)
6	(L)-Tartrato de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]-N,N-dimetil-metanamina		39	508 (M+1)
7	(L)-Tartrato de N-2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metil]acetamida		23	523 (M+1)
8	(L)-Tartrato de 2-fluoro-1'-[[1-[3-(metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		46 <sup>a</sup>	443 (M+1)
9	(L)-Tartrato de 2-fluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		38 <sup>a</sup>	417 (M+1)
10	(L)-Tartrato de 2,4,4-trifluoro-1'-[[1-[3-(metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		72	479 (M+1)

(continuación)

Ej.	Nombre Químico	Estructura	% de Rendimiento	Datos Físicos: EM (m/z)
11	(L)-Tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[3-fluoro-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		64	499 (M+1)
12	(L)-Tartrato de 2,4,4-trifluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		51	453 (M+1)
13	(L)-Tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-(3-morfolino-2-piridil)pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		60	536 (M+1)
14	(L)-Tartrato de 2-cloro-1'-[[1-[3-(metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		76	459 (M+1)
15	(L)-Tartrato de 2-cloro-1'-[[1-[3-(ciclopropoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		69	521 (M+1)

<sup>a</sup> Las reacciones e llevan a cabo usando tetrahidrofurano como disolvente.

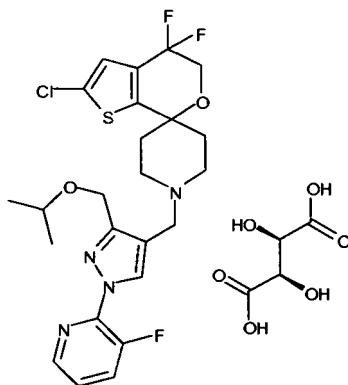
Ejemplo 16: 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-(3-tetrahidrofuran-2-il-2-piridil)pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



5 A un tubo de ensayo con tapón de rosca que contiene una mezcla de 3-metil-1-(3-(tetrahidrofuran-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído (192 mg, 0,75 mmol), 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano (209 mg, 0,75 mmol) y ácido acético (43  $\mu$ l, 0,75 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,6 ml) se añade triacetoxiborohidruro de sodio (238 mg, 1,1 mmol). El tubo de reacción se sella y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas con la ayuda de un agitador magnético. La mezcla se diluye con metanol y se purifica usando un cartucho SCX de 10 g y el disolvente se evapora a vacío. El residuo resultante se purifica adicionalmente por cromatografía Isco en fase normal eluyendo con hexano:acetona (gradiente del 5 al 30% en acetona) dando 113 mg del compuesto del epígrafe como una mezcla racémica. EM (m/z): 521 (M+1).

La resolución enantiomérica se lleva a cabo en condiciones de SCF (cromatografía en fluido supercrítico) usando Chiralpak AD-H® (Chiral Technologies, Inc., West Chester, Pensilvania, EEUU) como fase estacionaria y dióxido de carbono/metanol/dimetiletilamina (0,2%) como fase móvil. El primer eluyente es el enantiómero deseado.

15 Ejemplo 17: (L)-Tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]

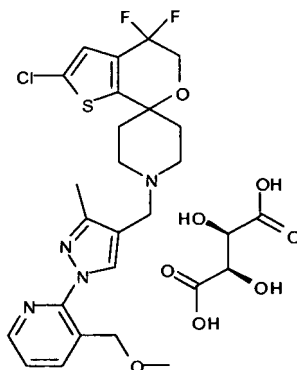


20 A una solución de 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (170 mg, 0,61 mmol) en diclorometano (2,4 ml) se añade 1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-carbaldehído (192 mg). La mezcla se agita 10 min a temperatura ambiente. A continuación, se añade triacetoxiborohidruro de sodio (268,3 mg) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla se diluye con diclorometano y se inactiva lentamente con bicarbonato de sodio (solución saturada). La fase orgánica se extrae después con más diclorometano, se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por HPLC en fase inversa dando 67,9 mg de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]. EM (m/z): 527 (M+1).

La sal tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 527 (M+1).

Ejemplo 18: (L)-Tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-(metoximetil)-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]





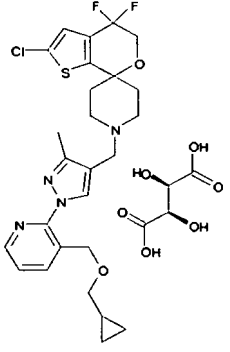
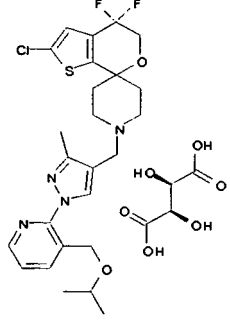
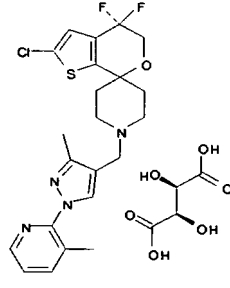
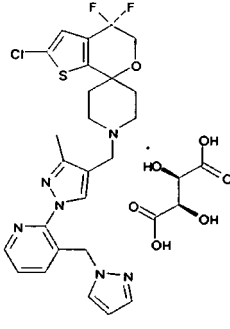
5 Se añaden a un tubo de ensayo con tapón de rosca yoduro de cobre (I) (1,15 g, 6,02 mmol), 2-cloro-4,4-difluoro-1'-  
 [(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (15 g, 40,12 mmol), carbonato de potasio  
 (11,76 g, 84,26 mmol), 15 ml de tolueno (previamente se ha burbujeado con nitrógeno durante 20 minutos) y una  
 10 barra agitadora. La mezcla de reacción se hace burbujear con nitrógeno durante 10 min adicionales y después se  
 añaden 2-bromo-3-metoximetil-piridina (10,54 g, 52,16 mmol) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (1,90 ml,  
 12,04 mmol). El tubo de reacción se sella rápidamente (precaución: posible aumento de presión; usar un escudo de  
 seguridad), se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos y se sumerge en un baño de aceite precalentado a  
 115 °C durante 24 h. La muestra se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se filtra a  
 15 través de Celite. Los disolventes se evaporan a vacío. El residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal  
 usando hexano (30-70%)/acetato de etilo. Las fracciones deseadas se recogen y se evaporan. Se vuelven a purificar  
 algunas fracciones impuras (<2g) por cromatografía Isco en fase normal usando hexano (al 20-60% en acetato de  
 etilo) como eluyente. Todas las fracciones que contienen compuesto final se reúnen y se evaporan hasta sequedad  
 a vacío. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava con solución acuosa al 10% de hidróxido de amonio  
 eliminando residuos de cobre. El disolvente orgánico se evapora y el compuesto se seca durante toda una noche  
 proporcionando 13 g de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[3-(metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-  
 tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]. EM (m/z): 495 (M+1).

La sal tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 495 (M+1).

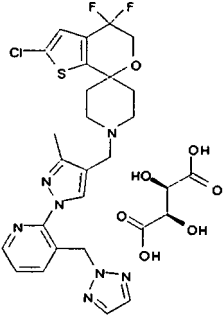
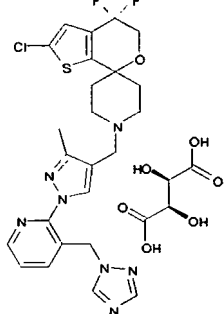
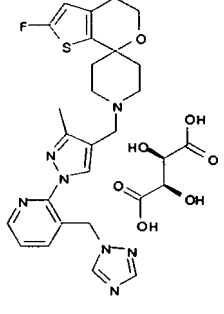
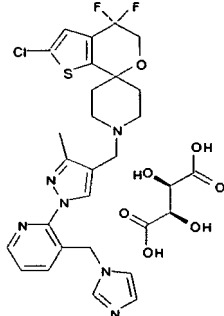
20 Los compuestos de los Ejemplos 19 - 35 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 18 a partir de  
 la piridina 2-bromo-3-sustituída correspondiente (Ejemplos 19-32 y 34-35) o la piridina 2-yodo-3-sustituída (Ejemplo  
 33).

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: EM (m/z)
19	(L)-Tartrato de 2-cloro-1'-[[1-[3-(etoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		50	509 (M+1)

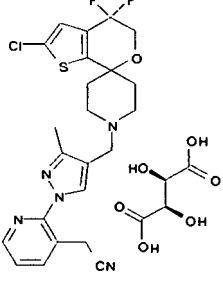
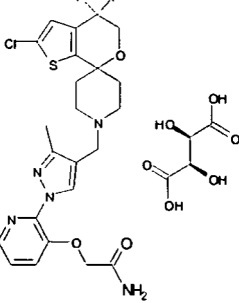
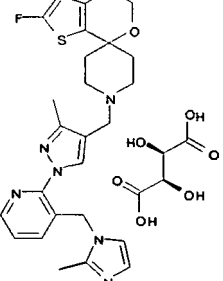
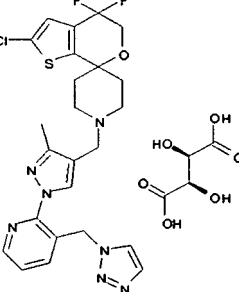
(continuación).

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: EM (m/z)
20	(L)-Tartrato de 2-cloro-1'-[[1-[3-(ciclopropilmetoximetil)-2-piridil]-3-metilpirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		65	535 (M+1)
21	(L)-tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[3-(isopropoximetil)-2-piridil]-3-metilpirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		59	523 (M+1)
22	(L)-Tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-(3-metil-2-piridil)pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		53	465 (M+1)
23	(L)-Tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(pirazol-1-ilmetil)-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		30	531 (M+1)

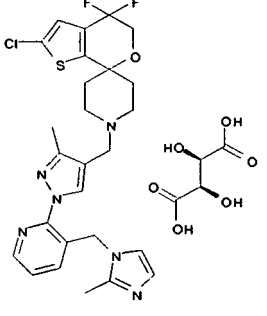
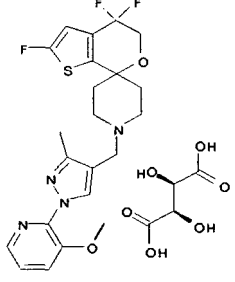
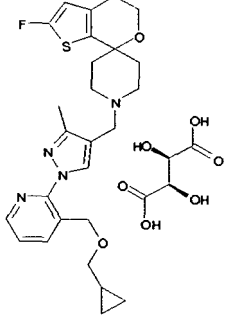
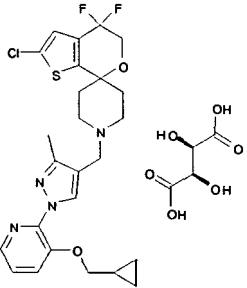
(continuación).

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: EM (m/z)
24	(L)-Tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(triazol-2-ilmetil)-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		44	532 (M+1)
25	(L)-Tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		62	532 (M+1)
26	(L)-Tartrato de 2-fluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		70	480 (M+1)
27	(L)-Tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[3-(imidazol-1-ilmetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		37	531 (M+1)

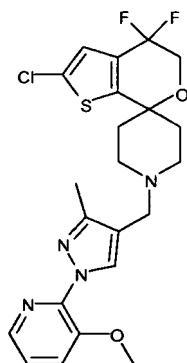
(continuación).

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: EM (m/z)
28	(L)-Tartrato de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]acetonitrilo		51	490 (M+1)
29	(L)-Tartrato de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]oxi]acetamida		13	524 (M+1)
30	(L)-tartrato de 2-fluoro-1'-[[3-metil-1-[3-[(2-metilimidazol-1-il)metil]-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		57	493 (M+1)
31	(L)-Tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(triazol-1-il)metil]-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		64	532 (M+1)

(continuación).

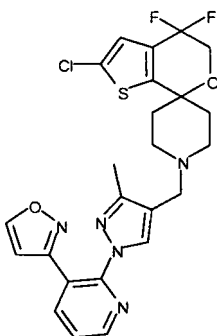
N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: EM (m/z)
32	(L)-Tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(2-metilimidazol-1-il)metil]-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		62	545 (M+1)
33	(L)-Tartrato de 2,4,4-trifluoro-1'-[[1-(3-metoxi-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		59	465 (M+1)
34	(L)-Tarrato de 1'-[[1-[3-(ciclopropilmetoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]-2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		48	483 (M+1)
35	(L)-Tartrato de 2-cloro-1'-[[1-[3-(ciclopropilmetoxi)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		76	521 (M+1)

Ejemplo 36: 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-metoxi-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



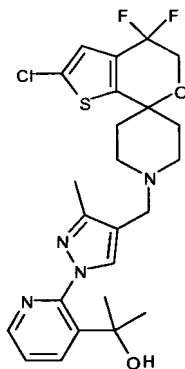
5 A un tubo de ensayo con tapón de rosca se añaden yoduro de cobre (I) (23,74 mg, 0,125 mmol), 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (233,00 mg, 0,623 mmol), carbonato de potasio (182,71 mg, 1,31 mmol), tolueno (2 ml) (se había burbujado previamente con nitrógeno durante 20 min) y una barra agitadora. La mezcla de reacción se hace burbujear con nitrógeno durante 20 minutos y luego se añaden 2-yodo-3-metoxipiridina (302,01 mg, 1,25 mmol) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (39,31  $\mu$ l, 0,25 mmol). El tubo de reacción se sella rápidamente (precaución: posible aumento de presión; usar un escudo de seguridad) y se sumerge en un baño de aceite precalentado a 110 °C durante 24 horas con la ayuda de un agitador magnético. A continuación, se vierte la mezcla en columna SCX (25 g) y se eluye con metanol y después con solución 2 N de amoníaco en metanol. La fracción básica se concentra y el residuo resultante se purifica por HPLC básico dando 162 mg del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 481 (M+1).

10 Ejemplo 37: 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-(isoxazol-3-il-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



15 Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 36 usando 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] y 3-(2-bromo-pirid-3-il)isoxazol como material de partida. El residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal (acetato de etilo se usa como eluyente) proporcionando 45% de rendimiento del compuesto del epígrafe: espectro de masas (m/z): 518 (M+1).

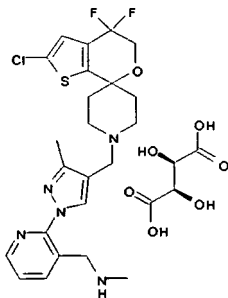
20 Ejemplo 38: 2-(2-(4-((2'-Cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)propan-2-ol



A un tubo de ensayo con tapón de rosca que contiene 2-(2-bromo-3-piridil)propan-2-ol (520 mg, 2,41 mmol) en dimetilformamida seca (3,2 ml) se añaden en nitrógeno 4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-

5 tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol (600 mg, 1,6 mmol), óxido de cobre (I) (23 mg, 160  $\mu$ mol), (R,R)-(-)-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (68 mg, 480  $\mu$ mol) y carbonato de cesio (1040 mg, 3,2 mmol). El tubo de reacción se sella rápidamente (precaución: posible aumento de presión; usar un escudo de seguridad) y se agita en un baño de aceite precalentado a 110 °C durante 16 h con la ayuda de un agitador magnético. La mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se evapora a vacío. El residuo resultante se purifica mediante gel de sílice usando cromatografía Isco en fase normal eluyendo con hexano:etanol (gradiente del 2 al 15% en etanol) dando 310 mg del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 509 (M+1).

10 Ejemplo 39: (L)-Tartrato de 1-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]-N-metil-metanamina



La base libre del compuesto del epígrafe se prepara esencialmente como se describe en la Preparación 7 usando 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído y metilamina con un rendimiento de un 51%. EM (m/z): 494 (M+1).

15 La sal tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 551 (M+1).

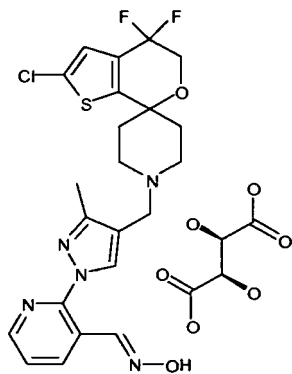
Los compuestos de los Ejemplos 40-44 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 39 a partir del aldehído y amina correspondientes. (El Ejemplo 43 se prepara usando 1,2-dicloroetano como disolvente).

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: EM (m/z)
40	(L)-Tartrato de N-2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metil]propan-2-amina		34	522 (M+1)
41	(L)-Tartrato de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metilamino]acetónitrilo		70	519 (M+1)

(continuación)

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: EM (m/z)
42	(L)-Tartrato de 2-[4-[(2-fluoro-espiro[4,5-dihidro-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metilamino]acetonitrilo		27	453 (M+1)
43	(L)-Tartrato de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metilamino]acetamida		53	485 (M+1)
44	(L)-Tartrato de 1-[[2-[4-[(2-fluoro-espiro[4,5-dihidro-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metilamino]propan-2-ona		38	537 (M+1)

Ejemplo 45: (L)-Tartrato de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído oxima



5

0.

A una solución de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído (0,210 g, 0,438 mmol) en etanol (3 ml) se añaden clorhidrato de hidroxilamina (0,038 g,



0,526 mmol) y etanoato de sodio (0,044 g, 0,526 mmol) y la mezcla se agita a reflujo durante 1 h. El disolvente se evapora y el residuo se extrae con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se evapora a vacío. El residuo se purifica por HPLC de fase inversa básica proporcionando 0,110 g de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído oxima. EM (m/z): 494 (M+1).

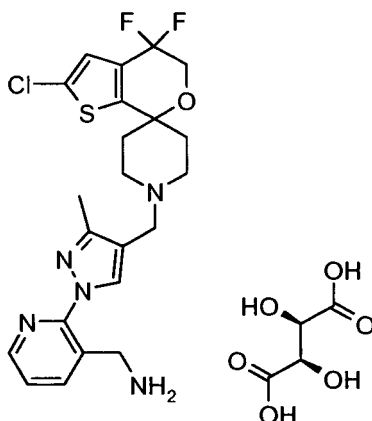
La sal tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 494 (M+1).

Los compuestos de los Ejemplos 46-47 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 45 a partir de los correspondientes aldehído e hidroxilamina.

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: EM (m/z)
46	(L)-Tartrato de 1-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]-N-metoxi-metanimina		73	508 (M+1)
47	(L)-Tartrato de 1-[2-[4-[(2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]-N-metoxi-metanimina		64	456 (M+1)

10

Ejemplo 48: (L)-Tartrato de [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanimina



1. 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metil]

isoindol-1,3-diona

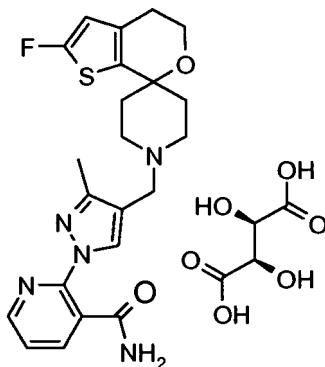
Se añade diisopropilazodicarboxilato (0,105 ml, 0,54 mmol) a una solución de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol (0,173 g, 0,36 mmol), ftalimida (0,079 mg, 0,54 mmol) y trifetilfosfina (0,142 g, 0,54 mmol) en tolueno (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. El disolvente se elimina y el residuo se purifica primero usando un cartucho SCX de 2 g y luego por evaporación del amoniaco 2 N en la fracción de metanol por cromatografía Isco en fase normal eluyendo con hexano (3%-30%)/etanol dando 0,201 g de 2-[[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metil]isoindolina-1,3-diona. EM (m/z): 610 (M+1).

2. (L)-Tartrato de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanamina

A un matraz que contiene 2-[[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metil]isoindolina-1,3-diona (0,201 g, 0,33 mmol) y 24 µl de agua en etanol (2,5 ml) se añade monohidrato de hidrazina (0,04 g, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2,5 horas y después se diluye con metanol y se purifica usando un cartucho SCX de 2 g. Después de evaporación de la fracción de amoniaco 2N en metanol, el producto resultante se purifica por cromatografía Isco en fase normal eluyendo con etanol y una solución al 15% de hidróxido de amonio (7 N en metanol) en etanol (gradiente del 25-90% del eluyente básico) produciendo 129 mg del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 480 (M+1).

La sal tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 480 (M+1).

20 Ejemplo 49: 2-[4-[(2-Fluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído



1. 2-[4-[(2-Fluoro-espiro[4,5H-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbonitrilo:

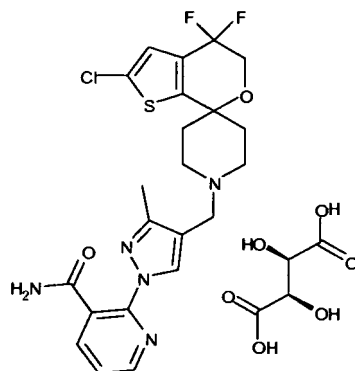
Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en la Preparación 7 usando 2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] y 2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)piridin-3-carbonitrilo. El residuo se purifica por SCX dando 2-[4-[(2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbonitrilo con un rendimiento de un 32%. EM (m/z): 424 (M+1).

2. (L)-Tartrato de 2-[4-[(2-fluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

A una solución de 2-[4-[(2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbonitrilo (0,71 mmol, 0,30 g) en dimetilsulfóxido (7,5 ml) se añade carbonato de potasio (0,049 g, 0,35 mmol) y la mezcla se enfría hasta 0-5 °C antes de añadir solución de peróxido de hidrógeno al 33% en agua (0,39 ml, 3,78 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añade cuidadosamente agua y la mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando como eluyente mezclas de diclorometano/metanol dando 0,252 g que se purifican luego por HPLC de fase inversa proporcionando 0,198 g de 2-[4-[(2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida. EM (m/z): 442 (M+1).

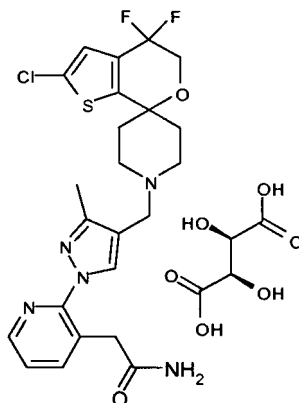
La sal tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 442 (M+1).

40 Ejemplo 50: (L)-Tartrato de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



5 El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 49 usando 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] y 2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)piridin-3-carbonitrilo como materiales de partida con un rendimiento general de un 15% (rendimiento de un 22% en la primera etapa y rendimiento de un 66% en la segunda etapa). EM (m/z): 494 (M+1).

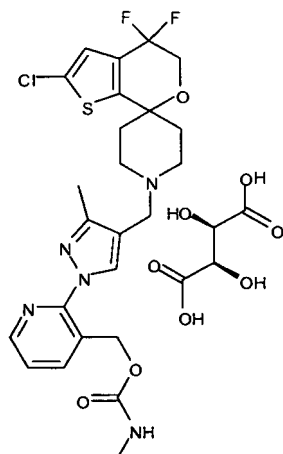
Ejemplo 51: (L)-Tartrato de 2-[2-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridil]-3-piridil]acetamida



10 A una solución de 2-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]acetanitrilo (170 mg, 346,96  $\mu$ mol) en dimetilsulfóxido (4 ml) se añade carbonato de potasio (23,98 mg, 173,48  $\mu$ mol) y la mezcla se enfría hasta 0-5 °C. Se añade solución de peróxido de hidrógeno al 33% en agua (189,54  $\mu$ l, 1,84 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente 16 horas y después se añaden más solución de peróxido de hidrógeno en agua al 33% (189,54  $\mu$ l, 1,84 mmol) y carbonato de potasio (23,98 mg, 173,48  $\mu$ mol). Se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a vacío. El compuesto se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando diclorometano y amoníaco 2 N en metanol como eluyentes (1,5 al 6% en amoníaco 2 N en metanol) proporcionando el 19% de la base libre del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 508 (M+1).

15 La sal tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 508 (M+1).

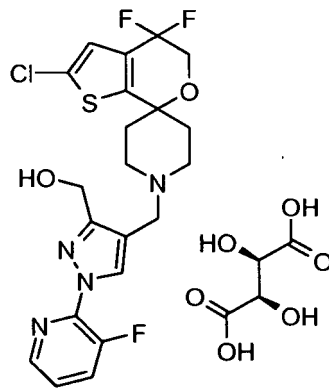
20 Ejemplo 52: (L)-Tarrato de N-metilcarbamato de [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metilo



Se añade isocianato de metilo (5,80  $\mu$ l, 0,096 mmol) a una solución de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il]metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol (0,042 g, 0,087 mmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 1 h sin ninguna evolución de reacción observada por CL/EM, se añaden trietilamina (12,17  $\mu$ l, 87,32  $\mu$ mol) e isocianato de metilo (5,8  $\mu$ l, 0,096 mmol) y la reacción se agita durante toda una noche. Se añaden más trietilamina (12,17  $\mu$ l, 87,32  $\mu$ mol) e isocianato de metilo (5,8  $\mu$ l, 0,096 mmol) y después de 24 h el disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal con diclorometano/hidróxido de amonio 2 N en metanol (0 al 5% en hidróxido de amonio 2 N en metanol) como eluyente proporcionando 0,041 g de [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il]metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metil *N*-metilcarbamato. EM (m/z): 538 (M+1).

La sal tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 538 (M+1).

Ejemplo 53: (*L*)-Tartrato de [4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il]metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-il]metanol



1. 4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il]metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 1-(3-fluoro-2-piridil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo (342,5 mg) en 1,2-dicloroetano (6,7 ml), se añade 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (280 mg, 1 mmol). La mezcla se agita durante 10 minutos. A continuación, se añade triacetoxiborohidruro de sodio (442 mg) y la mezcla se agita durante toda una noche a temperatura ambiente. Se añade bicarbonato de sodio (solución acuosa saturada) y la fase orgánica se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a vacío. El producto en bruto se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando como eluyente acetato de etilo y hexano dando 450 mg de 4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il]metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-carboxilato de etilo. EM (m/z): 527 (M+1).

2. (*L*)-Tartrato de [4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il]metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-il]metanol

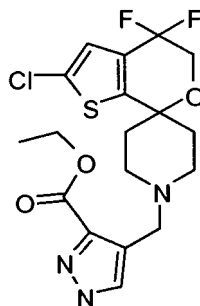
A una solución de 4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il]metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-carboxilato de etilo (250 mg, 0,47 mmol) en tetrahidrofurano (2,37 ml) en atmósfera de nitrógeno y enfriado a 0 °C, se añade lentamente hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahidrofurano (569,3  $\mu$ l). La mezcla se agita a esa temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añaden 22  $\mu$ l de agua y se retira el baño de

enfriamiento y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 min antes de añadir 22 µl de solución acuosa al 15% de hidróxido de sodio y 65 µl de agua. Los sólidos se separan por filtración y el disolvente se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando como eluyente diclorometano y metanol dando 141 mg del compuesto del epígrafe como base libre. EM (m/z): 485 (M+1).

- 5 La sal tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 485 (M+1).

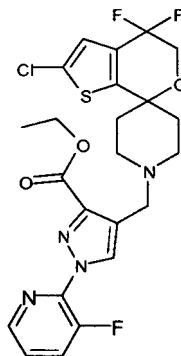
Procedimiento alternativo para preparar la base libre de Ejemplo 53:

1. 4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



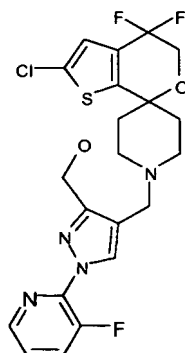
- 10 A una suspensión de 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina (18,3 g, 65,42 mmol) en tetrahidrofurano (0,2 l) se añade 4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (10 g, 59,47 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añade triacetoxiborohidruro de sodio (16,39 g, 77,31 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 min. A continuación, la mezcla de reacción se vierte sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio - hielo (200 ml). Las fases se separan. La fase acuosa se basicifica con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavan con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran dando 22,5 g del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 432 (M+1).

2. 4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-carboxilato de etilo



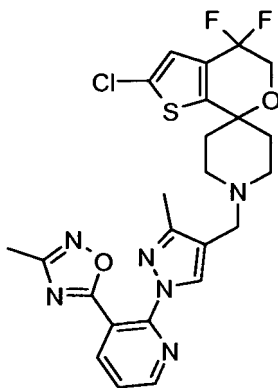
- 20 A una solución de 4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (22,5 g, 52,10 mmol) en dimetilformamida (225,00 ml) se añade carbonato de potasio (10,80 g, 78,14 mmol) y 2,3-difluoropiridina (7,19 g, 62,52 mmol) y la suspensión resultante se agita a 60 °C 15 h. A continuación, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo/salmuera (30 ml) y se añade CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) a la suspensión resultante. La solución se lava con H<sub>2</sub>O (2 x 50 ml). Los productos orgánicos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran dando un producto en bruto por filtración con SiO<sub>2</sub> eluyendo con mezclas 2-propanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dando 18 g del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 527 (M+1).

3. 4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-il]metanol



- 5 A una solución de 4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-carboxilato de etilo (2,6 g, 4,93 mmol) en tetrahidrofurano (26,00 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> y enfriada hasta -10 °C, se añade lentamente gota a gota hidruro de diisobutilaluminio 1 M en tolueno (23,68 ml, 23,68 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agita a esa temperatura 15 min y luego se retira el baño frío y se calienta la mezcla hasta temperatura ambiente. A continuación, se añade gota a gota H<sub>2</sub>O (100 ml) a -10 °C. La suspensión resultante se extrae con EtOAc (2 x 30 ml). Los productos orgánicos reunidos se lavan con H<sub>2</sub>O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentran proporcionando un aceite marrón claro que se disuelve en éter metil-t-butílico (10 ml) y cristaliza en cristales blancos. Se agita la suspensión formada y se añade hexano (10 ml) gota a gota agitando mientras. El sólido se filtra dando 2 g del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 485 (M+1).

10 Ejemplo 54: 2-(4-((2'-Cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piridina



- 15 1. Éster metílico del ácido 2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-nicotínico

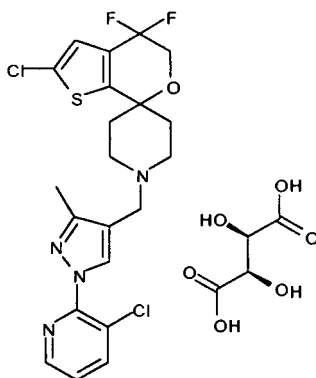
- 20 A un tubo de ensayo con tapón de rosca se añaden óxido de cobre (I) (11 mg, 0,08 mmol), 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (300 mg, 0,8 mmol), carbonato de cesio (523 mg, 1,6 mmol), dimetilformamida seca (1,6 ml) y una barra agitadora. La mezcla de reacción se hace burbujear con nitrógeno durante 20 minutos y después se añaden 2-yodopiridin-3-carboxilato de metilo (511 mg, 1,9 mmol) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,24 mmol; 34 mg). El tubo de reacción se sella rápidamente (precaución: posible aumento de presión; usar un escudo de seguridad) y se sumerge en un baño de aceite precalentado a 110 °C durante 16 horas con la ayuda de un agitador magnético. A continuación, se vierte la mezcla en una columna SCX (10 g) y se eluye con metanol y después con solución 2 N de amoníaco en metanol. La fracción básica se concentra y el residuo resultante se purifica mediante gel de sílice usando cromatografía Isco en fase normal con hexano:etanol (gradiente desde el 2 hasta el 15% en etanol) dando 307 mg de éster metílico del ácido 2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-nicotínico. EM (m/z): 309 (M+1).

- 25 2. 2-(4-((2'-Cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piridina

- 30 A una solución de acetamida oxima (154 mg, 2,1 mmol) en 7 ml de tetrahidrofurano, se añaden en argón 139 mg de tamicas moleculares de 4Å molidos e hidruro de sodio (2,1 mmol; 84 mg como el 60% en aceite mineral). La mezcla se deja agitar durante 30 min a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade éster metílico del ácido 2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-nicotínico (309 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se calienta a 50 °C durante 40 min. Se inactiva después de enfriar con

agua y se extrae con diclorometano. Después de secar la fase orgánica con sulfato de magnesio y de evaporación del disolvente, el residuo se diluye en metanol y se purifica usando un cartucho SCX de 5 g. El residuo resultante se purifica adicionalmente por HPLC-EM en fase inversa semipreparativa usando una columna XBridge (5  $\mu$ m, 19 x 100 mm) y un gradiente de 60 a 80% de B en A en 5 min a un caudal de 25 ml/min (condiciones básicas A: bicarbonato de amonio 20 mM pH 9 y B: acetonitrilo) dando 71 mg del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 533 (M+1).

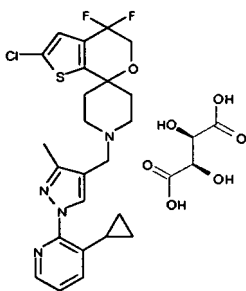
Ejemplo 55: (L)-Tartrato de 2-cloro-1'-[[1-(3-cloro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



A una solución de 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano] (0,2 g, 0,71 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añaden 1-(3-cloro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído (0,19 g, 0,86 mmol) y unas pocas gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (0,315 g, 1,43 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava con solución de bicarbonato de sodio y salmuera. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. La mezcla en bruto se purifica por HPLC proporcionando 0,195 g (56%) de 2-cloro-1'-[[1-(3-cloro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]. EM (m/z): 485 (M+1).

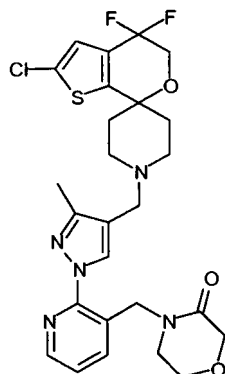
La sal tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 485 (M+1).

Ejemplo 56: (L)-Tartrato de 2-cloro-1'-[[1-(3-ciclopropil-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 55 usando 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano] y 1-(3-ciclopropil-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído como materiales de partida con un rendimiento de un 41%. EM (m/z): 491 (M+1).

Ejemplo 57: 4-[2-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridil]-3-piridil]metil]morfolin-3-ona



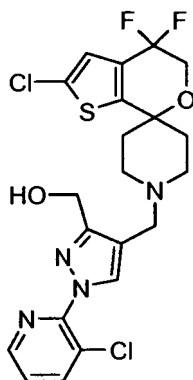
Una mezcla de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (0,20 g, 0,53 mmol), 4-[(2-bromo-3-piridil)metil]morfolin-3-ona (0,21 g, 0,77 mmol), yoduro de cobre (I) (0,015 g, 0,078 mmol) y carbonato de cesio (0,36 g, 1,10 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se desgasifica haciendo burbujear argón durante 15 minutos. Se añade (1*R*,2*R*)-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,02 g, 0,14 mmol) mientras se desgasifica durante 15 minutos y luego se calienta la mezcla hasta 130 °C durante 16 horas. Después de completarse, la mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite. El residuo se lava con acetato de etilo (2 x 25 ml) y el filtrado se lava con agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (96:4) proporcionando 0,12 g (30%) del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 564 (M+1).

Los compuestos de los Ejemplo 58-59 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 57 a partir de intermedios descritos en las Preparaciones 49 y 50 respectivamente.

N.º de Ej.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: EM (m/z)
58	1-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metil]pirrolidin-2-ona		15	548 (M+1)
59	1-[[2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metil]piperidin-2-ona		15	562 (M+1)

15 Ejemplo 60: [4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-cloro-2-piridil)pirazol-3-il]metanol





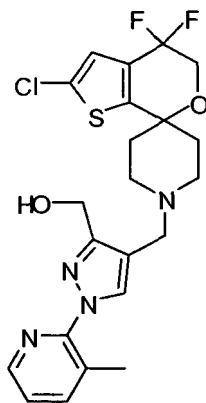
1. 4-((2'-Cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-1-(3-cloro-2-piridil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

5 A una solución de clorhidrato de 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano] (0,35 g, 1,1 mmol) y 1-(3-cloropiridin-2-il)-4-formil-pirazol-3-carboxilato (0,3 g, 1,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se añade *N*-metil-morfolina (0,33 g, 3,2 mmol) y tamices moleculares (0,10 g). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (0,58 g, 2,7 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite y se reparte entre diclorometano (15 ml) y agua (15 ml). La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (98:2) proporcionando 0,4 g (67%) de 4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-1-(3-cloro-2-piridil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo. EM (m/z): 543 (M+1).

2. [4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-cloro-2-piridil)pirazol-3-il]metanol

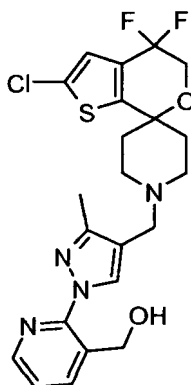
15 A una solución de 4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-1-(3-cloro-2-piridil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,4 g, 0,73 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) y etanol (5 ml) se añade borohidruro de litio (1,80 ml, solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 3,68 mmol) a 0 °C y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Después de completarse, la mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a vacío. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (97:3) proporcionando 0,14 g (39%) del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 500 (M+1).

Ejemplo 61: [4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-metil-2-piridil)pirazol-3-il]metanol



25 El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 60 usando clorhidrato de 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano] y 1-(3-metilpiridin-2-il)-4-formil-pirazol-3-carboxilato como materiales de partida con un rendimiento de un 14%. EM (m/z): 481 (M+1).

Ejemplo 62: 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol



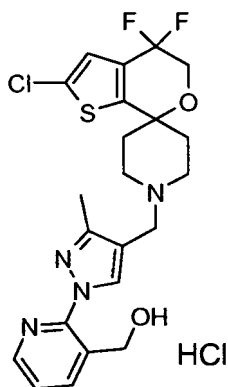
1. 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído

Una mezcla de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (168,4 g, 451 mmol), CuI (12,9 g, 67,7 mmol) y carbonato de potasio (131 g, 947 mmol) se desgasifica en tolueno anhidro (340 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. Se añaden secuencialmente 2-bromo-piridin-3-carboxaldehído (125 g, 677 mmol) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (21,3 ml, 135,4 mmol). Los contenidos se desgasifican 30 minutos antes de calentar hasta 105 °C agitando mientras durante 18 horas. El análisis de CL/EM de la mezcla de reacción revela el consumo completo de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (1,5 l), se agita y se filtra a través de un lecho corto de Celite. Las aguas madres se lavan secuencialmente con hidróxido de amonio al 10% (5 x 100 ml), agua (3 x 100 ml) y salmuera. Ello se seca después (sulfato de sodio), se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en gel de sílice usando acetato de etilo al 50% en hexano que contiene trietilamina al 1% proporcionando 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído como un sólido (156 g, rendimiento al 72%). EM (m/z): 479 (M+1).

2. 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol

A una solución de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído (180 g, 377 mmol) en diclorometano anhidro (1,5 l) a 0 °C se añadió secuencialmente borohidruro de sodio (7,2 g, 188,5 mmol) y metanol anhidro (0,5 l) y se deja que el contenido alcance temperatura ambiente agitando mientras 30 min. El análisis de CL/EM de la mezcla de reacción indica la finalización. Se eliminan los productos volátiles a presión reducida y el residuo obtenido se reparte entre diclorometano (2 l) y agua (300 ml). Las fases se separan y la fase orgánica se lava secuencialmente con solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (300 ml), agua (3 x 300 ml), salmuera, se seca (sulfato de sodio), se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en gel de sílice usando acetato de etilo al 50-55% en hexano conteniendo trietilamina al 1% proporcionando 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridil]metanol como un sólido (167 g, rendimiento al 92%). EM (m/z): 481 (M+1).

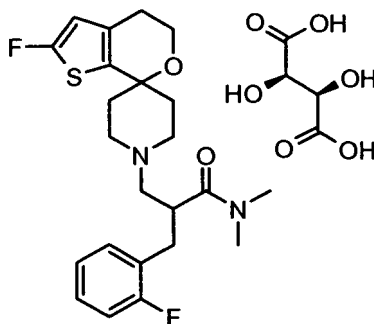
Ejemplo 63 Sal clorhidrato de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol



Se calienta 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol (157,4 g, 328 mmol) en acetato de etilo (1,5 l) a 80 °C hasta que se obtiene una solución transparente. A la solución caliente que contiene base libre se añade lentamente HCl 5-6 N en isopropanol (65,6 ml, 328 mmol) y

5 el contenido se agita vigorosamente mientras que se permite a la mezcla alcanzar temperatura ambiente durante 2 horas. Se observa precipitación a medio camino de la adición de HCl. El sólido blanco resultante se filtra, se lava con éter dietílico (3 x 1 l), se seca a vacío a 50 °C durante 3 días proporcionando sal clorhidrato de [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol como un sólido blanquecino (165 g, rendimiento al 97%). EM (m/z): 481 (M+1).

Compuesto trazador de la ocupación de receptor: (L)-Tartrato de 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)-N,N-dimetil-propanamida



10 1. 2-Fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)-propanoato de *tert*-butilo

Se disuelve 2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,2-c]piran-7,4'-piperidina] (2,7 g, 11,9 mmol) en metanol (60 ml). A continuación, se añaden trietilamina (2,65 ml) y acrilato de *tert*-butilo (3,55 ml, 23,76 mmol) y la mezcla se calienta a 65 °C durante 5 horas. Se retira calor y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. Se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto por cromatografía Isco en fase normal usando acetato de etilo/hexano 1/1 como eluyente proporcionando 4,2 g del compuesto deseado como un aceite incoloro.  
15 EM (m/z): 356 (M+1).

2. 2-[(2-Fluorofenil)metil]-3-(2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)propanoato de *tert*-butilo

A una solución agitada de 3-(2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il) propanoato de *tert*-butilo (4,9 g, 13,78 mmol) en tetrahidrofurano (41 ml) en N<sub>2</sub> y enfriada a -78 °C, se añade gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M (41,35 ml, 41,45 mmol). La mezcla resultante se agita a esa temperatura durante 3 horas. A continuación, se añade 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1,33 ml, 11,03 mmol) y la solución resultante se agita a la misma temperatura durante 30 min. A la mezcla resultante, se añade bromuro de 2-fluorobencilo (2,33 ml, 19,3 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 ml) y la agitación se continúa. La temperatura se deja ir desde -78 °C hasta temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción en bruto se inactiva con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio, el disolvente se evapora y el producto en bruto se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando acetato de etilo/hexano desde 5/95 hasta 20/80 proporcionando 5,06 g del compuesto del epígrafe obtenido como un aceite incoloro. EM (m/z): 464 (M+1).  
20  
25

30 3. Sal trifluoroacetato del ácido 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)propanoico

Se agita una mezcla de 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)propanoato de *tert*-butilo (5,06 g, 10,91 mmol) y ácido trifluoroacético (26,20 ml, 218 mmol) a temperatura ambiente durante toda una noche. El disolvente se evapora hasta sequedad y el producto en bruto se usa sin purificación posterior.

35 4. 2-[(2-Fluorofenil)metil]-3-(2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)-N,N-dimetil-propanamida

Se disuelve sal trifluoroacetato del ácido 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)propanoico (5,68 g, 10,89 mmol) en diclorometano (218 ml), a continuación se añaden seguidamente trietilamina (12,14 ml, 87,13 mmol), clorhidrato de dimetilamina (1,80 g, 21,78 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4,18 g, 21,78 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,34 g, 21,78 mmol) a la solución a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se trata con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano (3 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando diclorometano/amonio 2 N en metanol de 100/0 a 90/10 como eluyente dando 4,0 g (84,5%) del compuesto del epígrafe. EM (m/z): 435 (M+1).  
40

5. (L)-Tartrato de 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespíro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)-N,N-dimetil-propanamida

La solución enantiomérica de 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespíro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)-N,N-dimetil-propanamida (2,3 g, 5,29 mmol) se lleva a cabo con una columna Chiralpak AD® (Chiral Technologies, Inc., West Chester, Pensilvania, EEUU) usando hexano/dimetiletilamina al 0,2% en etanol 9/1. El compuesto deseado se obtiene con un rendimiento de un 36% como el primer enantiómero que eluye.

La sal tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 435 (M+1).

Difracción de polvo de rayos X

El patrón de XRD del sólido cristalino se obtiene en un difractómetro en polvo de rayos X Bruker D4 Endeavor, equipado con una fuente de  $\text{CuK}\alpha\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$  y un detector Vantec, que funciona a 35 kV y 50 mA. La muestra se explora entre 4 y 40° en 2θ, con un tamaño de etapa de 0,0087° en 2θ y a una velocidad de exploración de 0,5 segundos/etapa y con divergencia de 0,6 mm, dispositivo antidispersión fijo de 5,28 y hendiduras de detector de 9,5 mm. El polvo seco se envasó en un soporte de muestras de cuarzo y se obtuvo una superficie lisa usando una lámina de vidrio. Los patrones de difracción de forma cristalina se recogieron a temperatura ambiente y a humedad relativa ambiente. El fondo se eliminó antes de la recogida de picos. Se conoce bien en la técnica de cristalografía que, para cualquier forma de cristal dada, las intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferida que resulta de factores tales como morfología cristalina y el hábito cristalino. Cuando están presentes los efectos de la orientación preferida, se alteran las intensidades de pico, pero las posiciones de pico características del polimorfo están inalteradas. Véase, por ejemplo, La Farmacopea de Estados Unidos #23, formulario nacional N.º 18, páginas 1843-1844, 1995. Además, se conoce también en la técnica de la cristalografía que para cualquier forma de cristal dada las posiciones del pico angular pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones de pico pueden cambiar debido a una variación en la temperatura o humedad a la que se analiza una muestra, un desplazamiento de muestra, o a la presencia o ausencia de un patrón interno. En el presente caso, una variabilidad de posición de pico de  $\pm 0,1^\circ$  en 2θ tomará en cuenta estas variaciones de potencial sin entorpecer la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada. La confirmación de una forma cristalina puede hacerse en base a cualquier combinación única de picos distintivos (en unidades de  $^\circ 2\theta$ ), típicamente los picos más prominentes.

Así, una muestra cristalina preparada de la base libre de (2-{4-[(2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidro-1H-espíro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-3-il)metanol se caracteriza por un patrón de XRD usando radiación  $\text{CuK}\alpha$  como que tiene picos de difracción (valores 2θ) que se describen en la tabla 1 más adelante. La forma cristalina única se puede confirmar con un subgrupo de picos marcados de este patrón de difracción completo. Así, en una realización la presente invención proporciona una forma cristalina de (2-{4-[(2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidro-1H-espíro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-3-il)metanol caracterizada por patrón de XRD usando radiación  $\text{CuK}\alpha$  que tiene picos de difracción a 11,1 en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en 5,5, 13,5, 17,8 y  $22,3 \pm 0,1^\circ$  en 2θ. En otra realización, la presente invención proporciona una forma cristalina de clorhidrato de (2-{4-[(2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidro-1H-espíro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-3-il)metanol caracterizada por un patrón de XRD usando radiación  $\text{CuK}\alpha$  que tiene picos de difracción a 5,5, 11,1, 13,5, 17,8 y  $22,3 \pm 0,1^\circ$  en 2θ.

Tabla 1: picos de difracción en polvo de rayos X de la base libre de (2-{4-[(2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidro-1H-espíro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-3-il)metanol

Pico	Ángulo ( $^\circ 2\theta$ )	% de Intensidad
1	5,5	53,2
2	11,1	100
3	12,3	9,9
4	13,5	12
5	15,4	5,1
6	16,6	4,8
7	17,0	5,5
8	17,8	12,1

(continuación)

Pico	Ángulo ( $^{\circ}2\theta$ )	% de Intensidad
9	19,3	4,2
10	19,5	5,5
11	19,7	5,6
12	21,0	11,1
13	22,3	25,8
14	23,3	10,3
15	23,9	5,7
16	26,5	7,2
17	27,0	7,1

De forma similar, una muestra cristalina preparada de la sal de HCl de (2-{4-[(2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-3-il)metanol se caracteriza por un patrón de XRD usando radiación  $\text{CuK}\alpha$  como que tiene picos de difracción (valores  $2\theta$ ) que se describen en la tabla 2 más adelante. La forma de cristal única se puede confirmar con un subgrupo de picos marcados de este patrón de difracción completo. Así, en una realización la presente invención proporciona una forma cristalina de clorhidrato (2-{4-[(2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-3-il)metanol caracterizada por patrón de XRD usando radiación  $\text{CuK}\alpha$  que tiene picos de difracción a 16,2 en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en 10,8, 12,1 y 21,1  $\pm$  0,1 $^{\circ}$  en  $2\theta$ . En otra realización, la presente invención proporciona una forma cristalina de clorhidrato de (2-{4-[(2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-3-il)metanol caracterizado por un patrón de XRD usando radiación  $\text{CuK}\alpha$  que tiene picos de difracción a 10,8, 12,1, 16,2 y 21,2  $\pm$  0,1 $^{\circ}$  en  $2\theta$ .

Tabla 2: picos de difracción en polvo de rayos X de la sal de HCl de (2-{4-[(2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-3-il)metanol

Pico	Ángulo ( $^{\circ}2\theta$ )	% de Intensidad
1	10,8	70,5
2	12,1	41,4
3	16,2	80,1
4	18,7	60,8
5	19,5	38,6
6	20,6	49,5
7	21,1	64,9
8	22,3	33,1
9	23,0	89,6
10	23,5	100
11	24,0	43,8

Los datos de la bibliografía (Przydzial and Heisler, 2008, *supra*; Reinscheid, 2006, *supra*) y los datos generados en estudios de animales no clínicos apoyan una función para antagonistas de nociceptina en el tratamiento de depresión, obesidad y trastornos de la alimentación y migraña. Específicamente se encuentra que los antagonistas

de receptores de nociceptina son eficaces en modelos de roedor de depresión tanto solos como en combinación con antidepresivos tricíclicos o antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos (SSRI), en modelos de roedor de inhibición de la hiperfagia, de inhibición de un nuevo aumento de peso tras la pérdida de peso previa y en modelos para migraña. Además, los estudios llevados a cabo en ratones que tienen eliminación génica del receptor de nociceptina han demostrado que la acción de antagonistas de nociceptina en la prueba de natación forzada (medida de la actividad antidepresiva) y en alimentación inducida por ayuno (actividad anti-obesidad) es dependiente de genotipo, respaldando un mecanismo específico de acción de antagonista de nociceptina en estos modelos animales. Como los trastornos descritos previamente representan estados patológicos clínicos co-mórbidos comunes, un antagonista de receptor de nociceptina puede ser particularmente eficaz en estas poblaciones de pacientes específicos tales como pacientes con trastorno depresivo principal, trastorno alimenticio por gula, sobrepeso, obesidad y obesidad con trastornos del humor co-mórbidos.

Para demostrar adicionalmente las características de los presentes compuestos, los compuestos representativos se experimentan en los siguientes ensayos *in vivo* e *in vitro*:

#### Unión a receptor *In Vitro*

Los ensayos de unión a radioligando se usan comúnmente para determinar la afinidad ( $K_i$ ) o potencia de un compuesto para unirse a un receptor particular o a una proteína objetivo particular. Se desarrolla un ensayo de unión a receptor de [3H]-OFQ/nociceptina basado en formatos de ensayos previos (Ardati A, Henningsen RA, Higelin J, Reinscheid RK, Civelli O, Monsma FJ Jr. *Mol Pharmacol.* mayo de 1997; 51 (5): 816-24) con modificaciones secundarias. Los ensayos de unión de [3H]-OFQ/nociceptina se llevan a cabo en placas de 96 pocillos de pocillos profundos. Se llevaron a cabo estudios de competición de [<sup>3</sup>H]OFQ (concentración de ensayo final 0,2 nM) con 5-10 µg de proteína de membrana (aislada de células de ovario de hámster chino (células CHO) que expresan receptores humanos ORL1 clonados) en un volumen de ensayo final de 0,5 ml de tampón que contiene HEPES 20 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, EGTA 1 mM, NaCl 100 mM, seroalbúmina bovina al 0,1%. Las muestras se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente, que se encuentra que es óptima para ensayos de competición. Los ensayos se finalizan por filtración a través de filtros de fibra de vidrio (Wallac filtermat A) [pretratados con polietilimina al 0,3% (Sigma) durante 1 hora] en un recolector de células Tomtec y los filtros se lavan tres veces con 5 ml de Tris·HCl 50 mM enfriado en hielo, pH 7,4. A continuación, las esteras de filtro se secan y se incluyen en líquido de centelleo A de Meltilex y la radioactividad se cuenta en un contador de centelleo de Wallac Microbeta. La unión específica se determina por desplazamiento con nociceptina no marcada 100 nM. Las curvas se trazaron como el porcentaje de unión específico y los valores de  $CI_{50}$  se determinaron usando una curva de dosis-respuesta sigmoidal con pendiente variable. Los valores de  $K_i$  se calcularon a partir de la  $CI_{50}$  por la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng, Y.C., and Prusoff, W.H., *Biochem. Pharmacol.* 22, 3099-3108 (1973)) donde  $K_i = CI_{50} \times (1 + D \times K_d^{-1})^{-1}$ .

De forma similar, se pueden determinar  $K_i$  para los receptores opioides mu, kappa y delta, de serotonina, de dopamina, adrenérgicos, muscarínicos y de histamina, así como para unión al transportador de norepinefrina, al canal de sodio, al canal de cloro y al canal de calcio usando membranas que expresan los receptores/transportadores/canales deseados y las moléculas competidoras de radioligando correspondientes apropiadas.

Los compuestos ejemplificados se prueban esencialmente como se ha descrito antes y se encuentra que tienen alta afinidad por el receptor ORL-1. Las  $K_i$  para el receptor de ORL-1 para los compuestos ejemplificados se encuentra que son menores de 2 nM, mientras que las  $K_i$  para otros receptores/transportadores/canales probados se encuentra que son significativamente mayores. Los compuestos de Ejemplos 62, 23 y 53 se prueban esencialmente como se ha descrito antes y se encuentra que tienen afinidades como se muestran en la Tabla 3 dada a continuación.

Tabla 3. Datos de selectividad

$K_i$ (nM)	Ejemplo 62	Ejemplo 23	Ejemplo 53
ORL-1	0,18	0,79	0,45
Opioide Mu	>451	>451	>451
Opioide Kappa	>430	>430	>430
Opioide Delta	>479	>479	>479
5-HT <sub>1A</sub>	>3180	ND	>3180
5-HT <sub>1B</sub>	>3580	ND	>3580
5-HT <sub>1C</sub>	ND	ND	ND

(continuación)

K <sub>i</sub> (nM)	Ejemplo 62	Ejemplo 23	Ejemplo 53
5-HT <sub>1D</sub>	>8550	ND	>8550
5-HT <sub>1E</sub>	>5370	ND	>5370
5-HT <sub>1F</sub>	>8520	ND	>8520
5-HT <sub>2A</sub>	>5000	ND	>5000
5-HT <sub>2B</sub>	693	ND	220
5-HT <sub>2C</sub>	>5650	ND	>5650
5-HT <sub>4</sub>	>4120	ND	>4120
5-HT <sub>5</sub>	>9090	ND	>9090
5-HT <sub>6</sub>	ND	ND	>5830
5-HT <sub>7</sub>	>3980	ND	>3980
Dopamina D <sub>1</sub>	>5000	ND	>5000
Dopamina D <sub>2</sub>	>5000	ND	>5000
Adenosina A3	>5000	ND	>5000
Alfa <sub>1</sub> -Adrenérgico	>5000	ND	>5000
Alfa <sub>2</sub> -Adrenérgico	>5000	ND	>5000
Beta <sub>1</sub> -Adrenérgico	>5000	ND	>5000
Beta <sub>2</sub> -Adrenérgico	>5000	ND	>5000
Histamina H1	>5000	ND	>5000
M2 Muscarínico	>500	ND	>5000
M3 Muscarínico	>5000	ND	>5000
Transportador de Norepinefrina	>500	ND	>500
Canal de Na <sup>+</sup>	235	ND	>500
Canal de Cl <sup>-</sup>	>500	ND	>500
Canal de Ca <sup>+2</sup> (sitio DHP)	>5000	ND	>5000
Canal de Ca <sup>+2</sup> (sitio de diltiazem)	>500	ND	>500
Canal de Ca <sup>+2</sup> (sitio de verapamilo)	>500	ND	>5000
ND = no determinado			

Por tanto, no se espera que las dosis fisiológicamente relevantes de los compuestos de la invención interaccionen con estos sitios *in vivo* y así se espera evitar efectos indeseados asociados con dicha actividad.

5 Bloqueo funcional *in vitro* de la unión de activación de proteína G mediada por agonistas –GTPγ-[35S].

La estimulación mediada por agonistas de receptores acoplados a proteínas G da como resultado la activación de complejos heterotriméricos de proteína Gαβγ asociados y representa la primera etapa en la transducción de señales extracelulares para la modificación de rutas intracelulares. La primera etapa en la activación mediada por receptor de heterotrímero de proteínas Gαβγ es el intercambio de guanosina difosfato (GDP) unida a subunidad Gα por

- guanosina trifosfato (GTP). La unión de GTP a la subunidad  $G\alpha$  causa disociación de las subunidades del heterotrímero,  $G\beta$  y  $G\gamma$ , dando como resultado la modulación de varias cascadas de señalización intracelular. La medida de la activación de proteína G mediada por receptor se puede medir usando el análogo radiomarcado no hidrolizable de GTP,  $GTP-\gamma-[35S]$ . Utilizando esta metodología, se mide la afinidad de antagonista ( $K_b$ ) en membranas que expresan receptores de ORL1/nociceptina usando un ensayo de unión  $GTP-\gamma-[35S]$  de acuerdo con los protocolos previamente descritos con modificaciones menores (DeLapp *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.* mayo 1999; 289 (2): 946-55; Ozaki *et al.*, *Eur J Pharmacol.* agosto de 2000 18; 402 (1-2): 45-53). Se llevan a cabo ensayos en un volumen de 200  $\mu$ l con la siguiente composición tampón: NaCl 100 mM, HEPES 20 mM,  $MgCl_2$  5 mM, EDTA 1 mM, BSA al 0,1%, GDP 3  $\mu$ M,  $[^{35}S]GTP\gamma S$  0,5 nM. Se añade la suspensión de receptor de membrana ORL1 a una concentración de 20  $\mu$ g de proteína por pocillo y se logra la estimulación de receptor usando nociceptina 300 nM/OFQ. Se añaden perlas de SPA cubiertas con aglutinina de germen de trigo (Amersham, Arlington Hts., IL) a 1 mg por pocillo para detectar  $[^{35}S]GTP\gamma S$  unido a membrana. Las placas se sellan y se incuban durante 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se sitúan después a 4 °C durante toda una noche para permitir a las perlas de SPA asentarse y después contarse en un Wallac Microbeta. La unión de  $[^{35}S]GTP\gamma S$  específica se determina como la diferencia en CPM observada en ausencia y presencia de  $GTP\gamma S$  no marcado 10  $\mu$ M. Los datos se trazaron como porcentaje de  $[^{35}S]GTP\gamma S$  unido específico. Las curvas se trazaron como el porcentaje de unión específica y los valores de  $CI_{50}$  se determinaron usando una curva de respuesta de dosis sigmoidal con pendiente variable. La afinidad por el antagonista ( $K_b$ ) se estima de acuerdo con DeLapp *et al.*, 1999 usando una modificación de la ecuación de Cheng y Prusoff (1973) donde  $K_b = CI_{50} \times (1 + D \times CE50^{-1})^{-1}$ .
- Los compuestos ejemplificados se prueban esencialmente como se ha descrito antes y se encuentra que son potentes antagonistas del receptor ORL-1. Se encuentra que las  $K_b$  para el receptor ORL-1 para compuestos ejemplificados son menores de 6 nM. Los compuestos de Ejemplos 1, 23 y 53 se probaron esencialmente como se ha descrito antes y se encuentra que tienen  $K_b$  para el receptor ORL-1 de 0,20, 1,52 y 0,62 nM, respectivamente.

#### Ocupación del receptor *in vivo*

- La ocupación del receptor (RO) usando CL/EM/EM se ha establecido como una ruta para medir relación de objetivo central de antagonista ORL-1 teórico *in vivo*. Se midió la ocupación de receptor de nociceptina/ORL1 (RO) en el hipotálamo, una estructura que contiene una densidad alta de sitios de unión de nociceptina/ORL1 que están dentro de la barrera hemoencefálica, usando un trazador de RO antagonista de nociceptina/ORL1 patentado, 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespиро[4,5-dihidro-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)-N,N-dimetil-propanamida, (RO Tracer). Estas medidas se hicieron sin la necesidad de un trazador radiomarcado como se ha publicado previamente para otros receptores con modificaciones (Chernet E, Martin LJ, Li D, Need AB, Barth VN, Rash KS, Phebus LA. Use of LC/MS to assess brain tracer distribution in preclinical, *in vivo* receptor occupancy studies: dopamine D2, serotonin 2A and NK-1 receptors as Examples. *Life Sci.* 78 (4): 340-6, 2005).

- Se ha establecido una correlación positiva entre nociceptina/ORL1 RO central y eficacia en la modulación del comportamiento de alimentación y de la prueba de natación forzada en roedores. Nociceptina/ORL1 RO central se mide a 6 o 24 horas tras administración oral del compuesto de prueba a ratas. Se trataron ratas Sprague-Dawley macho (Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN) oralmente con un compuesto de prueba, o vehículo (Captisol al 20%, tampón fosfato 25 mM, pH 2,0). A 6 o 24 horas tras administración de compuesto de prueba/vehículo, a todos los animales se les administra una dosis de 3  $\mu$ g/kg de RO Tracer, intravenosa. Es en el momento de administración de RO Tracer cuando se considera que se mide RO. Cuarenta minutos después de la administración de RO Tracer, las ratas se sacrificaron por dislocación cervical y se extirpó el hipotálamo. El nivel de RO Tracer se midió en cada muestra de tejido.

- El patrón de referencia de la bibliografía activo común (-)-*cis*-1-metil-7-[[4-(2,6-diclorofenil)piperidin-1-il]metil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol (SB612111, véase Magdalena and Heisler, *supra*), un antagonista selectivo de receptor de nociceptina/ORL1 potente, se usa como un control positivo para establecer el nivel de RO Tracer asociado con nociceptina al 100%/ORL1 RO. Se administra SB612111 intravenosamente a una dosis de 30 mg/kg 1 hora antes de RO Tracer (una dosis que da resultado en aproximadamente el 100% de los RO de receptores de nociceptina/ORL1 hipotalámicos).

- Las muestras hipotalámicas se homogeneizaron en 4 volúmenes (p/v) de acetonitrilo que contienen ácido fórmico al 0,1% y se centrifugaron a 14000 RPM durante 16 minutos. Se recogieron y diluyeron los líquidos sobrenadantes a un volumen final de 0,3 ml con agua estéril. Se lleva a cabo la medida del RO Tracer usando un Agilent model 1200 HPLC (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) y un espectrómetro de masas API 4000. La separación cromatográfica usa una columna C18 de 2,1 X 50 mm (número de pieza de Agilent 971700-907) y una fase móvil constituida por acetonitrilo al 38% en agua con un contenido en ácido fórmico al 0,1 global. La detección de RO Tracer se lleva a cabo sometiendo a seguimiento el precursor para producir transición iónica con una masa para relación de cargas (m/z) de 435 a 239, con niveles por comparación de patrones preparados en homogeneizados de tejido cerebral. Se calculó el cero por ciento de RO como el nivel de Trazador de RO en el hipotálamo de animales pretratados con vehículo que representa la suma de la unión no específica y la unión específica (todos los receptores disponibles para el trazador). El nivel más bajo de RO en los animales pretratados con la dosis intravenosa de SB612111 muy alta, el grupo control positivo, representa la unión no específica y se asigna el valor de ocupación al 100% (no hay



ningún receptor disponible para el trazador). El nivel de RO Tracer hallado en el hipotálamo a partir del grupo tratado de compuesto se interpola linealmente entre estos dos puntos calculando RO para el compuesto de prueba.

Los compuestos ejemplificados se prueban esencialmente como se ha descrito antes y se encuentra que tienen alta ocupación de receptor en el receptor de ORL-1. Se encuentra que las ocupaciones de receptor para compuestos ejemplificados están entre aproximadamente el 40 y aproximadamente el 130% para dosis de 3 mg/kg después de 6 horas, o entre aproximadamente el 20 y aproximadamente el 96% de RO para dosis de 3 mg/kg después de 24 horas. Las ocupaciones de receptor para los compuestos de Ejemplos 62, 23 y 53 se ensayan esencialmente como se ha descrito antes para dosis de 3 mg/kg después de 6 horas y se encontró que tienen 104, 80 y 83% de RO, respectivamente. Como tales, se espera que los compuestos de la presente invención tengan biodisponibilidad favorable y penetración en el SNC a los receptores ORL-1 marcados.

#### Actividad de canal de hERG

El bloqueo de conductancia de canales de K<sup>+</sup> en el corazón está asociado con cardiotoxicidad en forma de prolongación en la onda QT. La afinidad (K<sub>i</sub>) de los antagonistas del receptor de nociceptina ejemplificado para el canal de K<sup>+</sup> ERG humano (hERG) se determina en células HEK293 que expresan hERG clonado usando radioligando [3H]astemizol antagonista de canal ERG (concentración de ensayo final 2 nM) de acuerdo con procedimientos bien conocidos (véase por ejemplo Finlayson K, *et al.*, (*Eur J Pharmacol.* 412(3):203-12, 2001). Se llevan a cabo ensayos de unión de [3H]Astemizol en la compañía de investigación por contrato Cerep (París Francia) de acuerdo con procedimientos convencionales.

Se ensayan los ejemplos 62, 23 y 53 esencialmente como se ha descrito antes y se encuentra que tienen actividad baja, con K<sub>i</sub> de 6,08, 1,21 y 8,6 μM respectivamente. La comparación de la concentración de plasma *in vivo* necesaria para producir RO al 80 por ciento (CE<sub>80</sub> de RO) de receptores de nociceptina/ORL1 en el SNC para el compuesto del ejemplo 62 es aproximadamente 41 nM. Como tal, hay una gran separación entre las concentraciones necesarias para producir ocupación de receptor *in vivo* de receptores de nociceptina/ORL1 y las concentraciones necesarias para actividad de canal de K<sup>+</sup> de hERG. Por lo tanto, no se espera que dosis fisiológicamente relevantes de los compuestos de la invención interaccionen con sitios de hERG *in vivo* y así se espera que no tengan efecto sustancial en prolongación de QT.

#### Prueba de natación forzada en ratón (mFST)

mFST es un ensayo *in vivo* establecido para actividad antidepresora (Li *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.* 319 (1): 254-9, 2006.). Los ratones tratados con antidepresivos clínicamente efectivos conocidos (inhibidores de recaptación de serotonina selectivos y/o antidepresivos tricíclicos) presentan el comportamiento de gasto de tiempo reducido inmóvil después de situarse en un depósito de agua, un comportamiento asociado con desesperación. Se usó el mFST para evaluar la actividad potencial del tipo de antidepresivo de antagonistas de nociceptina/ORL1 novedosos de acuerdo con procedimientos previamente publicados (Li *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther.* 319 (1): 254-9, 2006.). Brevemente, se usan ratones NIH-Swiss macho (Sprague-Dawley de Harlan, Indianapolis, IN) que pesan entre 25-30 g. Se retiraron animales albergados en grupos del vivero al área de prueba en sus propias jaulas y se dejaron adaptarse al nuevo ambiente durante al menos 1 hora antes de la prueba. De forma alternativa, se usaron los ratones de tipo silvestre 129S6 machos y los ratones con eliminación génica del receptor de nociceptina/ORL1 machos para confirmar que la dependencia de la respuesta a compuesto era dependiente de receptor de nociceptina/ORL1. Todos los compuestos se prepararon en Captisol al 20%, tampón fosfato 25 mM, pH 2,0 en el día de uso. Los ratones se situaron en un cilindro (diámetro: 10 cm; altura: 25 cm) cargado con 6 cm de agua (22-25 °C) durante 6 minutos. Se midió la duración de la inmovilidad durante los últimos 4 minutos del periodo de 6 minutos de la prueba. Se registra un ratón como inmóvil cuando está flotando sin moverse o haciendo sólo los movimientos necesarios para mantener su cabeza sobre el agua.

Se probaron los compuestos representativos esencialmente como se ha descrito antes y se encuentra que reducen significativamente los tiempos de inmovilización en ratones de tipo silvestre. Los compuestos de Ejemplos 62, 23 y 53 se sometieron a ensayos esencialmente como se ha descrito antes y se encontró que tienen DE<sub>60</sub> de 24,9, 9,5 y 12,9 mg/Kg respectivamente, con efectos máximos de reducciones del 45%, el 58% y el 54% en tiempos de inmovilización, respectivamente. Por tanto, se espera que los compuestos de la presente invención tengan actividad antidepresiva *in vivo*.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros antidepresivos conocidos para producir una actividad potenciada. El compuesto de Ejemplo 62 se prueba esencialmente como se ha descrito antes en combinación con 10 mg/kg de fluoxetina y se encuentra que además reduce de forma significativa el tiempo de inmovilización bien sobre fluoxetina o bien sobre el compuesto de Ejemplo 62 sólo. Véase la Tabla 4 dada a continuación.

Tabla 4 Prueba de natación forzada de ratón – Tratamiento de combinación con fluoxetina

Tratamiento	Tiempo de inmovilización (segundos)	Error estándar de la media (segundos) (n=8)
Vehículo	174	16
3 mg/kg de Ejemplo 62	163	17
10 mg/kg de Ejemplo 62	129	19
10 mg/kg de fluoxetina	168	14
3 mg/kg de Ejemplo 62 + 10 mg/kg de fluoxetina	97*	19
10 mg/Kg de Ejemplo 62 + 10 mg/kg de fluoxetina	85*	15
15 mg/kg de Imiprimina (control positivo de antidepresivo)	96*	20

\* Reducción estadísticamente significativa sobre vehículo, Ejemplo 62 solo y fluoxetina sola.

Aún más, estos efectos de tiempos de inmovilización reducidos no se observan cuando se usan ratones con eliminación génica de ORL-1, una cepa de ratones modificados por carecer del receptor ORL-1, mostrando que el efecto está efectivamente mediado por el receptor ORL-1. El compuesto del Ejemplo 62 se prueba esencialmente como se ha descrito antes usando ratones de tipo silvestre en una rama del estudio y ratones con eliminación génica de ORL-1 en una segunda rama del estudio y se encuentra que reduce significativamente el tiempo de inmovilización en los ratones de tipo silvestre, pero que no muestra ningún efecto en los ratones con eliminación génica. Un antidepresivo inhibidor de la recaptación de norepinefrina, imiprimina, se experimenta como control positivo y se encuentra que reduce los tiempos de inmovilización tanto en los ratones de tipo silvestre como en los ratones con eliminación génica en un grado equivalente, mostrando que el efecto de comportamiento mediado por el mecanismo de recaptación de norepinefrina está intacto en la cepa de ratones con eliminación génica.

#### Bloqueo de la hiperfagia inducida por ayuno en ratones

El bloqueo de hiperfagia inducida por ayuno en ratones es un modelo aceptado para trastornos de la alimentación hiperfágicos. (Hollopeter G, Erickson JC, Seeley RJ, Marsh DJ, Palmiter RD. Response of neuropeptide Y-deficient mice to feeding effectors. Regul Pept. 25 de septiembre de 1998; 75-76: 383-9). Todos los experimentos se llevan a cabo en ratones de tipo silvestre y en ratones con eliminación génica de ORL machos de doce semanas de edad que no han sido tratados previamente mantenidos en una estirpe antecedente 129S6. Los ratones se alojan individualmente un mínimo de tres días antes del inicio de la prueba eliminando cualquier efecto de estrés debido al cambio de alojamiento en grupo a alojamiento individual. Se asignan al azar tres ratones/genotipo a cada grupo de tratamiento en el día de la prueba. Se toman medidas de peso corporal antes del ayuno y luego se retira la comida de las jaulas durante toda una noche. Los ratones se someten a ayuno durante aproximadamente 15 horas. La mañana siguiente, se administra a los ratones una de tres dosis del fármaco o vehículo por medio de sonda oral 30 minutos antes de conseguir acceso a comida. Los fármacos se disuelven en Captisol al 20% disueltos en tampón fosfato 25 mM, pH 2,0. Las medidas de peso corporal se toman inmediatamente antes de tratamiento de fármaco o 24 horas después de que se restablezca el acceso a la comida. No tiene valor que todos los ratones independientemente de su genotipo pierdan ~5-10% de peso corporal tras el ayuno durante toda una noche. Las medidas de ingesta de comida se registran 1 hora después de acceder a la comida, según se indica, por peso de comida que queda a 1 hora. Cabe destacar que la ingesta de comida medida es durante la fase de luz, un tiempo durante el cual los ratones están típicamente en reposo y normalmente no están comiendo. Tras la realización inicial de pruebas, los ratones se dejan descansar durante 1 semana con acceso a pienso ilimitado. Tras el descanso semanal, los ratones se vuelven a someter a la prueba según el diseño de un cuadrado latino mostrado en la Tabla 5.

Tabla 5. Para determinar las curvas de dosis-respuesta de acción anorexígena de los nuevos antagonistas de ORL en ratones de tipo silvestre y en ratones con eliminación génica de ORL se usa un diseño de cuadrado latino

Periodo de Tratamiento				
Grupo de Tratamiento	A	B	C	D
1	Vehículo	A	C	B
2	A	B	Vehículo	C
3	B	C	A	Vehículo
4	C	Vehículo	B	A

5 Los compuestos representativos se ensayan esencialmente como se ha descrito antes y se encuentra que reducen significativamente la hiperfagia inducida por ayuno en ratones. Los Ejemplos 62, 23 y 53, se someten a ensayos esencialmente como se ha descrito antes y se encuentra que bloquean sustancialmente la hiperfagia inducida por ayuno. El efecto no se observó en cepas de ratones con eliminación génica de ORL-1, demostrando que el efecto está mediado por el receptor ORL-1. El agonista de 5-HT<sub>2C</sub>, mCPP se usa como control positivo y se encuentra que reduce significativamente la hiperfagia inducida por ayuno por igual tanto en cepa de ratones de tipo silvestre como en cepa de ratones con eliminación génica de ORL-1. Como tales, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de sobrepeso y/o obesidad y/o para mantenimiento de peso, como por ejemplo el tratamiento de tendencia a comer en exceso.

Modelo de extravasación de proteína plasmática (PPE) dural de rata – Protocolo de dosificación oral

15 Se preparan todos los compuestos de prueba en una solución de vehículo que contiene Captisol al 20% en tampón fosfato 25 mM (pH 2,0). El compuesto de control positivo, sumatriptán, se disuelve en solución salina. Se administra a ratas Sprague-Dawley macho de los Harlan Laboratories (250 a 350 g), que se han sometido a ayuno durante una noche, compuesto de prueba, sumatriptán o vehículo mediante sonda oral (2 ml/kg). Cincuenta minutos tras la dosis las ratas se anestesian con Nembutal (60 mg/kg, intraperitonealmente) y se sitúan en una fase estereotáxica con el conjunto de barras incisivas a -2,5 mm. Tras una incisión en el cuero cabelludo sagital de la línea media, se perforaron dos pares de orificios bilaterales a través del cráneo (3,2 mm posteriormente, 1,8 y 3,8 mm lateralmente, referidas todas las coordenadas a la bregma). Se bajan pares de electrodos estimulantes de acero inoxidable (Rhodes Medical Systems Inc.), aislados salvo en las puntas, a través de los orificios en ambos hemisferios a una profundidad de 9,2 mm por debajo de la duramadre.

25 Se inyecta una solución de seroalbúmina bovina (BSA) marcada con tinción de isotiocianato de fluoresceína (FITC) (FITC-BSA) (20 mg/kg, intravenosamente) dentro de la vena femoral 2 minutos antes de estimulación eléctrica del ganglio trigémino para funcionar como el marcador para extravasación proteica. Sesenta minutos después de la administración con el compuesto de prueba o vehículo, se estimula eléctricamente el ganglio trigémino izquierdo durante 5 minutos a una intensidad de corriente de 1,0 mA (5 Hz, duración de 5 minutos).

30 Cinco minutos después de la estimulación, se matan las ratas por desangrado con 40 ml de solución salina que también aclara FITC/BSA residual fuera de los vasos sanguíneos. La parte de arriba del cráneo se retira para recoger las membranas durales. Las muestras de membrana se retiran de ambos hemisferios, se aclaran con agua y se extienden planas en portaobjetos de microscopios. Los portaobjetos se secan durante 15 minutos en un calentador de portaobjetos y se cubren con el cubreobjetos con una solución de glicerol al 70%/agua.

35 Se usa un microscopio de fluorescencia equipado con un monocromador de rejilla y un espectrofotómetro para cuantificar la cantidad de tinción de FITC-BSA en cada muestra dural. El microscopio está equipado con una fase motorizada interconectada con un ordenador personal. Esto facilita el movimiento controlado por ordenador de la fase, con medidas de fluorescencia a 25 puntos (etapas de 500 μm) en cada muestra dural. La extravasación inducida por estimulación eléctrica en el ganglio trigémino es un efecto ipsilateral (que está teniendo lugar sólo en el lado de la duramadre en que se estimula el ganglio trigémino). Esto permite que la otra mitad de la duramadre (no estimulada) se use como un control. Se calcula la relación de extravasación (es decir la relación de la cantidad de extravasación en la duramadre del lado estimulado comparado con el lado no estimulado). Los animales administrados sólo con vehículo o con una dosis ineficaz del compuesto de prueba tienen una relación de extravasación de aproximadamente 2, mientras que los tratamientos totalmente efectivos dan como resultado una relación de aproximadamente 1.

45 Los resultados se expresan como valores medios con errores estándar de la media (± S.E.M.). Todas las evaluaciones estadísticas se llevan a cabo usando ANOVA seguido por comparación con el grupo control por el

procedimiento de Dunnett. Se asume significación estadística cuando  $p < 0,05$ . Se llevan a cabo análisis estadísticos usando software de análisis estadístico de JMP (SAS Research Institute, versión 6.0.2).

- 5 El compuesto del Ejemplo 62 se prueba esencialmente como se ha descrito antes y se encuentra que bloquea la extravasación de forma eficaz de una manera dependiente de dosis. (Véase la Tabla 5 dada a continuación). Como resultado, es de esperar que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de migraña.

Tabla 5. Ensayo de extravasación de proteína de plasma dural de rata (PPE) para el compuesto de Ejemplo 62. \* Estadísticamente significativo frente a vehículo.

Tratamiento (vía oral)	Relación de extravasación (media)	s.e.m.	n
Vehículo	1,91	0,04	4
Ejemplo 62 (0,1 mg/kg)	1,83	0,06	3
Ejemplo 62 (1,0 mg/kg)	1,44*	0,08	3
Ejemplo 62 (10,0 mg/kg)	1,20*	0,03	3
Ejemplo 62 (30,0 mg/kg)	1,14*	0,05	3
Sumatriptán (1,0 mg/kg)	1,06*	0,01	3

#### Estabilidad hacia la formación de metabolito reactivo

- 10 La bibliografía precedente sugiere una correlación entre formación de metabolito reactivo y toxicidades clínicas conocidas como reacciones idiosincráticas a fármacos (IDR), aunque no se ha establecido una relación causa-efecto directa. Asumiendo que los metabolitos reactivos desempeñan una función en IDR clínicas, se ha propuesto
- 15 minimizar el potencial para la bioactivación oxidativa como medio de mejorar el perfil de seguridad general de compuestos que contienen características estructurales asociadas con tal reactividad (véase Baillie, Thomas A., *Approaches to the Assessment of Stable and Chemically Reactive Drug Metabolites in Early Clinical Trials, Chemical Research in Toxicology*, vol. 22 (2) 2009). Para este fin, los compuestos representativos de la presente invención y compuestos relacionados se someten a una investigación usando un ensayo de atrapamiento de microsomas
- 20 hepáticos de ratas, usando glutatión como nucleófilo endógeno, para entender el potencial para bioactivación oxidativa en el resto tienilo. De los compuestos probados, se encuentra que aquellos en los que R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son hidrógeno muestran evidencia de formación de conjugado de glutatión que sugiere oxidación en el resto tienilo. De los compuestos probados, se encuentra que aquellos en los que R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son fluoro no muestran formación de conjugado de glutatión. (Véase la Tabla 3, dada más adelante). La ausencia de formación de conjugado de glutatión para las moléculas que contienen gem-difluoro sugiere que el sustituyente gem-difluoro reduce la propensión química inherente para la bioactivación como se prueba en el ensayo.

25 Tabla 3. Formación de conjugado de glutatión en homogeneizado de microsomas hepáticos

Compuesto	Formación de conjugado de glutatión
(L)-tartrato de 3-fluoro-2-[4-[(2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]benzamida	Sí
(L)-tartrato de 3-fluoro-2-[4-[(2,3-difluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]benzamida	Sí
(Ej. 14) (L)-tartrato de 2-cloro-1'-[[1-[3-(metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]	Sí
(Ej. 10) (L)-tartrato de 2,4,4-trifluoro-1'-[[1-[3-(metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]	No
(Ej. 18) (L)-tartrato de 3-fluoro-2-[3-metil-4-[(2,4,4-trifluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]pirazol-1-il]benzamida	No

Aunque es posible administrar compuestos empleados en los procedimientos de la presente invención directamente sin ninguna formulación, los compuestos se administran usualmente en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como

5 ingrediente activo y al menos un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones se pueden administrar por una diversidad de vías incluyendo la oral, intranasal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular y pulmonar. Tales composiciones y procedimientos farmacéuticos para prepararlas se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21<sup>a</sup> edición, Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005).

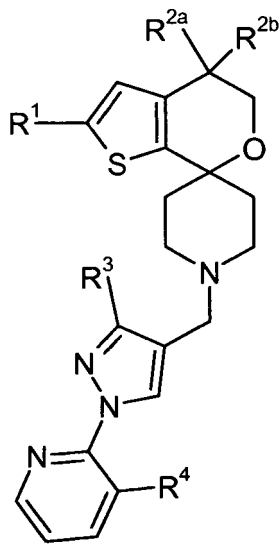
10 Las composiciones se formulan preferentemente en forma de monodosis, conteniendo cada dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, más usualmente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 200 mg, como por ejemplo de aproximadamente 5 a 50 mg del ingrediente activo. El término "forma de monodosis" hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y para otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada del material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con al menos un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Los compuestos de Fórmula I son generalmente eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones por día están en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg, más usualmente de aproximadamente 0,05 a 5,0 mg/kg y como por ejemplo de 0,1 a 1,0 mg/kg de peso corporal. En algunos casos pueden ser más adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado, mientras que en otros casos se pueden emplear incluso dosis más grandes sin causar efectos secundarios perjudiciales y, por tanto, no se desea que el intervalo de dosificación anterior limite el alcance de la invención en modo alguno. Se entenderá que la cantidad del compuesto administrada realmente se determinará por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado o los compuestos reales administrados, la edad, peso y respuesta del paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente.

20

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



en la que

5 R<sup>1</sup> es fluoro o cloro;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno hidrógeno o cada uno fluoro;

R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, o alcoximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

10 R<sup>4</sup> está seleccionado del grupo que consiste en fluoro, cloro, ciano, cianometilo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), ciclopropilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilmetoxi, aminocarbonilmetoxi, alcoximetilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), ciclopropiloximetilo, ciclopropilmetoximetilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, aminocarboniloximetilo, metilaminocarboniloximetilo, dimetilaminocarboniloximetilo, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, -CH<sub>2</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, hidroxiiimina, metoxiiimina, morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilmetilo, Ar<sup>1</sup>, -CH<sub>2</sub>Ar<sup>1</sup>, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-oxomorfolin-4-ilmetilo, 2-oxopirrolidin-1-ilmetilo y 2-oxopiperidin-1-ilmetilo;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cianometilo, -C(O)CH<sub>3</sub>, o aminocarbonilmetilo;

15 R<sup>6</sup> es hidrógeno o metilo; y

Ar<sup>1</sup> es un resto seleccionado del grupo que consiste en imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 2-metilimidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo; 1,2,3-triazol-2-ilo; 1,2,4-triazol-1-ilo, isoxazol-3-ilo, oxazol-5-ilo y 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es cloro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno fluoro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es fluoro y R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son cada uno hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sup>3</sup> es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>4</sup> es fluoro, hidroximetilo, metoximetilo o pirazol-1-ilmetilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol;

2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(pirazol-1-ilmetil)-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-

piperidina]; o

[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-il]metanol; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo.
- 10 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9 que comprende adicionalmente un ingrediente terapéutico adicional.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que el ingrediente terapéutico adicional es un antidepresivo SSRI.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- 15 13. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 en el tratamiento de obesidad o sobrepeso en un ser humano.
14. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 en el tratamiento de migraña.
- 20 15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 en el tratamiento de depresión.