

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 241**

51 Int. Cl.:

C07D 495/20 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2010 E 10782486 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2501704**

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

30 Prioridad:

16.11.2009 EP 09382245

27.01.2010 US 298628 P

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

27.12.2013

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 2 436 241 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 oral-1.

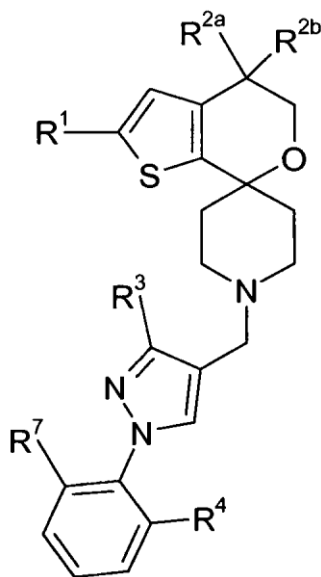
Orfanina FQ (OFQ)/Nociceptina es un péptido de 17 aminoácidos que tiene alta afinidad por el receptor acoplado proteínas G ORL1 (GPCR). El receptor ORL1 es un GPCR de clase A que se expresa principalmente en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico así como en el tracto gastrointestinal,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

Los antagonistas del receptor de nociceptina/orfanina FQ (NOC/OFQ), específicamente antagonistas del receptor de ORL-1 han demostrado actividad anti-depresiva y actividad anoréxica en numerosos estudios con modelos animales para depresión y comportamiento de alimentación. Como tales, los antagonistas ORL-1 se considera que son útiles en el tratamiento de depresión y/o en tratamiento de sobrepeso, obesidad y/o post-tratamiento de mantenimiento de peso para sobrepeso u obesidad.

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

Yoshizumi, Takashi y cols. (2008) , Design, synthesis, and structure-activity relationship study of a novel class of ORL-1 receptor antagonists based on N-biaryl methyl spiro piperidine, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters vol. 18, páginas 3778- 3782, describe ciertos compuestos de N-biarylmetil-espiropiperidina como antagonistas de ORL-1 selectivos. La presente invención proporciona una familia de compuestos 4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno [2,3- c]pirano] con potencia de antagonista alta para el receptor ORL-1 y ocupación de receptor OLP-1 in vivo alta en el SNC. Adicionalmente, ciertos de los compuestos tienen un perfil de cardiotoxicología favorable como se determina por selectividad sobre la actividad de canal de hERG, así como selectividad alta sobre otros receptores fisiológicamente importantes (por ejemplo receptores de opioides mu, kappa y delta, de serotonina y de dopamina). Adicionalmente ciertos de los compuestos de la presente invención tienen propiedades biofarmacéuticas y farmacocinéticas favorables (por ejemplo solubilidad, exposición oral y permeabilidad del SNC). Ciertos de los compuestos de la presente invención presentan metabolismo oxidativo reducido en biodisponibilidad oral favorable. Ciertos compuestos han demostrado también a través de modelos animales que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de migraña.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



;

en la que

R¹ es fluoro o cloro;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno hidrógeno o cada uno fluoro;

R³ es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, o alcoximetilo (C₁-C₃);

R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en fluoro, cloro, ciano, cianometilo, alquilo (C₁-C₃), ciclopropilo, hidroximetilo, metoxi, metoximetilo, aminocarboniloximetilo, metilaminocarboniloximetilo, dimetilaminocarboniloximetilo, metilcarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetil-aminocarbonilo, NR⁵R⁶, -CH₂-NR⁵R⁶, morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilmetilo, Ar¹, -CH₂Ar¹, 3,3-difluoroazetidín-1-ilmetilo, pirrolidin-1-ilmetilo, 1-aminociclopropilo, 1-metilaminociclopropilo y 1-dimetilaminociclopropilo;

R⁵ es hidrógeno, -alquil C₁-C₄, ciclopropilo, hidroxietilo, metoxietilo, -C(O)CH₃, o -C(O)O-alquilo (C₁-C₃);

R⁶ es hidrógeno o metilo;

R⁷ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, hidroximetilo, o metoxi; y

Ar¹ es un resto seleccionado del grupo que consiste en imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 2-metilimidazol-1-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo y 1,2,4-triazol-3-ilo; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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 adicionalmente 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 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 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. Una realización adicional de la invención proporciona una composición farmacéutica adaptada al tratamiento de 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 del mismo.

La presente invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de depresión en un mamífero que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Una realización adicional proporciona un procedimiento de tratamiento de depresión en un mamífero que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad efectiva 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/u obesidad, y/o un procedimiento para mantenimiento de peso que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad efectiva 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. Dentro de 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 u 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 fabricación 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.

Los compuestos de la presente invención son bases y de acuerdo con ello reaccionan con un número 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 dentro del alcance de la presente invención. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sal de un compuesto de Fórmula I que es no tóxica para organismos vivos. Tales sales incluyen aquellas enumeradas en

Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977), que se conocen por el trabajador experto.

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.

5 "EDTA" quiere decir ácido etilendiamina tetraacético.

"EGTA" quiere decir ácido etilenglicol tetraacético.

"GTP" quiere decir guanosina trifosfato.

"HEPES" quiere decir ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico.

"HPLC" quiere decir cromatografía líquida de alta resolución.

10 "CI₅₀" quiere decir la concentración a la que el 50% de la inhibición máxima se logra.

"CL/EM" quiere decir cromatografía líquida seguida por espectroscopía líquida.

"CL/EM/EM" quiere decir cromatografía líquida seguida por espectroscopía de masas, seguida por una segunda espectroscopía de masas ionizante.

"mFST" quiere decir prueba de natación forzada de ratón; un modelo animal para actividad antidepresora.

15 "EM" quiere decir espectroscopía de masas.

"EM (ES+)" quiere decir espectroscopía de masas usando ionización por electropulverizador.

"RMN" quiere decir resonancia magnética nuclear.

"Trazador RO" quiere decir 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespиро[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)-N,N-dimetil-propanamida.

20 "RO" quiere decir ocupación de receptor.

"Columna SCX" quiere decir columna de intercambio catiónico fuerte.

"SNAr" quiere decir sustitución nucleófila aromática.

"fBu" quiere decir un resto *butílico terciario*.

"TLC" quiere decir cromatografía en capa fina.

25 "XRD" quiere decir difracción de rayos X.

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

1) R¹ es cloro;

2) R^{2a} y R^{2b} son cada uno fluoro;

3) R¹ es cloro y R^{2a} y R^{2b} son cada uno fluoro;

30 4) R¹ es fluoro y R^{2a} y R^{2b} son cada uno hidrógeno;

5) R³ es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, o metoximetilo;

6) R³ es metilo;

7) R³ es hidroximetilo;

8) R¹ es cloro, R^{2a} y R^{2b} son cada uno fluoro y R³ es metilo;

35 9) R¹ es cloro, R^{2a} y R^{2b} son cada uno fluoro y R³ es hidroximetilo;

10) R⁷ es hidrógeno, fluoro o cloro;

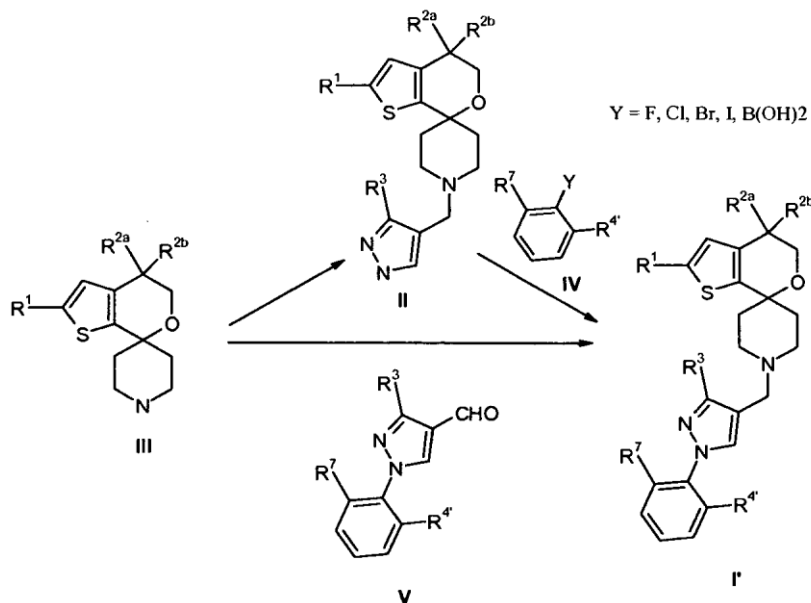
11) R⁷ es fluoro;

- 12) R^1 es cloro, R^{2a} y R^{2b} son cada uno fluoro y R^7 es fluoro;
- 13) R^1 es cloro, R^{2a} y R^{2b} son cada uno fluoro, R^3 es metilo y R^7 es fluoro;
- 14) R^1 es cloro, R^{2a} y R^{2b} son cada uno fluoro, R^3 es hidroximetilo y R^7 es fluoro;
- 15) R^4 es fluoro, hidroximetilo, metoximetilo, metilcarbonilo o 2-metilimidazol-1-ilo;
- 5 16) R^4 es fluoro;
- 17) R^4 es hidroximetilo;
- 18) R^4 es metoximetilo;
- 19) R^4 es metilcarbonilo;
- 20) R^4 es 2-metilimidazol-1-ilo;
- 10 21) una cualquiera de las realizaciones preferidas 1) a 14) en la que R^4 es fluoro;
- 22) una cualquiera de las realizaciones preferidas 1) a 14) en la que R^4 es hidroximetilo;
- 23) una cualquiera de las realizaciones preferidas 1) a 14) en la que R^4 es metoximetilo;
- 24) una cualquiera de las realizaciones preferidas 1) a 14) en la que R^4 es metilcarbonilo;
- 25) una cualquiera de las realizaciones preferidas 1) a 14) en la que R^4 es 2-metilimidazol-1-ilo.
- 15 Ciertos compuestos de la presente invención son uno cualquiera de
- 2-cloro-1'-[[1-(2,6-difluorofenil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina],
- 1-(2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil)etanona,
- 20 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[2-fluoro-6-(2-metilimidazol-1-il)fenil]-3-metil-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'-piperidina]-1'-il)metil]-1-(2,6-difluorofenil)-pirazol-1-3l]metanol,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se ejemplifica en los ejemplos 2, 40, 47 y 50.
- En otra realización preferida, se ha encontrado que en compuestos en los que R^{2a} y R^{2b} son cada uno fluoro, los compuestos tienen un perfil farmacocinético, siendo más estables a metabolismo oxidativo. Esto tiene el efecto general de mejorar la biodisponibilidad oral de los compuestos.
- 25

Química general

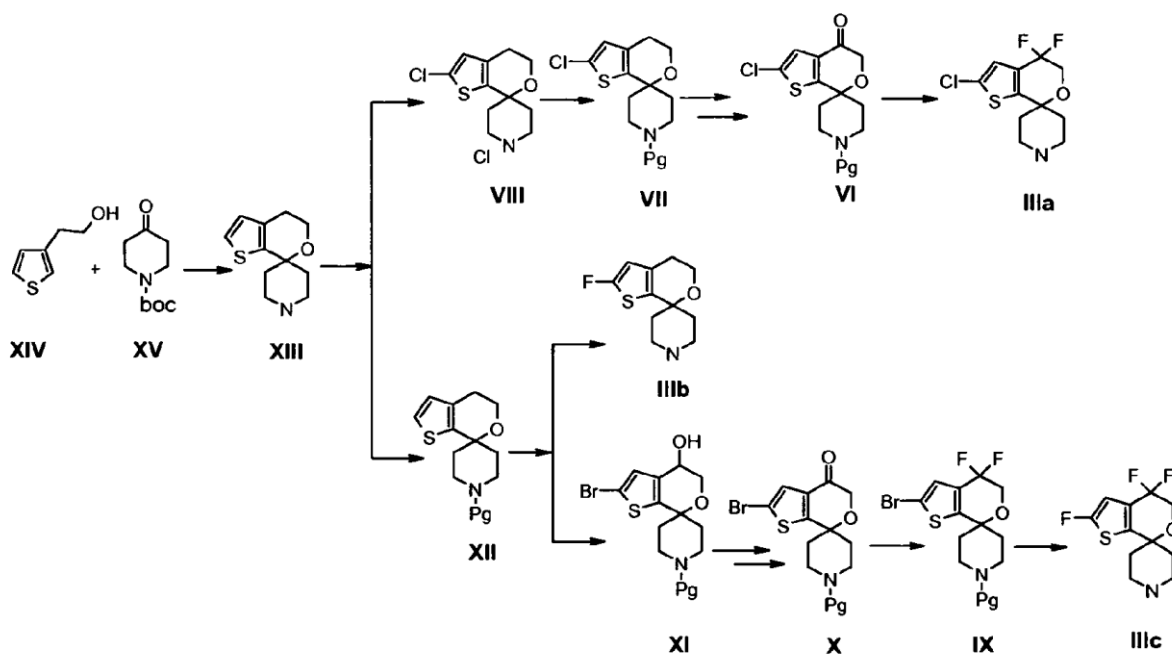
- Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de síntesis mediante procedimientos bien conocidos y apreciados en la técnica. Se conocen bien en la técnica condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos esquemas y las sustituciones apropiadas de los disolventes y correactivos están dentro de la habilidad en la técnica. Del mismo modo, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden aislar y/o purificar intermedios sintéticos por diversas técnicas bien conocidas según sea necesario o deseado y que, frecuentemente, se podrán su uso diversos intermedios directamente en etapas de síntesis subsiguientes con poca o ninguna purificación. Además, el experto en la técnica 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
- 30 Fórmula I es dependiente 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 han definido previamente y todos los reactivos se conocen y se aprecian bien en la técnica.
- 35

Esquema 1



Usando condiciones de aminación reductiva, el compuesto III se hizo reaccionar con un carbaldehído de pirazol sustituido apropiadamente y un reactivo reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente para proporcionar compuesto II. Según las condiciones de acoplamiento apropiadas, el compuesto II está acoplado con el compuesto IV, en el que el sustituyente Y es cloro, bromo, yodo, o ácido bórico, 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^{4'} es R⁴ o un precursor de R⁴. El compuesto de fórmula III puede reaccionar también con un compuesto V aldehído apropiadamente sustituido según las condiciones de aminación reductora descritas anteriormente para dar el compuesto deseado de fórmula I'. Cuando R^{4'} es un precursor para R⁴, se convierte después a R⁴ por procedimientos conocidos.

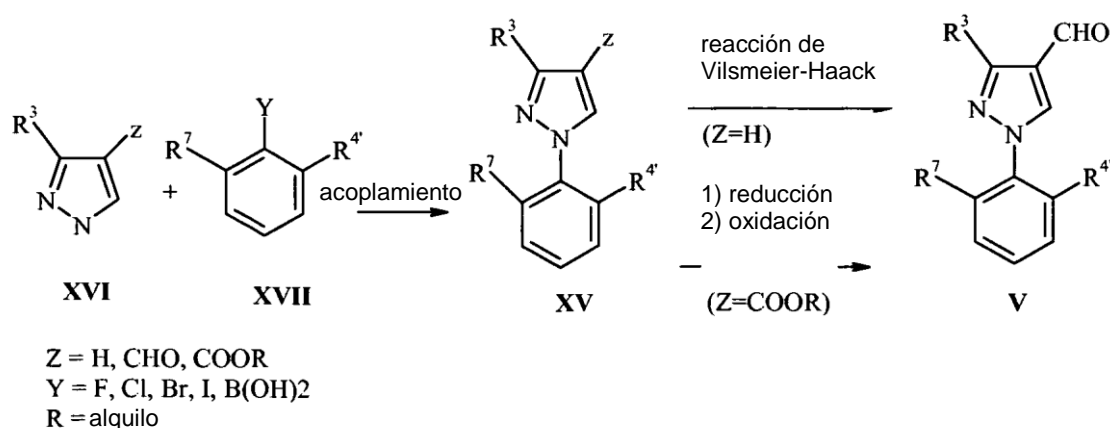
Esquema 2



Se pueden fabricar 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 en un disolvente adecuado tal como éter metil-*t*-butílico se trata con una solución de cloruro de sulfurilo en ácido acético a temperatura ambiente dando compuesto VIII como una sal de clorhidrato. El compuesto VIII se protege después con un grupo protector de nitrógeno según las condiciones bien conocidas para el trabajador experto dando compuesto VII. (Por ejemplo, véase: Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Capítulos 2 y 7, John Wiley and Sons Inc., (1999)). Típicamente, el grupo protector es un grupo Boc (terc-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 para proporcionar un compuesto hidroxilo. Con o sin aislamiento, el compuesto hidroxilo puede oxidarse adicionalmente según las condiciones de oxidación adecuadas tales como en bromuro de potasio, tetrametilpiperidina-*N*-óxido y solución de hipocloruro de sodio acuoso para proporcionar el compuesto VI de acetona deseado. El compuesto VI se hizo reaccionar después con trifluoruro de (bis(2-metiletilamino)azufre en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano a temperatura elevada, el producto obtenido está desprotegido para proporcionar compuesto IIIa.
- El compuesto de fórmula XIII está protegido para dar compuesto XII con un procedimiento similar a aquel usado para fabricar compuesto VII. El compuesto XII en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano a temperatura más baja se trata con una base adecuada tal como trimetilpiperidina de litio, seguido por adición de *N*-fluorobencenosulfonimida para proporcionar un compuesto de fluoruro, que está desprotegido con HCl acuoso y está basicificado con solución de NaOH acuosa para proporcionar compuesto IIIb.
- Por el mismo procedimiento usado para fabricar compuesto VI anterior, se puede obtener el compuesto IX a partir de compuesto XII por síntesis de tres etapas, tales como brominación, hidroxilación y oxidación. Cada intermedio se puede aislar como compuesto puro para reacción adicional o se puede hacer reaccionar sin aislamiento como se describe en la síntesis del compuesto VI. El compuesto IX se trató después con un reactivo de intercambio de metales-halógenos adecuado tales como butillitio en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano a temperatura disminuida, seguido por un reactivo de fluoración tal como *N*-fluoro-bencenosulfonimida para proporcionar el producto fluorado deseado, que se desprotege apropiadamente después para dar el compuesto IIIc deseado.

Esquema 3

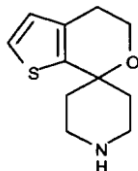


- Los compuestos de fórmula V se pueden fabricar como se ilustran en el esquema 3. El compuesto XVI se hace reaccionar con compuesto XVII para proporcionar compuesto de fórmula XV en condiciones de acoplamiento descritas anteriormente para la conversión de compuesto II a compuesto I'. Cuando Y es F o Cl, la sustitución aromática nucleofílica ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$) es un procedimiento alternativo para elaborar compuesto de fórmula XV. Más específicamente, el compuesto XVI puede reaccionar con compuesto XVII en un disolvente apropiado tal como dimetilformamida con una base adecuada tal como carbonato de potasio a temperatura elevada para proporcionar compuesto XV. Cuando Z es hidrógeno, ello puede convertirse en un aldehído con la reacción de Vilsmeier-Haack. Cuando Z es un grupo éster, se puede reducir a un alcohol primario con un reactivo de reducción apropiado tal como hidruro de litio aluminio en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano. El alcohol se oxida después a un aldehído con un reactivo de oxidación apropiado tal como óxido de manganeso (IV) en un disolvente tal como diclorometano.

- Cuando R^{4*} es el precursor de R^4 , la transformación de R^{4*} a R^4 incluirá pero no estará limitado a aminación reductora para proporcionar una amina nueva deseada; reducción de un éster, cetona, o aldehído a un alcohol que se puede convertir adicionalmente a un componente alcoxi o un carbamato; reducción de un nitrilo a una amida o una amina; la transformación de un éster a un heterociclo tal como oxadiazol según la condición apropiada. (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 para muchos de los compuestos ilustrados en las preparaciones y ejemplos se proporcionan a partir de estructuras dibujadas con 'Symyx Draw 3.1' o 'Autonom 2000 Name'.

Preparación 1: 4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]

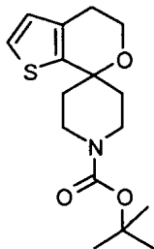


5

Se añade 3-tiofenoetanol (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. Después se añade gota a gota ácido trifluoroacético (280,82 ml, 3,71 moles) (5 minutos) enfriando mientras con un baño de hielo/agua (temperatura interna = 14 °C-30 °C, cuidado: desarrollo del CO₂). La mezcla de reacción se calienta gradualmente a temperatura ambiente y se agita a esa temperatura. Después de 20 horas, el disolvente se evapora y un sólido beige cristaliza tras enfriar *al vacío*. El sólido se suspende en éter metil-t-butílico (200 ml), se filtró, se lavó con éter metil-t-butílico (2 x 1000 ml) y se seca al vacío para proporcionar trifluoroacetato de 4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[3-c]piran]1-*io* como un sólido blanco en rendimiento del 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[piperidina-4,7'-tieno[3-c]piran]1-*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 al vacío para obtener un aceite espeso que está triturado con agua para obtener un precipitado amarillo claro. Se filtra, se lava con agua (300 ml) y hexano (200 ml) y se seca al vacío a 35 °C durante 20 horas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro en rendimiento del 86 %. EM (m/z): 210 (M+1).

20

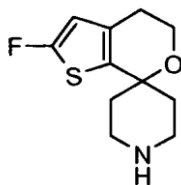
Preparación 2: espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo



25

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

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



30

1. 2-fluoroespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo

35

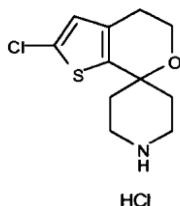
Se añade 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (18,7 ml, 110,5 mmol) sobre tetrahydrofurano (200 ml) y se enfría en nitrógeno a -78 °C. Se añade solución 2,5 M de butillitio en hexano (37,2 ml, 93 mmol) y la mezcla se agita durante 30 minutos a -78 °C. Sobre la solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio recién preparada se añade una solución de espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (20 g, 58,2 mmol) en tetrahydrofurano

(90 ml) manteniendo la temperatura por debajo de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 20 minutos se añade por medio de una cánula una solución de *N*-fluorobenzenosulfonimida (30,26 g, 93,07 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) previamente enfriado en nitrógeno a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ por medio de una cánula. Después de una hora de agitación, se añaden agua (20 ml) y solución acuosa de cloruro de amonio (50 ml). Después, la fase orgánica se separa y la acuosa se lava se lava dos veces con éter metil-*t*-butílico (2 x 25 ml). Los productos orgánicos se combinan y el disolvente se evapora a presión reducida. La materia prima se purifica por HPLC en fase normal usando hexano/éter metil-*tert*-butílico como disolventes para dar 2-fluoroespиро[4,5-dihidrotieno[2,3-*c*]piran-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo en rendimiento del 50 %. EM (m/z): 328 (M+1).

2. 2-fluoroespиро[4,5-dihidrotieno[2,2-*c*]piran-7,4'-piperidina]

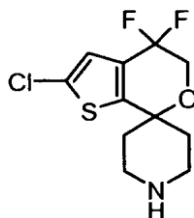
10 Se añade una solución de ácido clorhídrico al 37 % (11,75 ml, 125,22 mmol) a una solución de 2'-fluoro-4',5'-dihidro-1H-espиро[piperidina-4,7'-tieno[2,3-*c*]piran]-1-carboxilato de *tert*-butilo (8,2 g, 25,04 mmol) en alcohol isopropílico (57,4 ml) a $45\text{ }^{\circ}\text{C}$. La solución resultante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

Preparación 4: Clorhidrato de 2'-cloro-4',5'-dihidroespиро[piperidina-4,7'-tieno[2,3-*c*]pirano]



20 Una solución de 4',5'-dihidroespиро[piperidina-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) se enfría a $15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, 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 = $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $22\text{ }^{\circ}\text{C}$) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, 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 después se añade gota a gota (30 minutos) sobre éter *t*-butílico de metilo (1 l) enfriando con baño de hielo/agua con agitación. Se forma una suspensión blanca y el sólido se filtra. Para obtener un segundo cultivo de material, el filtrado se concentra (rellenando con éter metil-*t*-butílico por medio de rotavapor). El sólido resultante está suspendido en éter metil-*t*-butílico (300 ml), la suspensión se agita a reflujo (baño: $100\text{ }^{\circ}\text{C}$) y se añade metanol (30 ml) hasta que se forma una solución turbia. Después, la suspensión se enfría a temperatura ambiente durante toda una noche. La suspensión se enfría adicionalmente en un baño de hielo/agua y se filtra. Se lava sólido con éter metil-*t*-butílico (50 ml) y se combina con el primer cultivo para dar el compuesto del título en un rendimiento del 60%. EM (m/z): 244 (M+1).

Preparación 5: 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespиро[piperidina-4,7'-tieno[2,3-*c*]piran]



35 1. 2-cloroespиро[4,5-dihidrotieno[2,3-*c*]piran-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo

A una suspensión de sal clorhidrato de 2-cloroespиро[4,5-dihidrotieno[2,2-*c*]piran-7,4'-piperidina] (140 g, 0,49 moles) en diclorometano (1,12 l) se añaden trietilamina (67,25 ml, 1,05 moles), 4-piridinamina, *N,N*-dimetil- (3,05 g, 0,025 moles) y dicarbonato de di-*t*-butilo (111,22 g, 0,509 moles) por partes 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 para proporcionar 2-cloroespиро[4,5-dihidrotieno [2,3-*c*]piran-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo en rendimiento al 53 %. EM (m/z): 244 (M+1-Boc).

2. 4'-oxo-2'-cloro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de terc-butilo

En un reactor con camisa de 5 litros, 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'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (200 g, 581,61 mmol) en clorobenceno (1,60 l) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se irradia con 3 x 100 lámparas de bulbo 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 filtra y la solución se concentra a solución de aproximadamente 1000 ml en clorobenceno. Después, se añade éter metil-t-butílico (1000 ml), los sólidos se filtran y el filtrado se concentra para proporcionar 600 ml de una solución de clorobenceno. Se añade 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 para proporcionar una solución en clorobenceno. Después, se añade diclorometano (1,2 l) y la mezcla se enfría a 5 °C (baño de hielo/agua). Se añaden bromuro de potasio (20,27 g, 170,31 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-N-óxido (4,43 g, 28,38 mmol). Después, 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. Se añade agua (1 l) a temperatura ambiente 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. Después, se añaden bromuro de potasio (2,03 g, 17,03 mmol), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-N-óxido (0,05 g, 0,32 mmoles) 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 desde 5°C hasta temperatura ambiente. Después, 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 para proporcionar un sólido marrón oscuro.

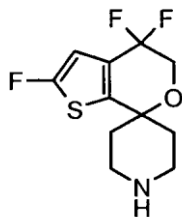
El sólido se tritura con hexano (500 ml), éter metil-t-butilo/hexano al 5 % (250 ml) y éter metil-t-butilo/hexano al 10 % (250 ml) para obtener 4'-oxo-2'-cloro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido marrón claro en rendimiento del 66 %. EM (m/z): 258 (M+1-Boc).

3. 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiropiperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de terc-butilo

En un matraz PFA de 500 ml cargado con tetrahidrofurano (81 ml) se añade trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (183,62 g, 829,94 mmol) y 4'-oxo-2'-cloro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato (135 g, 377,24 mmol). La suspensión resultante se agita a 70°C durante 24 h. Después, 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 (desarrollo de gas). Se usa éter metil-t-butílico para transferir el material que queda de los matraces. Después de que cesa el desarrollo 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 detectó ningún producto por TLC en la fase acuosa. Se lavan productos orgánicos combinados con agua (3 x 500 ml) y salmuera (500 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para proporcionar un aceite espeso oscuro (250 g). Se disuelve materia prima 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 recogieron fracciones hasta que no se detectó nada de producto por TLC (éter metil-t-butílico al 20 %/hexano UV, Rf = 0,5). El filtrado se concentra para obtener un sólido marrón claro que se seca al vacío a 40 °C hasta peso constante para proporcionar rendimiento del 70 % de 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro [piperidina-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[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]

Se añade una solución de ácido clorhídrico al 37 % (74,12 ml, 789,78 mmol) a una solución de 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-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 horas. Después, la mezcla se concentra a 1/4 volumen para proporcionar una suspensión blanca. Se añade agua (100 ml) y la suspensión se basifica con solución acuosa 6 N de hidróxido de sodio para obtener una mezcla de dos fases que se extrae con éter metil-t-butílico (3 x 100 ml). Los productos orgánicos combinados se lavan con salmuera (50 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para proporcionar un sólido marrón claro que se seca al vacío hasta peso constante para proporcionar rendimiento al 97 % del compuesto del título. EM (m/z): 280 (M+1).

Preparación 6: 2,4,4-trifluoroespиро[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]**1. 2-bromo-4-hidroxi-espиро[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo**

Se añade *N*-bromosuccinimida (2,2 equiv.) a una solución de espиро[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (13,5 g) en clorobenceno (108 ml). La suspensión resultante se irradia con lámpara de bulbo de 260 w durante toda una noche. Se añade más *N*-bromosuccinimida (1,7 g) a la mezcla y la mezcla se irradia con lámpara de bulbo de 260 w durante 3 horas. El disolvente se elimina a presión reducida dando un residuo que se disuelve en acetona (650 ml) y 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 filtra aparte y la acetona se evapora. Se añade acetato de etilo y la fase orgánica se lava 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 de Isco de fase normal (eluyente: hexano/acetato de etilo al 15-60 %) para proporcionar 2-bromo-4-hidroxi-espиро[4,5-dihidrotieno [2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo en un rendimiento del 38 %. EM (m/z): 426/428 (M + 23/M + 2 + 23).

2. 2'-bromo-4'-oxo-espиро[piperidina-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-espиро [4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-ciclohexano]-1'-carboxilato de terc-butilo (7,28 g) y *N*-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (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 acuoso (22,34 ml, 36,01 mmol) hasta pH 9. Esta solución de hipoclorito-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 las fases se separan. La fase orgánica se lava con agua (20 ml) y se seca sobre sulfato de sodio. El disolvente se elimina a presión reducida para proporcionar 2'-bromo-4'-oxo-espиро[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de terc-butilo en un rendimiento del 99 %. EM (m/z): 346/348 (M-t-Bu)

3. 2-bromo-4,4-difluoro-espиро[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-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). Después, se añade 2'-bromo-4'-oxo-espиро[piperidina-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 ve el desarrollo de CO₂ y se añade el 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 (2x), 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 eluyendo con éter metil-t-butílico/hexano para proporcionar 3,2 g de 2-bromo-4,4-difluoro-espиро[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo . EM (m/z): 368 (M-55).

4. 2,4,4-trifluoroespиро[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo

Se añade butillitio 2,5 M en hexano (47 ml) sobre una solución de 2-bromo-4,4-difluoro-espиро[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc-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 sólida (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. La materia prima se purifica por cromatografía Isco en fase normal (hexano/acetato de etilo al 3-12 %) para proporcionar 1,3 g de 2,4,4-trifluoroespиро [5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc-butilo* que se purifica adicionalmente por HPLC para obtener 0,818 g de ese compuesto. EM (m/z): 308 (M-t-Bu).

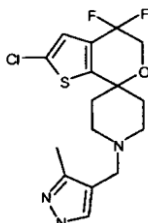
5. 2,4,4-trifluoroespиро[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]

Se disuelve 2,4,4-trifluoroespиро[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-carboxilato de t-butilo (2,00 g, 5,50 mmol) en

ácido clorhídrico (4 N 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 para proporcionar 1,3 g del compuesto del título después de evaporación de amoníaco 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]

5



10

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. Después, se añade triacetoxiborohidruro de sodio en polvo (95,46 g, 450,42 mmol) en 3 partes. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 hora. Después, 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 fases orgánicas combinadas con salmuera al 50% y un sólido precipita en la fase orgánica. La fase orgánica se concentra dando 170 g del compuesto del título. EM (m/z): 374 (M+1).

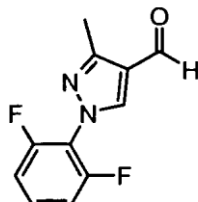
15

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

Número de preparación	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (en %)	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)
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: 1-(2,6-difluorofenil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído



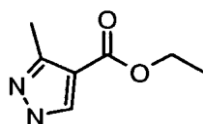
1. 1-(2,6-difluoro-fenil)-3-metil-1H-pirazol

- 5 A un tubo de ensayo de tapón de rosca se añade yoduro de cobre (I) (1,86 g, 9,74 mmoles), 3-metil-1-H-pirazol (3,92 ml, 48,72 mmoles) y carbonato de potasio (14,28 g, 102,31 mmoles). Después, se añaden 2-bromo-1,3-difluoro-benceno (13,75 ml, 121,80 mmoles) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (3,07 ml, 19,49 mmoles) y la mezcla se agita a 115 °C durante 24 hora. La reacción se enfría, se añade agua (50 ml) y la mezcla se extrae con diclorometano (3 x 20 ml). Los compuestos orgánicos se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para proporcionar un aceite oscuro. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente diclorometano/hexano (desde el 50 hasta el 100 % de diclorometano) para proporcionar 2,5 g de 1-(2,6-difluoro-fenil)-3-metil-1H-pirazol. EM (m/z): 195 (M+1).
- 10

2. 1-(2,6-difluorofenil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

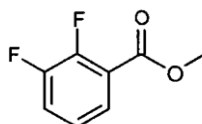
- 15 Se añade gota a gota cloruro de fosforilo (9,19 ml, 98,88 mmol) a dimetilformamida (7,65 ml, 98,88 mmol) a 0 °C y la mezcla se agita 10 minutos a esa temperatura. Después se añade 1-(2,6-difluoro-fenil)-3-metil-1H-pirazol (4,80 g, 24,72 mmol) a la suspensión resultante y la mezcla de reacción se agita a 85 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añaden hielo y agua (20 ml) sin ninguna exotermia. La mezcla se vierte sobre solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y se basifica con hidróxido de sodio 2 N. La mezcla se extrae con éter metil-t-butílico (2 x 30 ml) y la fase orgánica se lava con salmuera (2 x 30 ml), se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida para dar 5,3 g del compuesto del título. EM (m/z): 223 (M+1).
- 20

Preparación 13: 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



- 25 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 horas. Después de ese tiempo, el disolvente se retira parcialmente. El residuo se basifica 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 para proporcionar 10,3 g del compuesto del título que se usa sin ninguna purificación adicional. EM (m/z): 155 (M+1).

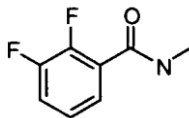
Preparación 14: 2,3-difluorobenzoato de metilo



- 30 El compuesto de la preparación 14 se prepara esencialmente como se describe en la preparación 13 usando ácido 2,3-difluorobenzoico y alcohol metílico en un rendimiento del 96 %: RMN de ¹H (CDCl₃): 7,70 (m, 1H), 7,35 (m, 1H),

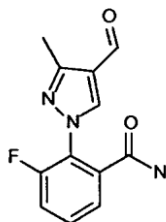
7,14 (m, 4H), 3,95 (s, 1H).

Preparación 15: 2,3-difluoro-N-metil-benzamida



- 5 Se agita una mezcla de ácido 2,3-difluorobenzoico (1 g, 6,32 mmol) y cloruro de tionilo (9 ml, 123,53 mmol) y se calienta a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó *al vacío* y el residuo se coevapora con tolueno. Una vez seco, el residuo se disuelve en 5 ml de tetrahidrofurano, se congela a 0 °C y se añade monometilamina (6,32 ml, 12,65 mmol). Después de 20 minutos la reacción se desactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó *al vacío* para proporcionar 790 mg del compuesto del título. EM (m/z): 172 (M+1).

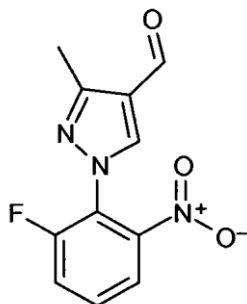
10 **Preparación 16: 3-fluoro-2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)benzamida**



- 15 Una mezcla de 3- metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (15,25 g, 138,49 mmoles) y 2,3-difluorobenzamida (26,11 g, 166,19 mmoles) en dimetilformamida (228,75 ml) se enfría con baño de hielo/agua y después se añade *tert*-butóxido de potasio (17,09 g, 152,34 mmoles). La mezcla resultante se agita a 50 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente. Después, se añade hielo/agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los productos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para proporcionar un aceite marrón claro que contiene 20 % del otro regioisómero de pirazol. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/hexano para proporcionar 17,4 g del compuesto del título. EM (m/z): 248 (M+1).

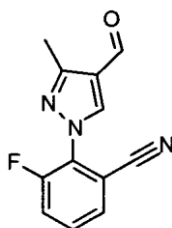
- 20 Los compuestos de la preparación 17-18 se preparan esencialmente como se describe en la preparación 16 a partir del derivado 2,3-difluorofenilo correspondiente.

Número de preparación	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (en %)	Datos físicos: EM (m/z)
17	3-fluoro-2-(4-formil-pirazol-1-il)benzamida		85	234 (M + 1)
18	3-fluoro-2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)benzoato		56	263 (M + 1)

Preparación 19: 1-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

5 A una solución de 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1 g, 9,08 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añade carbonato de potasio (1,76 g, 12,71 mmol) y 2,3-difluoronitrobenzoceno (1,73 g, 10,90 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. Se añade agua y la fase orgánica se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando como eluyente acetato de etilo/hexano (20-80 %) dando un rendimiento al 62 % de una mezcla de regioisómeros que contienen el compuesto del título como producto principal que se usa sin purificación adicional.

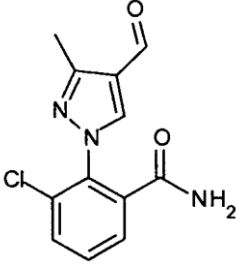
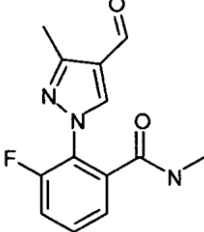
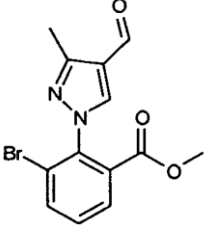
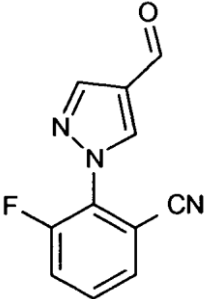
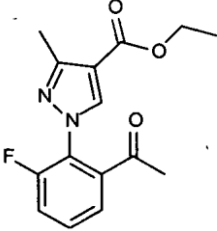
10 RNM de ^1H es consistente con la estructura deseada, aunque se detecta mezcla de regioisómeros: RMN de ^1H (MeOD): 9,98 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,99-7,26 (m, 3H), 2,49 (s, 3H).

Preparación 20: 3-fluoro-2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)benzonitrilo

15 Se agita una mezcla de 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (5 g, 45,41 mmol), carbonato de potasio (9,41 g, 68,11 mmol), 2,3-difluorobenzonitrilo (6,06 ml, 54,5 mmol) y dimetilformamida (50 ml) a 100 °C durante 5 horas y después a temperatura ambiente durante toda una noche. Se añade agua y se forma un precipitado. El precipitado se filtra. La solución acuosa se extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora. Se combinan tanto el sólido precipitado como el sólido recuperado de la fase orgánica después de la evaporación y se obtienen 10,4 g del compuesto del título y se usan sin purificación adicional (el compuesto del título está contaminado con otro regioisómero de pirazol en una proporción 90: 10). EM (m/z): 230 (M+1).

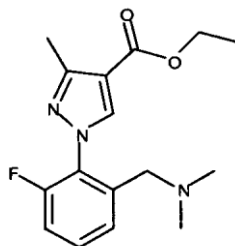
20

Los compuestos de Preparación 21-27 se preparan esencialmente como se describe en la Preparación 20 a partir del derivado fluorofenilo correspondiente.

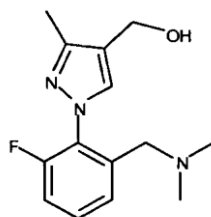
Número de preparación	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (en %)	Datos físicos: EM (m/z)
21	3-cloro-2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)benzamida		64	264 (M + 1)
22	3-fluoro-2-(4-formil-3-metil-1H-pirazol-1-il)-N-metil-benzamida		48	262 (M + 1)
23	3-bromo-2-(4-formil-3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoato de metilo		86	323, 325 (M + 1, M + 3)
24	3-fluoro-2-(4-formilpirazol-1-il)benz onitrilo		98	216 (M + 1)
25	1-(2-acetil-6-fluoro-fenil)-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo		71	291 (M + 1)

(continuación)

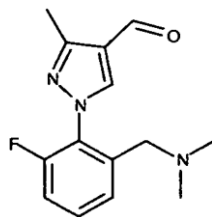
Número de preparación	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (en %)	Datos físicos: EM (m/z)
26	1-(2-cloro-6-formil-fenil)-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo		80	291 (M + 1)
27	1-(2-fluoro-6-formil-fenil)-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo		44	277 (M + 1)

Preparación 28: 1-[2-(dimetilaminometil)-6-fluoro-fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo

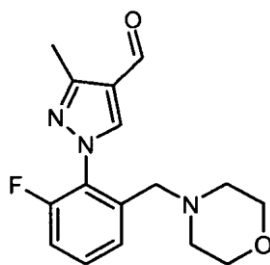
- 5 3- El compuesto se prepara esencialmente como se describe en la preparación 7 usando 1-(2-fluoro-6-formil-fenil)-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo y dimetilamina. El residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal (eluyente: diclorometano/metanol) para dar 1-[2-(dimetilaminometil)-6-fluoro-fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo en un rendimiento del 90 %. EM (m/z): 306 (M+1).

Preparación 29: [1-[2-(dimetilaminometil)-6-fluoro-fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol

- 10 A una solución de éster etílico del ácido etil-1-(2-dimetilaminometil-6-fluoro-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,95 g, 6,39 mmol) en tetrahidrofurano (42,6 ml) enfriada a 0 °C y en nitrógeno, se añade un hidruro de litio aluminio 1 M en tetrahidrofurano (9,6 ml, 9,6 mmol) y la mezcla se agita a esa temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se trata a 0 °C con 0,36 ml de agua, 0,36 ml de solución de hidróxido de sodio al 15 % y finalmente 1,08 ml de agua y se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. El sólido se elimina por filtración y el disolvente se evapora *al vacío*
- 15 proporcionando 1,68 g del compuesto del título que se usa sin purificación adicional. EM (m/z): 264 (M+1).

Preparación 30: 1-[2-(dimetilaminometil)-6-fluoro-fenil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

5 Una mezcla de [1-(2-dimetilaminometil-6-fluoro-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-metanol (4,89 mmol; 1,43 g) y óxido de manganeso (IV) (4,25 g, 48,88 mmol) se agita en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla de reacción se filtra sobre celite y el disolvente se evapora a presión reducida para proporcionar 1,4 g del compuesto del título que se usa sin purificación adicional. EM (m/z): 262 (M+1).

Preparación 31: 1-[2-fluoro-6-(morfolinometil)fenil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído**1. 1-[2-fluoro-6-(morfolinometil)fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo**

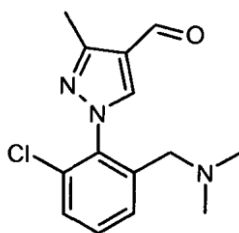
10 Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en la preparación 7 usando 1-(2-fluoro-6-formil-fenil)-3-metil-pirazol-4-carboxilato y morfolina. EM (m/z): 348 (M+1).

2. [1-[2-fluoro-6-(morfolinometil)fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol

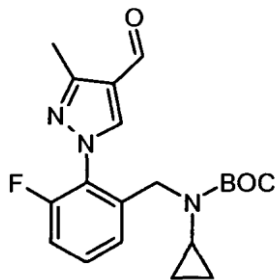
Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en la preparación 29 usando 1-[2-fluoro-6-(morfolinometil)fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo. EM (m/z): 306 (M+1).

15 3. 1-[2-fluoro-6-(morfolinometil)fenil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

20 Se añade 3,3,3-triacetoxi-3-yodoftalida (0,42 g, 0,96 mmol) a una solución de [1-(2-fluoro-6-morfolin-4-ilmetil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il]-metanol (0,24 g, 0,8 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente. Después de una hora la reacción se desactiva por adición de solución de carbonato de sodio 2 N y el compuesto se extrae en diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora *al vacío* para proporcionar compuesto del título en rendimiento del 99 % que se usa sin purificación adicional. EM (m/z): 304 (M+1).

Preparación 32: 1-[2-cloro-6-(dimetilaminometil)fenil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

25 El compuesto del título se prepara usando un procedimiento esencialmente como se describe en la preparación 31 usando dimetilamina y 1-(2-cloro-6-formil-fenil)-3-metilpirazol-4-carboxilato (rendimiento al 68 %). EM (m/z): 278 (M+1).

Preparación 33: N-ciclopropil-N-[[3-fluoro-2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo**1. 1-[2-[(ciclopropilamino)metil]-6-fluoro-fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo**

5 El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe en la preparación 7 usando 1-(2-fluoro-6-formil-fenil)-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo y ciclopropilamina. EM (m/z): 318 (M+1).

2. 1-[2-[(terc-butoxicarbonil(ciclopropil)amino)metil]-6-fluoro-fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo

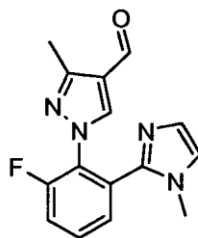
10 A una solución de éster etílico del ácido 1-(2-ciclopropilaminometil-6-fluoro-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (330,00 mg, 1,04 mmol) en diclorometano (3 ml) se añade a temperatura ambiente carbonato de terc-butoxicarbonilo (226,94 mg, 1,04 mmol) y trietilamina (115,52 mg, 1,14 mmol). Después de 1 hora se añade agua y el compuesto se extrae con DCM. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida. El producto en bruto se purifica con un tapón de gel de sílice y con hexano/acetato de etilo 5:1 como eluyente para proporcionar 349 mg de 1-[2-[(terc-butoxicarbonil(ciclopropil)amino)metil]-6-fluoro-fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo. EM (m/z): 418 (M+1).

3. N-ciclopropil-N-[[3-fluoro-2-[4-(hidroximetil)-3-metil-pirazol-1-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo

15 El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe en la preparación 29 a 0 °C usando 1-[2-[(terc-butoxicarbonil(ciclopropil)amino)metil]-6-fluoro-fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo en un rendimiento del 92 %. EM (m/z): 376 (M+1).

4. N-ciclopropil-N-[[3-fluoro-2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)fenil]metil]carbamato de terc-butilo

20 El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe en la preparación 31, etapa 3 (etapa de oxidación final) usando N-ciclopropil-N-[[3-fluoro-2-[4-(hidroximetil)-3-metil-pirazol-1-il]fenil]metil]carbamato de terc-butilo. EM (m/z): 374 (M+1).

Preparación 34: 1-[2-fluoro-6-(1-metilimidazol-2-il)fenil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído**1. Éster etílico del ácido 1-(2-ciano-6-fluoro-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico**

25 Una mezcla de éster etílico del ácido 3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,25 g, 8,11 mmol), carbonato de potasio (1,68 g, 12,16 mmol), 2,3-difluorobenzonitrilo (1,08 ml, 9,73 mmol) en dimetilformamida (12 ml) se calienta a 100 °C con la ayuda de un agitador magnético. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se trata con agua y se extrae con acetato de etilo. Se decanta la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida para dar 2,3 g de éster etílico del ácido 1-(2-ciano-6-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (este compuesto está contaminado con el otro regioisómero de pirazol en una relación 75: 25). EM (m/z): 274 (M+1).

2. 1-[2-fluoro-6-(1-metil-4,5-dihidroimidazol-2-il)fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo

35 Un vial tapado se carga con 1-(2-ciano-6-fluoro-fenil)-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,97 g, 7,21 mmol) (contaminado con el otro regioisómero de pirazol en una proporción de 75: 25, 1,2-etanodiamina, N-metil- (6 ml, 68,02 mmol) (6 ml, 68,02 mmol) y pentasulfuro de fósforo (229 mg, 1,01 mmol) y la mezcla se agita a 110 °C durante 30 minutos y después se deja para alcanzar t.a. El disolvente se evapora *al vacío* y el residuo se purifica por

cromatografía Isco en fase normal usando diclorometano/amoniaco 2 M en metanol desde 95/5 hasta 85/15 como eluyente para proporcionar 2,11 g de 1-[2-fluoro-6-(1-metil-4,5-dihidroimidazol-2-il)fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo (contaminado con el otro regioisómero de pirazol en una proporción 75:25). EM (m/z): 331 (M+1).

3. 1-[2-fluoro-6-(1-metilimidazol-2-il)fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo

5 Se molieron permanganato de potasio (1,58 g, 10 mmmol) y montmorillonita K-10 (3,16 g) conjuntamente en un mortero hasta que se obtiene un polvo homogéneo fino. Se añade KMnO₄-montmorillonita K-10 (3,2 g, 6,78 mmol) parte a parte a una solución de 1-[2-fluoro-6-(1-metil-4,5-dihidroimidazol-2-il)fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,12 g, 3,39 mmol) (contaminado con el otro regioisómero de pirazol en una proporción 75: 25) en acetonitrilo (84,76 ml, 1,62 moles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6,5 horas y se añade más KMnO₄-montmorillonita K-10 (0,8 g, 1,69 mmol) parte a parte y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. Se añade etanol y se agita durante 20 minutos adicionales. Después la mezcla de reacción se filtra a través de un lecho corto de celite y el material sólido se lava con acetonitrilo. El disolvente se evapora a presión reducida y la mezcla en bruto se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando acetato de etilo como eluyente para proporcionar 518 mg de 1-[2-fluoro-6-(1-metilimidazol-2-il)fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato (contaminado con el otro regioisómero de pirazol en una relación 75: 25). EM (m/z): 329 (M+1).

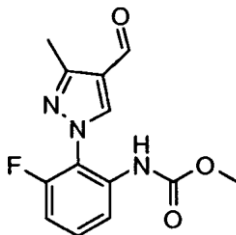
4. [1-[2-fluoro-6-(1-metilimidazol-2-il)fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol

Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en la preparación 29 usando 1-[2-fluoro-6-(1-metilimidazol-2-il)fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo (contaminado con el otro regioisómero de pirazol en una proporción de 75: 25) en rendimiento del 99 %. EM (m/z): 287 (M+1).

20 5. 1-[2-fluoro-6-(1-metilimidazol-2-il)fenil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe en la preparación 30 usando [1-[2-fluoro-6-(1-metilimidazol-2-il)fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol (contaminado con el otro regioisómero de pirazol en una proporción de 75: 25). El residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando acetato de etilo como eluyente dando rendimiento del 64 % del compuesto del título (contaminado con el otro regioisómero de pirazol en una relación 75: 25). EM (m/z): 285 (M+1).

Preparación 35: N-[3-fluoro-2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)fenil]carbamato de metilo

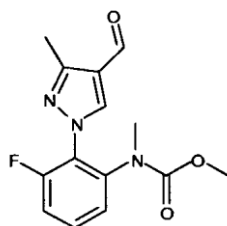


1. 1-(2-amino-6-fluoro-fenil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

30 Una mezcla de 1-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (620 mg; 2,49 mmol) (como componente principal en una mezcla de regioisómeros en el pirazol) y hierro (1,40 g) en etanol (5,1 ml) y agua (5,1 ml) con pocas gotas de ácido acético se calienta a 90 °C durante 2 h. Después de ese tiempo, se filtra sobre celite y se eluye con más etanol. La mezcla se concentra al vacío, se basifica con bicarbonato de sodio (solución acuosa saturada) y se extrae con diclorometano. Se decanta la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente a presión reducida dando 500 mg del compuesto del título, como un producto principal en la mezcla de regioisómeros en el pirazol, que se usan sin purificación adicional. EM (m/z): 220 (M+1).

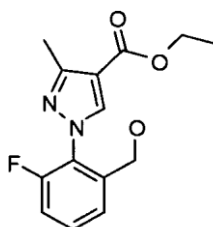
2. N-[3-fluoro-2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)fenil]carbamato de metilo

40 A una solución de 1-(2-amino-6-fluoro-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (500 mg, 2,28 mmol) (como compuesto principal en una mezcla de regioisómeros en el pirazol) en diclorometano (15,21 ml), se añade piridina (553,31 ml). Después, se añade gota a gota cloroformiato de metilo (194,17 µl) a 0 °C y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade agua y la mezcla se extrae con diclorometano. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando como eluyente acetato de etilo y hexano para dar 418 mg del compuesto del título. EM (m/z): 278 (M+1).

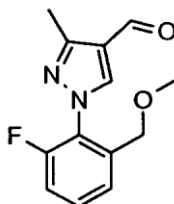
Preparación 36: N-[S-fluoro-2-(4-formil-S-metil-pirazol-1-il)fenil]-N-metil-carbamato de metilo

5 A una solución de N-[3-fluoro-2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)fenil]carbamato de metilo (335 mg, 1,2 mmol) (como compuesto principal en una mezcla de regioisómeros en el pirazol) en tetrahidrofurano (6 ml) en atmósfera de nitrógeno y enfriada a 0 °C, se añade hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) (58,3 mg). Después, se añade yoduro de metilo (0,4 ml) y la mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 1 hora. Después de ese tiempo, se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente. El residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando como eluyente acetato de etilo y hexano dando 287 mg del compuesto del título, como producto principal en una mezcla de regioisómeros en el pirazol, que se usa sin purificación adicional. EM (m/z): 292 (M+1).

10

Preparación 37: 1-[2-fluoro-6-(hidroximetil)fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo

15 A una solución de éster etílico del 1-(2-fluoro-6-formil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,5 g, 5,43 mmol) en metanol (10 ml) se añade borohidruro de sodio (246,50 mg, 6,52 mmol) a t.a. La solución se agita durante 30 minutos y después el disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para proporcionar el compuesto del título en un rendimiento del 99% que se usa sin purificación adicional. EM (m/z): 279 (M+1).

Preparación 38: 1-[2-fluoro-6-(metoximetil)fenil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

20

1. 1-[2-fluoro-6-(metoximetil)fenil]-S-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 1-[2-fluoro-6-(hidroximetil)fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,2 g, 4,34 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano se añade hidruro de sodio al 60 % (0,21 g, 5,21 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución se agita a 0 °C durante 1 hora. Se añade yoduro de metilo (0,81 ml, 13,02 mmol) sobre la solución. La mezcla se desactiva 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 *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal eluyendo con diclorometano al 10%/metanol para proporcionar 1-[2-fluoro-6-(metoximetil)fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo. Como el compuesto no está completamente puro se purifica adicionalmente por HPLC para proporcionar el compuesto en rendimiento del 18 %.

25

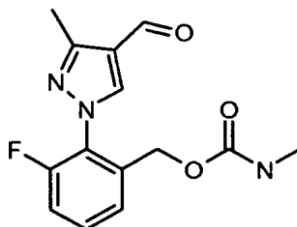
30 EM (m/z): 293,1 (M+1).

2. [1-[2-fluoro-6-(metoximetil)fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol

Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en la Preparación 29 usando 1-[2-fluoro-6-(metoximetil)fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato en un rendimiento del 92 %. EM (m/z): 251 (M+1).

3. 1-[2-fluoro-6-(metoximetil)fenil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

- 5 El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe en la Preparación 30 usando [1-[2-fluoro-6-(metoximetil)fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol en un rendimiento del 99 %. EM (m/z): 249 (M+1).

Preparación 39: N-metilcarbamato de [3-fluoro-2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)fenil]metilo**1. 1-[2-fluoro-6-(metilcarbamoiloximetil)fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo**

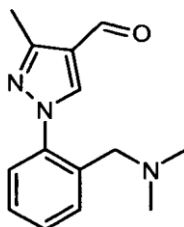
- 10 A una solución de éster etílico del ácido 1-(2-fluoro-6-hidroximetil-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (300 mg, 1,08 mmol) en diclorometano (3 ml) se añade metilisocianato (71,55 µl, 1,19 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añaden más isocianato de metilo (1 eq.) y trietilamina (1 eq.). Una hora más tarde, la reacción se desactiva con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora *al vacío* para proporcionar 360 mg de
- 15 1-[2-fluoro-6-(metilcarbamoiloximetil)fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo que se usa sin purificación adicional. EM (m/z): 336 (M+1).

2. N-metilcarbamato de [3-fluoro-2-[4-(hidroximetil)-3-metil-pirazol-1-il]fenil]metilo

- 20 Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en la preparación 29 usando 1-[2-fluoro-6-(metil-carbamoiloximetil)fenil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo en un rendimiento del 82 %. EM (m/z): 294 (M+1).

3. N-metilcarbamato de [3-fluoro-2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)fenil]metilo

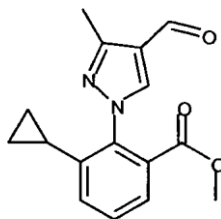
- 25 Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en la preparación 31, etapa 3 (etapa de oxidación final) usando N-metilcarbamato de [3-fluoro-2-[4-(hidroximetil)-3-metil-pirazol-1-il]fenil]metilo. El residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando hexano y acetato de etilo (0 al 70 % en acetato de etilo) como eluyente para dar 169 mg del compuesto del título. EM (m/z): 292 (M+1).

Preparación 40: 1-[2-(dimetilaminometil)fenil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído**1. [1-[2-(dimetilaminometil)fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol**

- 30 Se hidrogena [1-(2-cloro-6-dimetilaminometil-fenil)-3-metil-H-pirazol-4-il]-metanol (777,00 mg, 2,78 mmol) en acetato de etilo (15 ml) con Pd(C) al 10 % (77 mg) con un balón de hidrógeno. Después de 1,5 horas la mezcla se filtra a través de un tapón de celite usando metanol como eluyente. El disolvente se evapora y el residuo se basificó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evapora *al vacío*. El residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando amoniaco 2 N en metanol y diclorometano (5 al 7% en metanol) como eluyente para proporcionar 531 mg de
- 35 [1-[2-(dimetilaminometil)fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol. EM (m/z): 246 (M+1).

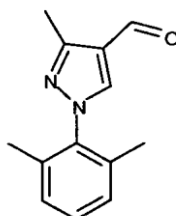
2. 1-[2-(dimetilaminometil)fenil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

Este compuesto se prepara esencialmente como se describe en la Preparación 31, etapa 3 (etapa de oxidación final) usando [1-[2-(dimetilaminometil)fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol. EM (m/z): 244 (M+1).

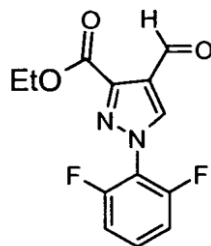
Preparación 41: 3-ciclopropil-2-(4-formil-3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoato de metilo

5

A un tubo de ensayo de tapón de rosca que contiene una mezcla de 3-bromo-2-(4-formil-3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoato de metilo (412 mg, 1,3 mmol), ácido ciclopropilbórico (142 mg, 1,7 mmol), fosfato de potasio (947 mg, 4,5 mmol) y triciclohexilfosfina (36 mg, 0,13 mmol) se añade en una mezcla de tolueno (5,7 ml) y agua (0,28 ml) en nitrógeno acetato de paladio (14 mg, 0,06 mmol). El tubo de reacción se sella rápidamente (precaución: posible acumulación de presión; usar un escudo de seguridad) y se agita en un baño de aceite precalentado a 100 °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 *al vacío*. El residuo resultante se purifica por cromatografía Isco en fase normal eluyendo con hexano:etanol (gradiente del 2 al 15% en etanol) dando 96 mg del compuesto del título. EM (m/z): 285 (M+1).

15 Preparación 42: 1-(2,6-dimetilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

Un tubo de ensayo de tapón de rosca que contiene filtros moleculares (4A) y una solución de 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (100 mg, 0,91 mmol), ácido 2,6-dimetilfenilbórico (150 mg, 1 mmol), acetato de cobre (II) (247 mg, 1,36 mmol) y piridina (147 µl, 1,8 mmol) en diclorometano seco (4,5 ml) se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se filtra sobre celite, se lava con metanol y el disolvente se evapora *al vacío*. El producto resultante se purifica por gel de sílice usando cromatografía Isco en fase normal eluyendo con hexano:acetona (gradiente del 5 al 30 % en acetona) para dar 67 mg del compuesto del título. EM (m/z): 215 (M+1).

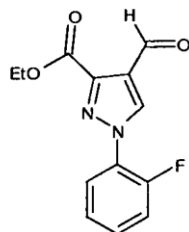
Preparación 43: 1-(2,6-difluorofenil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo**25 1. 2-[(2,6-difluorofenil)hidrazono]propanoato de etilo**

A una solución de clorhidrato de (2,6-difluorofenil)hidrazina (3,0 g, 16,6 mmol) en agua (50 ml) se añade metilpiruvato (2,32 g, 19,9 mmol) y acetato de sodio (6,8 g, 50,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 2 horas. Después de la finalización, el sólido precipitado se filtra y se lava con agua para proporcionar 3,0 g (al 74 %) de 2-[(2,6-difluorofenil)hidrazono]propanoato de etilo. EM (m/z): 243 (M+1).

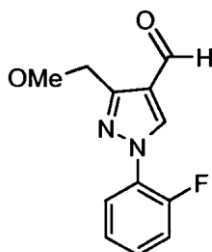
30

2. 1-(2,6-difluorofenil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo

5 A una solución de 2-[(2,6-difluorofenil)hidrazono]propanoato de etilo (3,0 g, 12,3 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se añade lentamente oxiclورو de fósforo (V) (9,6 ml, 99,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se calienta a 60 °C durante 5 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se enfría a 0 °C, se neutraliza con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturada (75 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran *al vacío*. La materia prima se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (30:70) para proporcionar 2,5 g (73 %) del compuesto del título. EM (m/z): 281 (M+1).

Preparación 44: 1-(2-fluorofenil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo

10 El compuesto del título se prepara usando un procedimiento esencialmente como se describe en la Preparación 43 usando clorhidrato de 2-fluorofenilhidrazina (rendimiento al 56%). EM (m/z): 263 (M+1).

Preparación 45: 1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carbaldehído**15 1. 3-[(2-fluorofenil)hidrazono]butanoato de terc-butilo**

A una solución de etanol (15 ml) y piridina (65 ml) se añaden 3-oxobutanoato de terc-butilo (5,0 g, 31,6 mmol) y (2-fluorofenil)hidrazina (4,4 g, 34,9 mmol) a temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se fracciona entre éter (100 ml) y ácido clorhídrico 1 N (50 ml). La fase orgánica se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra *al vacío*. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (90: 10) para proporcionar 8 g (al 95 %) de 3-[(2-fluorofenil)hidrazono]butanoato de *terc*-butilo. EM (m/z): 267 (M+1).

2. 1-(2-fluorofenil)-3-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo

25 A una solución de 3-[(2-fluorofenil)hidrazono]butanoato de *terc*-butilo (8,0 g, 30 mmol) en tolueno (100 ml) se añade dimetilacetato de *N,N*-dimetilformamida (3,9 ml, 30 mmol) y después se calienta a 110 °C durante 14 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentra *al vacío* y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (95: 5) para proporcionar 1-(2-fluorofenil)-3-metil-pirazol-4-carboxilato de *terc*-butilo. EM (m/z): 277 (M+1).

3-(bromometil)-1-(2-fluorofenil)pirazol-4-carboxilato de terc-butilo

30 Una solución de 1-(2-fluorofenil)-3-metil-pirazol-4-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,6 mmol) y peróxido de benzoilo (0,08 g, 0,36 mmol) en tetracloruro de carbono (30 ml) se irradia usando lámpara de 100 W y se calienta a reflujo. Después se añade *N*-bromosuccinimida (0,58 g, 3,2 mmol) en cuatro intervalos iguales durante 7 horas. La mezcla de reacción se somete a reflujo adicionalmente durante 2 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se fracciona entre agua (25 ml) y diclorometano (25 ml). La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran *al vacío* para dar 3-(bromometil)-1-(2-fluorofenil)pirazol-4-carboxilato de *terc*-butilo que se usa como tal para la siguiente etapa. EM (m/z): 355, 357 (M+1, M+3).

4. Ácido 1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxílico

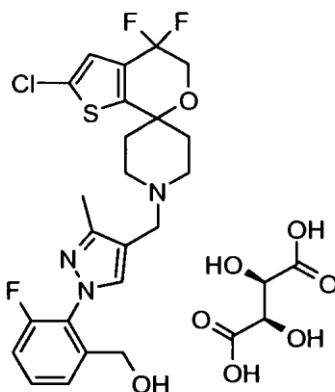
A una solución de 3-(bromometil)-1-(2-fluorofenil)pirazol-4-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 4,2 mmol) en metanol (30 ml) se añaden metóxido de sodio (6,86 g, 27,5 ml, 25 % en peso en metanol, 127 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentra *al vacío* dando la mezcla en bruto que se usa como tal. A una solución de esta mezcla en bruto (1,5 g, 4,9 mmol) en metanol (10 ml) se añade hidróxido de sodio acuoso al 10% (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se concentra *al vacío*. Se añade agua al residuo y se ajusta el pH a 5 con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran *al vacío* para proporcionar 0,8 g (al 66 %) de ácido 1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxílico. EM (m/z): 251 (M+1).

5. [1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetil)pirazol-4-il]metanol

A una solución de ácido 1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxílico (0,8 g, 3,2 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y tolueno (8 ml) se añade complejo dimetilsulfuro de borano 5,0 M en éter (3,80 ml, 19,2 mmol) a 0 °C y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se desactiva con cloruro de amonio acuoso (25 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran *al vacío*. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (99: 1) para proporcionar 0,3 g (al 40 %) de [1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetil)pirazol-4-il]metanol. EM (m/z): 237 (M+1).

6. 1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carbaldehído

A una solución de [1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetil)pirazol-4-il]metanol (0,30 g, 1,2 mmol) en diclorometano (10 ml) se añade peryodinato de Dess-Martin (0,65 g, 1,5 mmol) a 0 °C y la agitación se continua durante 4 horas a 0 °C. Después de la finalización, la mezcla de reacción se desactiva con bicarbonato de sodio acuoso (15 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran *al vacío*. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (99,5: 0,5) para proporcionar 0,28 g (al 96 %) del compuesto del título. EM (m/z): 235 (M+1).

Ejemplo 1: (L)-tartrato de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]metanol**1. (L)-tartrato de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-benzoato**

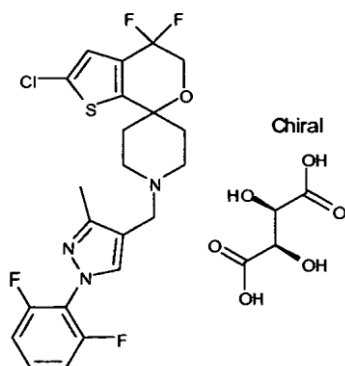
Una solución de 3-fluoro-2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)benzoato de metilo (17 g, 64,83 mmol) y 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (19,95 g, 71,31 mmol) en tetrahidrofurano (170 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añade triacetoxiborohidruro de sodio (16,49 g, 77,79 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. La reacción se desactiva con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y las fases resultantes se separan. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los productos orgánicos se lavan con salmuera (100 ml), se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan *al vacío*. El producto en bruto se disuelve en éter metil-*terc*-butílico y precipita un sólido beige. El sólido se filtra y se descarta. La solución se concentra y purifica por cromatografía en gel de sílice usando mezclas de hexano/acetato de etilo dando 25 g de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-benzoato de metilo en un rendimiento del 73%. EM (m/z): 526 (M+1).

2. (D)-tartrato de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]metanol

5 A una solución de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-benzoato de metilo (30 g, 57,04 mmol) en tetrahidrofurano (240 ml) en nitrógeno a -20°C se añade hidruro de litio aluminio 1 M en tetrahidrofurano (45,63 ml, 45,63 mmol). Se retira el baño frío permitiendo a la mezcla de reacción alcanzar 0 °C (30 minutos). Se añade agua (2 ml) gota a gota prudentemente (¡desarrollo de gases!), seguida por hidróxido de sodio 2 N (2 ml) y agua (6 ml). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión se filtra y el sólido se lava con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se seca sobre sulfato de sodio y se concentra dando 28 g de [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]metanol. EM (m/z): 498 (M+1).

10 Una solución de [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]metanol (384 mg, 0,77 mmol) en 4 ml de metanol se añade a una solución de ácido (L)-tartárico (115,7 mg, 0,77 mmol) en 4 ml de metanol. Después de agitar durante unos pocos minutos el disolvente se evapora y el residuo se seca *al 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'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]metanol en un rendimiento cuantitativo. EM (m/z): 498 (M+1).

Ejemplo 2: (L)-tartrato de 2-cloro-1'-[[1-(2,6-difluorofenil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]

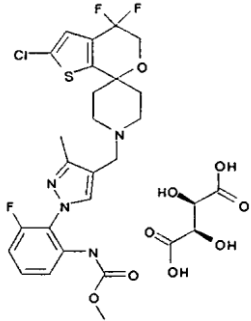
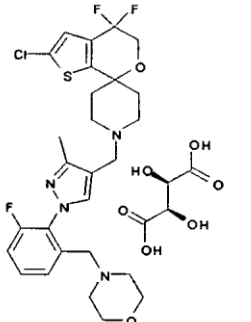
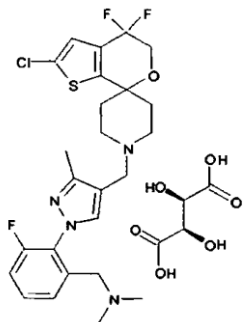
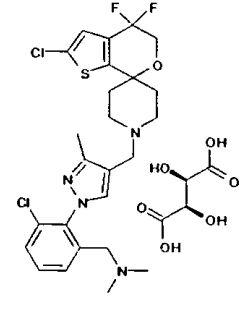


20 A una solución de 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (7,14 g, 25,52 mmoles) en 1,2-dicloroetano (54 ml) se añade 1-(2,6-difluoro-fenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (5,40 g, 24,30 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añade triacetoxiborohidruro de sodio en polvo (9,27 g, 43,75 mmoles) (temperatura interna 25-35 °) y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade una mezcla de agua/hielo (30 ml) por partes con agitación. Las fases se separan. La fase acuosa se extrae con éter metil-terc-butílico (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada al 50 % de bicarbonato de sodio (50 ml), agua (50 ml) y salmuera al 50 % (50 ml), se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran proporcionando un aceite espeso que se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice usando diclorometano/metanol (97: 3) como eluyente dando 7,1 g de 2-cloro-1'-[[1-(2,6-difluorofenil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]. EM (m/z): 486 (M+1).

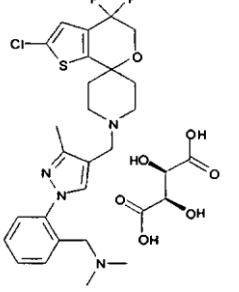
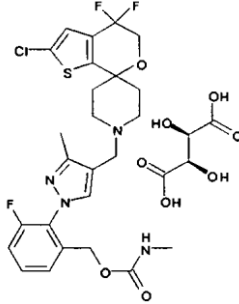
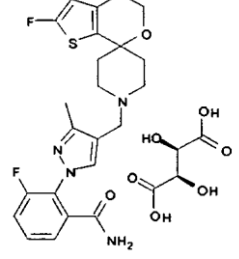
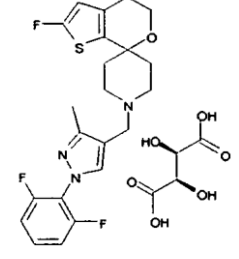
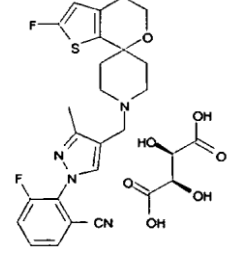
La sal de tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 486 (M+1).

Los compuestos de Ejemplo 3-21 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 2 a partir de los aldehídos correspondientes.

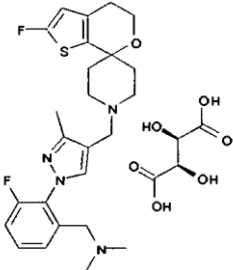
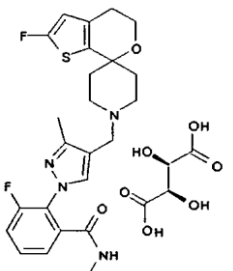
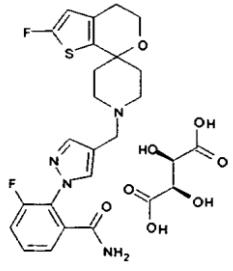
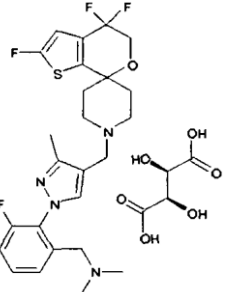
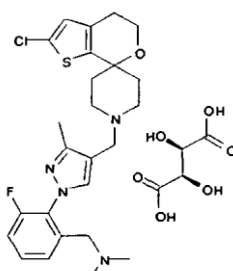
35

Número de preparación	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (en %)	Datos físicos: EM (m/z)
3	(L)-tartrato de N-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]carbamato de metilo		55 ^a	541 (M + 1)
4	(L)-tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-[1'-[[1-[2-fluoro-6-(morfolinometil)fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		42	567 (M + 1)
5	(L)-tartrato de 1-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]-N,N-dimetil-metanamina		16	525 (M + 1)
6	(L)-tartrato de 1-[3-cloro-2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]fenil]-N,N-dimetil-metanamina		62	541 (M + 1)

(continuación)

Número de preparación	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (en %)	Datos físicos: EM (m/z)
7	(L)-tartrato de 1-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]fenil]-N,N-dimetil-metamina		40	508 (M + 1)
8	(L)-tartrato de N-metilcarbamato de [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]metilo		49	555 (M + 1)
9	(L)-tartrato de 3-fluoro-2-[4-[(2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]benzamida		82	459 (M + 1)
10	(L)-tartrato de 1'-[[1-(2,6-difluorofenil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]-2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		46	434 (M + 1)
11	(L)-tartrato de 3-fluoro-2-[4-[(2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]benzoniitrilo		50	441 (M + 1)

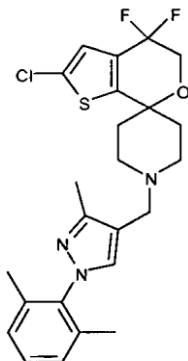
(continuación)

Número de preparación	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (en %)	Datos físicos: EM (m/z)
12	(L)-tartrato de 1-[3-fluoro-2-[4-[(2-fluoro espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]fenil]-N,N-dimetil-met anamina		64	473 (M + 1)
13	(L)-tartrato de 3-fluoro-2-[4-[(2-fluoro espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-N-metil-benzamida		50	473 (M + 1)
14	(L)-tartrato de 3-fluoro-2-[4-[(2-fluoro espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]pirazol-1-il]benzami da		89	445 (M + 1)
15	(L)-tartrato de 1-[3-fluoro-2-[3-metil-4-[(2,4,4-trifluoro espiro[5-H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]pirazol-1-il]fenil]-N,N-dimetil-metana mina		57	509 (M + 1)
16	(L)-tartrato de 1-[2-[4-[(2-cloro espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]3-fluoro-fenil]-N,N-dimetil-metan amina		51	489 (M + 1)

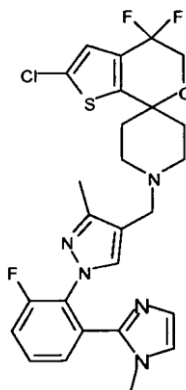
(continuación)

Número de preparación	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (en %)	Datos físicos: EM (m/z)
17	(L)-tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[2-fluoro-6-(metoximetil)fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		55	512 (M + 1)
18	(L)-tartrato de 3-fluoro-2-[3-metil-4-[(2,4,4-trifluoro-espiro[5-H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il]metil]pirazol-1-il]benzamida		75	495 (M + 1)
19	(L)-tartrato de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il]metil]pirazol-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo		59	479 (M + 1)
20	(L)-tartrato de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il]metil]metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-benzamida		84	511 (M + 1)
21	(L)-tartrato de 3-cloro-2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il]metil]metil]-3-metil-pirazol-1-il]benzamida		27	527 (M + 1)

*Reacción llevada a cabo usando tetrahidrofurano como disolvente.

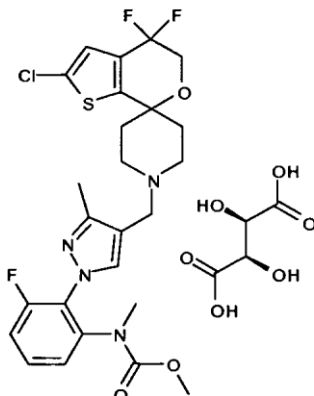
Ejemplo 22: 2'-cloro-1-((1-(2,6-dimetilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro [piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]

5 A un tubo de ensayo de tapón de rosca que contiene una mezcla de
 1-(2,6-dimetilfenil)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (0,067 g, 0,31 mmol), 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]
 piran-7,4'-piperidina] (0,088 mg, 0,31 mmol) y ácido acético (18 μ l, 0,31 mmol) en 1,2-dicloroetano (1,1 ml) se añade
 triacetoxiborohidruro de sodio (0,2 g, 0,94 mmol). Se sella y agita el tubo de reacción 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
 10 SCX de 2 g. El disolvente se evapora *al vacío* y el residuo resultante se purifica por cromatografía Isco en fase normal
 eluyendo con hexano:etanol (2-20 % en etanol) dando 0,099 g del compuesto del título. EM (m/z): 478 (M+1).

Ejemplo 23: 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[2-fluoro-6-(1-metilimidazol-2-il)fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro [5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]

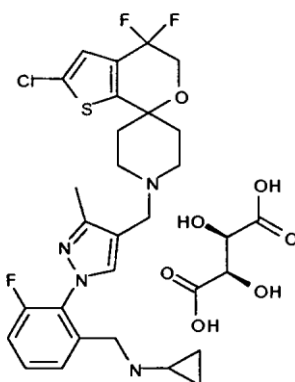
15 A un tubo de ensayo con tapón de rosca que contiene una mezcla de
 1-[2-fluoro-6-(1-metilimidazol-2-il)fenil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído (288 mg, 1,01 mmol) (contaminado con el otro
 regioisómero de pirazol en una proporción 75: 25) y 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]
 (311,72 mg, 1,11 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 ml) se le agita a temperatura ambiente durante 1 hora y después se le
 añade triacetoxiborohidruro de sodio (429,41 mg, 2,03 mmol). Se sella y agita el tubo de reacción a temperatura
 ambiente durante 18 horas con la ayuda de un agitador magnético. Después, la reacción se desactiva por adición de
 20 solución saturada de bicarbonato de sodio y el compuesto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa,
 se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se elimina a presión reducida. Se purifica el compuesto por
 cromatografía de fluido supercrítico usando AD-H como fase estacionaria proporcionando 230 mg (al 41 %) del
 compuesto del título como un sólido blanco. EM (m/z): 548 (M+1).

Ejemplo 24: (L)-tartrato de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]metil-carbamato de metilo



- 5 A una solución de 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (210 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (3,00 ml), se añade N-[3-fluoro-2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)fenil]-N-metil-carbamato (284,27 mg) (como compuesto principal en una mezcla de regioisómeros en el pirazol). La mezcla se agita 10 minutos a temperatura ambiente. Después, se añade triacetoxiborohidruro de sodio (331,5 mg) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. La mezcla se diluye con diclorometano y se desactiva 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 cromatografía Isco en fase normal usando como eluyente diclorometano y metanol dando 160 mg de N-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]-N-metil-carbamato de metilo. EM (m/z): 555 (M+1).
- 10
- 15 La sal de tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 555 (M+1).

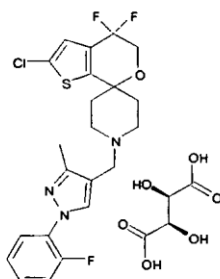
Ejemplo 25: (L)-tartrato de N-[[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]metil]ciclopropanamina



- 20 Una solución de 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (0,220 g, 0,788 mmol) y éster terc-butílico de ácido ciclopropil-[3-fluoro-2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)-bencil]-carbámico (0,327 g, 0,876 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añade triacetoxiborohidruro de sodio (0,371 g, 1,75 mmol). La mezcla se agita durante toda una noche. El disolvente se evapora *al vacío* y el residuo se disuelve en ácido clorhídrico 4 N en alcohol isopropílico y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evapora y el residuo se diluye en metanol y se carga en un cartucho de SCX. Se recoge y evapora el amoniaco 2 N en fracción de metanol. El residuo se purifica mediante HPLC en fase reversa dando 0,142 g de N-[[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]metil]ciclopropanamina. EM (m/z): 537 (M+1).
- 25

La sal de tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 537 (M+1).

Ejemplo 26: (L)-tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(2-fluorofenil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]

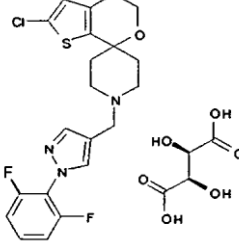


5 A un tubo de ensayo de tapón de rosca se añaden yoduro de cobre (I) (6,1 mg, 0,32 mmol),
 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1H-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (120 mg, 0,32 mmol),
 carbonato de potasio (94 mg, 0,67 mmol), 1 ml de tolueno (hecho burbujear con nitrógeno previamente durante 20
 minutos) y una barra agitadora. La mezcla de reacción se hace burbujear con nitrógeno durante 10 minutos adicionales
 10 y después se añaden 1-fluoro-2-yodobenceno (106 mg, 0,48 mmol) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,01
 ml, 0,64 mmol). El tubo de reacción se sella rápidamente (precaución: posible acumulación de presión; usar un escudo
 de seguridad) y se sumerge en un baño de aceite precalentado a 115 °C durante 16 horas. La muestra se enfría hasta
 temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de celite. Los disolventes se evaporan *al vacío*.
 El residuo se purifica por cromatografía Isco en fase normal usando hexano/acetato de etilo (10-40% en acetato de
 etilo) proporcionando 103,9 mg del compuesto del título. EM (m/z): 468 (M+1).

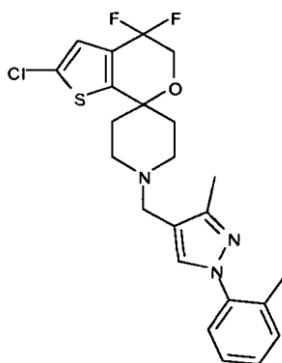
La sal de tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 468 (M+1).

15 Los compuestos de Ejemplo 27-29 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 26 a partir del haluro de
 fenilo correspondiente.

Número de preparación	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (en %)	Datos físicos: EM (m/z)
27	(L)-tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-1-[2-(metoximetil)fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		28	480 (M + 1)
28	(L)-tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-1-[2-isopropilfenil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		10	493 (M + 1)

29	(L)-tartrato de 2-cloro-1'-[[1-(2,6-difluoro fenil)pirazol-4-il]metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]píran-7,4'-piperidina]		22	436 (M + 1)
----	--	---	----	-------------

Ejemplo 30: 2'-cloro-4',4'-difluoro-1-((1-(2-tolil)-3-metil-1H-pirazol-4-metil)-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]

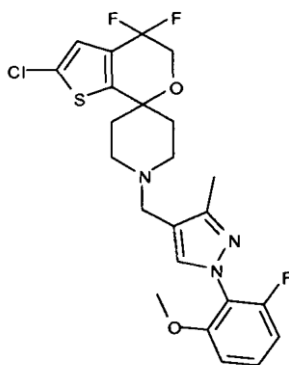


5

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 mg, 0,623 mmol), carbonato de potasio (182,71 mg, 1,31 mmol), tolueno (2 ml) (previamente hecho burbujear con nitrógeno durante 20 minutos) y una barra agitadora. La mezcla de reacción se hizo burbujear con nitrógeno durante 20 minutos y después se añaden 2-yodo-tolueno (272 mg, 1,25 mmol) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (39,31 µl, 0,25 mmol). El tubo de reacción se sella rápidamente (precaución: posible acumulación 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. Después, se vierte la mezcla en columna SCX (25g) 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 cromatografía Isco en fase normal eluyendo con diclorometano:etanol (gradiente desde 5 hasta 20 % en etanol) dando el compuesto del título en un rendimiento del 16 %. EM (m/z): 464 (M+1).

La sal de tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 464 (M+1).

Ejemplo 31: 2'-cloro-1-((1-(2-fluoro-6-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]pirano]

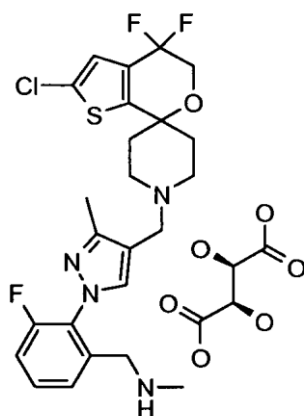


20

A un tubo de ensayo de tapón de rosca que contiene 1-fluoro-2-yodo-3-metoxibenceno (607 mg, 2,41 mmol) en

dimetilformamida seca (3,2 ml) se añade en nitrógeno 4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro [piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol (600 mg, 1,6 mmol), óxido de cobre (I) (23 mg, 160 μ moles), (R,R)-(-)-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (68 mg, 480 μ moles) y carbonato de cesio (1040 mg, 3,2 mmol). El tubo de reacción se sella rápidamente (precaución: posible acumulación 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 *al vacío*. El residuo resultante se purifica por gel de sílice usando cromatografía Isco en fase normal eluyendo con hexano:etanol (gradiente del 2 al 15 % en etanol) dando rendimiento del 17 % del compuesto del título. EM (m/z): 498 (M+1).

10 **Ejemplo 32: (L)-tartrato de 1-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]-N-metil-metanamina**



15 **1. [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-benzaldehído**

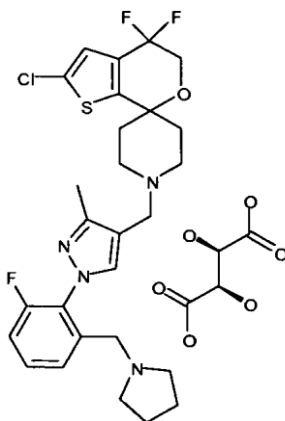
Se añade óxido de manganeso (IV) (13,89 g, 140,57 mmol) a una solución de [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]metanol (28,00 g, 56,23 mmol) en diclorometano (224 ml) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se agita a reflujo durante 2,5 horas. Se añade óxido de manganeso (IV) adicional (33,33 g, 337,37 mmol) y la mezcla se agita a reflujo durante 4 horas y a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añade más óxido de manganeso (IV) (8,33 g, 84,34 mmol) y la agitación se continúa durante 7 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se deja reposar durante 1 hora sin agitación. El sobrenadante se decanta y se filtra a través de un lecho corto de celite eluyendo con diclorometano. El filtrado se concentra dando 27 g de [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-benzaldehído. EM (m/z): 496 (M+1).

25 **2. (D)-tartrato de 1-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]-N-metil-metanamina**

Se añade monometilamina al 40 % en agua (3,25 ml, 37,71 mmol) a una solución de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-benzaldehído (17,00 g, 34,28 mmol) en etanol (170 ml) a 0 °C (baño de hielo/agua). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Se enfría con baño de hielo/agua y se añade borohidruro de sodio (0,778 g, 20,57 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade gota a gota ácido clorhídrico al 5 % a 0 °C hasta que no se observa desarrollo del gas (pH = 6, alrededor de 20 ml) y la mezcla se concentra a 1/4 de volumen. Se añade solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y la suspensión resultante se extraen con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran proporcionando un producto en bruto que se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hidróxido de amonio en mezclas de metanol/diclorometano dando 14 g de la base libre del compuesto del título. EM (m/z): 511 (M+1).

La sal de tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 511 (M+1).

Ejemplo 33: (L)-tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]

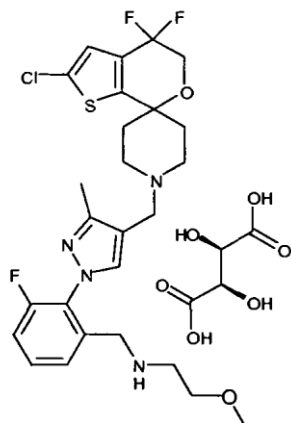


5 La base libre del compuesto del título se prepara esencialmente como se describe en la Preparación 7 usando 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluorobenzaldehído y pirrolidina en un rendimiento del 32 %. EM (m/z): 551 (M+1).

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

Los compuestos de Ejemplo 34-35 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 33 usando la amina correspondiente.

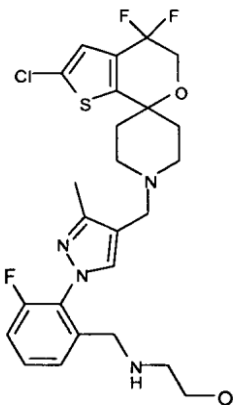
Número de preparación	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (en %)	Datos físicos: EM (m/z)
34	(L)-tartrato de N-[[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]metil]-2-metilpropan-2-amina		17	517 (M + 1)
35	(L)-tartrato de 2-cloro-1'-[[1-[2-[(3,3-difluoroazetidín-1-il)metil]-6-fluoro-fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		36	573 (M + 1)

Ejemplo 36: N-(2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorobencilideno)-2-metoxietanamida

5 Una solución de 2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorobenzaldehído (0,220 g, 0,44 mmol) y 2-metoxietilamina (0,058 ml, 0,67 mmol) en 2,2 ml de diclorometano anhidro se agita durante toda una noche con filtros moleculares de 4 Å. La mezcla se filtra y el disolvente se evapora *al vacío* dando la imina correspondiente en rendimiento cuantitativo. EM (m/z): 553 (M+1).

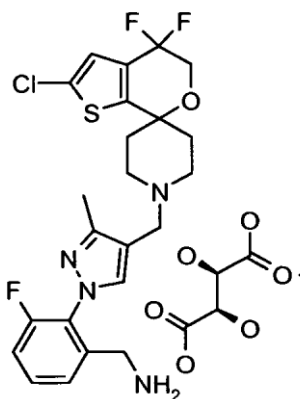
10 Se añaden borohidruro de sodio (0,050 g, 1,32 mmol) y 2 gotas de metanol a una solución de N-(2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorobencilideno)-2-metoxietanamina (0,237 g, 0,44 mmol) en 2,2 ml de 1,2-dicloroetano y la mezcla se agita durante 24 horas. Se añade hidróxido de sodio 1 N sobre la solución desactivando la reacción y se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. El residuo obtenido después de filtración y evaporación de disolvente se purifica usando un cartucho SCX de 2 g. El producto resultante se purifica por cromatografía Isco en fase normal eluyendo con etanol y solución de hidróxido de amonio al 15 % (7 N en metanol) en etanol (gradiente al 50-90 % del eluyente básico) proporcionando 0,075 g de la base libre del compuesto del título. EM (m/z): 555 (M+1).

La sal de tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 555 (M+1).

Ejemplo 37: 2-(2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorobencilideno)etanol

20 Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (0,280 g, 1,32 mmol) a una solución de 2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorobenzaldehído (0,163 g, 0,33 mmol) y 2-aminoetanol (0,022 ml, 0,36 mmol) en 1,8 ml de 2-dicloroetano. La mezcla se agita durante toda una noche. Se añade solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrae en acetato de etilo, se lava con agua y salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. Se purifica residuo después de filtración y evaporación usando cartucho SCX de 2g. El producto resultante se purifica adicionalmente por cromatografía Isco en fase normal eluyendo con hexano:etanol (50-90 % en etanol) proporcionando 0,070 g del compuesto del título. EM (m/z): 541 (M+1).

Ejemplo 38: (L)-tartrato de (2-4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil)-metanamina



5 **1. 2-(2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorobencil)-isoindol-1,3-diona**

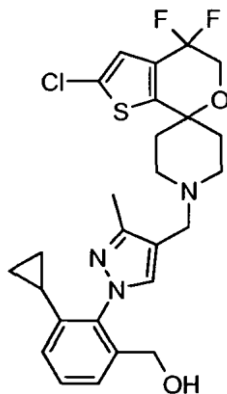
Se añade azodicarboxilato de diisopropilo (0,105 ml, 0,54 mmol) a una solución de (2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil)metanol (0,180 g, 0,36 mmol), ftalimida (0,079 mg, 0,54 mmol) y trifenilfosfina (0,142 g, 0,54 mmol) en 3 ml de tolueno 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 después evaporación del amoniaco 2 N en fracción de metanol por cromatografía Isco en fase normal eluyendo con hexano/etanol (al 3 %-30 %) dando 0,204 g de 2-(2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorobencil)-isoindol-1,3-diona. EM (m/z): 627 (M+1).

15 **2. (L)-tartrato de (2-4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil)metanamina**

A un matraz que contiene 2-(2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorobencil)-isoindol-1,3-diona (0,204 g, 0,33 mmol) y 24 ml 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 de SCX de 2 g. Después de evaporación del amoniaco 2 N en fracción de 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 de 25-90 % del eluyente básico) proporcionando 75 mg de (2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil)metanamina. EM (m/z): 497 (M+1).

25 La sal de tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 497 (M+1).

Ejemplo 39: (2-4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilfenil)metanol

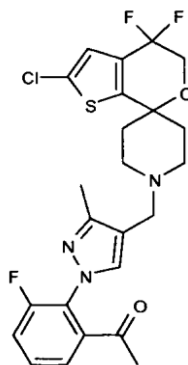


1. 2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilbenzoato de metilo

A un tubo de ensayo de tapón de rosca que contiene una mezcla de 3-ciclopropil-2-(4-formil-3-metil-1H-pirazol-1-il)benzoato de metilo (0,059 g, 0,21 mmol), 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]pirano (0,058 g, 0,13 mmol) y ácido acético (12 µl, 0,21 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,73 ml) se añade triacetoxiborohidruro de sodio (0,066 g, 0,31 mmol). Se sella y agita el tubo de reacción 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 2 g y el disolvente se evapora *al vacío* dando 0,113 g de 2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilbenzoato de metilo. EM (m/z): 548 (M+1).

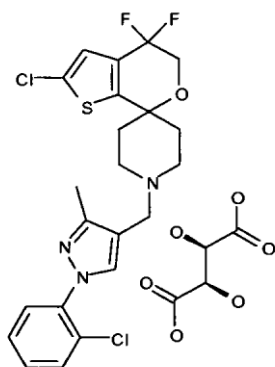
2. (2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilfenil)metanol

A un tubo de ensayo de tapón de rosca que contiene una suspensión de hidruro de litio aluminio (9 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (0,8 ml) se añade, en nitrógeno a 0 °C, una solución de 2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopropilbenzoato de metilo (0,113 g, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (0,4 ml). Se sella y agita el tubo de reacción a 0 °C durante 30 minutos con la ayuda de un agitador magnético. La mezcla se diluye con agua (0,4 ml), se agita durante 30 minutos y se diluye con metanol. El producto se purifica usando un cartucho SCX de 2 g y después de evaporación de la fracción básica, se purifica el residuo resultante por cromatografía Isco en fase normal eluyendo con hexano:etanol (2-15 % en etanol) dando 0,070 mg del compuesto del título. EM (m/z): 520 (M+1).

Ejemplo 40: 1-(2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil)etanona

A un tubo de ensayo de tapón de rosca que contiene 4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol (0,271 g, 0,72 mmol) en dimetilformamida (2,2 ml) se añaden 1-(2,3-difluorofenil)etanona (0,124 g, 0,8 mmol) y carbonato de potasio (0,150 g, 1,1 mmol). El tubo de reacción se sella rápidamente (precaución: posible acumulación de 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 metanol y se purifica usando un cartucho SCX 2 g y el disolvente se evapora *al vacío*. El residuo resultante se purifica por cromatografía Isco en fase normal eluyendo con diclorometano/metanol (2-20% en metanol) dando 0,075 g del compuesto del título. EM (m/z): 510 (M+1).

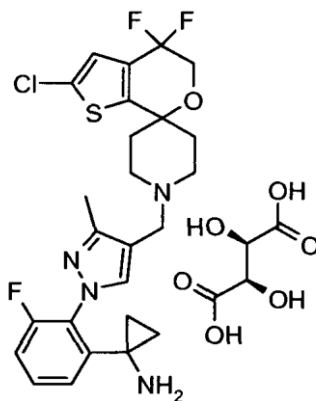
Ejemplo 41: (L)-tartrato de 2-cloro-1'-[[1-(2-clorofenil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



5 Se agita durante 48 horas un tubo de ensayo con tapón de rosca que contiene filtros moleculares (4A) y una solución de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (0,250 g, 0,675 mmol), ácido 2-clorobencenbórico (0,212 g, 1,35 mmol), acetato de cobre (II) (0,185 g, 1,01 mmol), piridina (0,083 ml, 1,35 mmol) en diclorometano anhidro (1,3 ml). La reacción en bruto se diluye con metanol y se purifica primero usando un cartucho de SCX de 5 g. El producto resultante se purifica adicionalmente por cromatografía Isco en fase normal eluyendo con diclorometano/etanol (5-30 % en etanol) proporcionando 0,067 g del compuesto del título. EM (m/z): 535 (M+1).

La sal de tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 535 (M+1).

10 **Ejemplo 42: (L)-tartrato de 1-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]ciclopropanamina**



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

15 A una suspensión de clorhidrato de 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (1,3 g, 4,11 mmol) en 1,2-dicloroetano (20,5 ml) se añade trietilamina (0,75 ml, 5,3 mmol) y 3-fluoro-2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)-benzonitrilo (como compuesto principal en una mezcla de regioisómeros) (1,13 g, 4,93 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añade triacetoxiborohidruro de sodio (1,82 g, 8,22 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. Después de ese tiempo, el disolvente se evapora y el residuo se diluye con metanol y se purifica usando un cartucho SCX de 50 g y después por cromatografía Isco en fase normal eluir con diclorometano y metanol dando 1,6 g de una materia prima que contiene una mezcla de regioisómeros (80: 20 aproximadamente). Este residuo se purifica adicionalmente por HPLC en fase reversa dando 927 mg de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo o como el regioisómero principal. EM (m/z): 493 (M+1).

2. **(L)-tartrato de 1-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]ciclopropanamina**

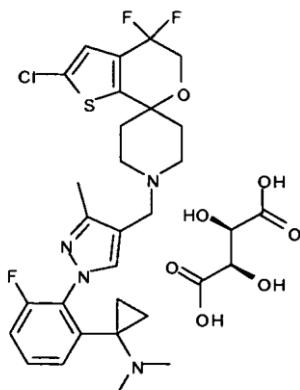
30 A una suspensión de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo (0,530 g, 1,08 mmol) y tetra(isopropóxido) de titanio (0,350 ml, 1,19 mol) en éter dietílico (10,75 ml) en nitrógeno, enfriada a -70°C, se añade bromuro de etilmagnesio 3,0 M en éter etílico (0,789 ml, 2,42 mmol). El baño de enfriamiento se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora (después de retirar el baño de enfriamiento apareció un precipitado y la mezcla llegó a ser una solución negra a lo largo

ES 2 436 241 T3

5 del tiempo). Se añade eterato de trifluoruro de boro (0,272 ml, 2,16 mmol) y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente (apareció de nuevo un precipitado y se volvió rojizo progresivamente). Después de ese tiempo, se añade ácido clorhídrico 1 M (3,5 ml) seguido por éter metílico de *terc*-butilo (18 ml). Se añade hidróxido de sodio al 10 % (15 ml) a la mezcla y se extrae con éter metil-*terc*-butílico. La fase orgánica se decanta y el disolvente se evapora. El producto en bruto se purifica por cromatografía Isco en fase normal eluyendo con mezclas de diclorometano/metanol dando 160 mg de 1-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3H-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]ciclopropanamina. EM (m/z): 523 (M+1).

La sal de tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 523 (M+1).

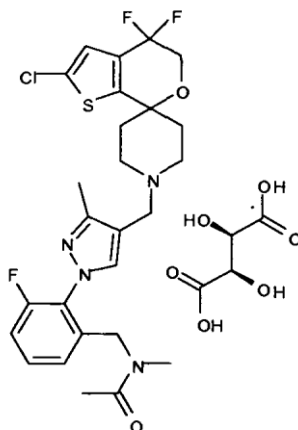
10

Ejemplo 43: (L)-tartrato de 1-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]-N,N-dimetil-ciclopropanamina

5 A una solución de 1-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]ciclopropanamina (100 mg, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (1,91 ml) se añade formaldehído (al 37 % en agua) (17,24 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añade triacetoxiborohidruro de sodio (81,05 mg) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda una noche. La reacción no está completa y se añade más del formaldehído (2 eq.) y de triacetoxiborohidruro de sodio (2 eq.) y la agitación se continúa a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el disolvente se evapora y el residuo se purifica usando un cartucho SCX de 5 g. Después de evaporación del amoníaco 2 N en fracción de metanol el residuo se purifica adicionalmente por cromatografía Isco en fase normal usando diclorometano/metanol como eluyente dando

10 1-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]-N,N-dimetil-ciclopropanamina en un rendimiento del 68 %. EM (m/z): 551 (M+1).

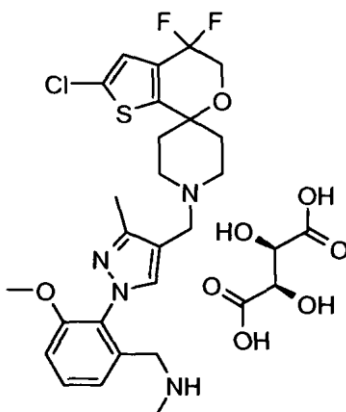
15 La sal de tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 551 (M+1).

Ejemplo 44: (L)-tartrato de N-[[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]metil]-N-metilacetamida

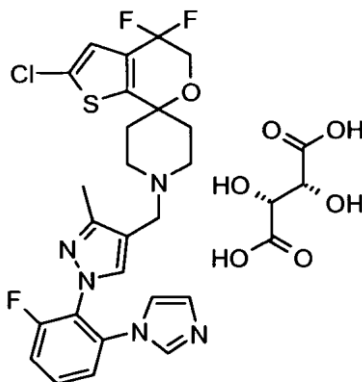
20 Se añade anhídrido de ácido acético (0,043 ml, 0,452 mmol) a una solución de 1-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]-N-metil-metanamina (0,210 g, 0,411 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0 °C. Después de 1 hora, se añade solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la reacción y el producto en bruto se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó *al vacío* proporcionando 0,21 g de N-[[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-fenil]m

25 etil]-N-metil-acetamida. EM (m/z): 533 (M+1).

La sal de tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 533 (M+1).

Ejemplo 45: (L)-tartrato de 1-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-metoxi-fenil]-N-metil-metanamina

- 5 A una solución de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (0,125 g, 0,334 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se añaden 2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (0,501 mmol, 0,080 mg) y carbonato de cesio (0,142 g, 0,435 mmol). La mezcla se calienta a 110°C durante 24 horas. Se añade agua y la fase orgánica se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El disolvente se evapora a presión reducida. Se usa un cartucho de sílice de 5 g purificando el residuo usando
- 10 hexano/acetato de etilo 1: 1 como eluyente hasta que la impureza principal está surgiendo seguida por acetato de etilo obteniendo 0,065 g de aldehído impuro. Este material se disuelve en tetrahidrofurano (4 ml) y se añade monometilamina (0,640 ml, 1,28 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y después, se añaden triacetoxiborohidruro de sodio (0,1 g) y unas pocas gotas de ácido acético. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 10 horas. Se añaden agua y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. Este compuesto se purifica usando HPLC de fase reversa básica sin ningún
- 15 éxito y más tarde usando cromatografía quiral proporcionando 18,5 mg del compuesto del título como base libre. EM (m/z): 523 (M+1) (condiciones de purificación quiral: fase estacionaria: Chiralcel OD; fase móvil: n-hexano-dimetiletilamina al 0,2 %/etanol; tamaño de columna: 10 µm, 20 x 250; modo de elución: isocrática 85/15; velocidad baja: 2 ml/minuto; detección UV: 254,16 (nm); carga: 27 mg).
- 20 La sal de tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 523 (M+1).

Ejemplo 46: (L)-tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(2-fluoro-6-imidazol-1-il-fenil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]

- 25 **1. 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c] piran-7,4'-piperidina]**
- Una solución de 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (2,1 g, 7,5 mmol) y 1-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído (3 g) (como compuesto principal en una mezcla de regioisómeros en el pirazol) en diclorometano (47 ml) se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se añade triacetoxiborohidruro de sodio (3,94 g) y la mezcla se agita durante toda una noche a esa temperatura. La
- 30 mezcla de reacción se desactiva cuidadosamente con bicarbonato de sodio (solución saturada) y se extrae con

diclorometano. La fase orgánica se lava con salmuera, 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 e isopropanol dando 2,28 g de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (el compuesto está contaminado con el otro regioisómero de pirazol en una proporción 80:20). 20). EM (m/z): 513 (M+1).

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

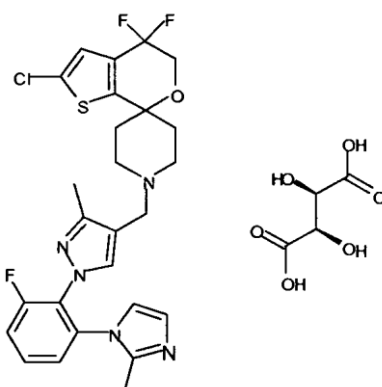
A una solución de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(2-fluoro-6-nitro-fenil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (2,28 g, 4,46 mmol) y hierro (2,5 g) en etanol (11 ml) y agua (11ml), se añaden unas pocas gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se agita a 90 °C durante 70 minutos. La mezcla se filtra después sobre celite y se concentra al vacío. La solución que queda se basifica con bicarbonato de sodio (solución saturada) y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se decanta, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente obteniéndose 1,8 g de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-anilina que se usan en la etapa siguiente sin purificación adicional (el compuesto está contaminado con el otro regioisómero de pirazol en una relación 80: 20). EM (m/z): 483 (M+1).

3. (L)-tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(2-fluoro-6-imidazol-1-il-fenil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]

Una mezcla de 0,5 ml de ácido acético, formaldehído (37,81 ml) y etanodial (59,61 ml), se calienta a 70 °C. Una solución de 0,5 ml de ácido acético, acetato de amonio (29,74 mg) y 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-anilina (250 mg, 0,52 mmol) se añade gota a gota al matraz durante 15 minutos. La solución se agita continuamente a 70 °C durante toda una noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte lentamente y cuidadosamente sobre 15 ml de una solución de bicarbonato de sodio (90 mg/ml). Los compuestos deseados se extraen después con acetato de etilo. 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 mezclas diclorometano/metanol de 98/2 a 90/10. Se necesita purificación adicional de RP HPLC proporcionando 89,7 mg del compuesto del título como base libre. EM (m/z): 534 (M+1).

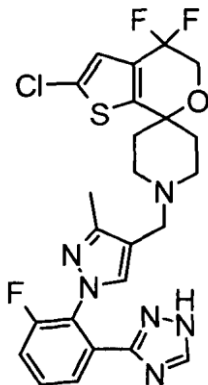
La sal de tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 534 (M+1).

Ejemplo 47: (L)-tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[2-fluoro-6-(2-metilimidazol-1-il)fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



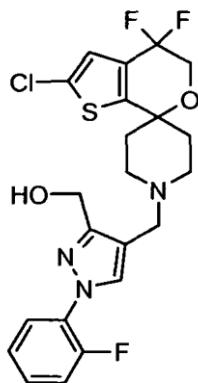
El compuesto del título se prepara esencialmente como se describe en la tercera etapa de la preparación del ejemplo 46 usando 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-anilina (350,0 mg, 0,73 mmol) y acetaldehído (0,163 ml, 2,90 mmol). El residuo se purifica por HPLC en fase reversa dando 95,4 mg del compuesto deseado, pero se necesita la purificación adicional por HPLC en fase normal proporcionando 32 mg de la base libre pura deseada en rendimiento del 8 %. La sal de tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 548 (M+1).

Ejemplo 48: 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[2-fluoro-6-(1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



- 5 La mezcla de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-fluoro-benzamida (455 mg) y metanamina, 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil- (3,12 ml, 23,40 mmol) se calienta a 120 °C durante 2 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y el disolvente se retira a presión reducida. El residuo se disuelve en ácido acético (2,68 ml) y se añade monohidrato de hidrazina (43,49 µl). La solución resultante se calienta a 90 °C durante 2 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente. Se elimina después ácido acético a presión reducida y el residuo se diluye con acetato de etilo y se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se evapora al vacío. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando mezclas de diclorometano/amoniaco 2 N en mezclas de metanol dando 163 mg del compuesto del título en forma de sólido blanco. EM (m/z): 465 (M+1).

15 **Ejemplo 49:** [4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-1-(2-fluorofenil)pirazol-3-il]metanol



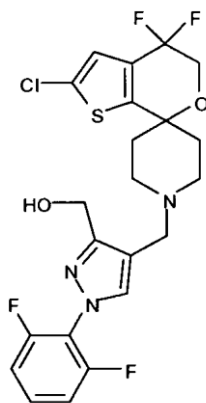
1. 4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-1-(2-fluorofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo

- 20 A una solución de clorhidrato de 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran] (0,8 g, 2,53 mmol) y 1-(2-fluorofenil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo (0,79 g, 3,04 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 ml) se añade N-metilmorfolina (0,83 ml, 7,59 mmol) y tamices moleculares (0,20 g). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (1,61 g, 7,59 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de finalización, la mezcla de reacción se filtra a través de celite y se fracciona entre diclorometano (50 ml) y agua (25 ml). La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran *al vacío*. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (80: 20) proporcionando 1,1 g (al 84 %) de [(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-1-(2-fluorofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo. EM (m/z): 526 (M+1).

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

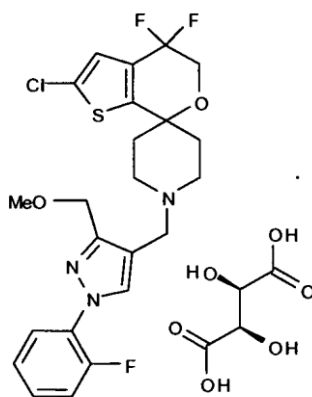
A una solución de 4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-1-(2-fluorofenil)pirazol-3-carboxilato de etilo (0,9 g, 1,71 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y etanol (10 ml) se añade borohidruro de litio (3,40 ml, solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 6,85 mmol) a 0 °C y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se inactiva con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran *al vacío*. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (70: 30) proporcionando 0,75 g (al 91 %) del compuesto del título. EM (m/z): 484 (M+1).

10 Ejemplo 50: [4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)metil]-1-(2,6-difluorofenil)pirazol-1-3-il]metanol



El compuesto del título se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 49 usando clorhidrato de 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]pirano] y 1-(2,6-fluorofenil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo. El compuesto del título se obtiene en rendimiento del 26 %. EM (m/z): 502 (M+1).

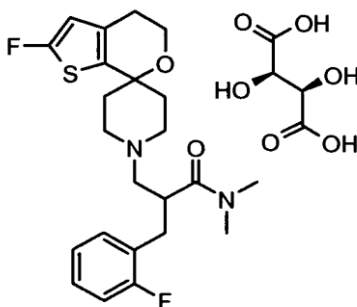
Ejemplo 51: (L)-tartrato de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetil)pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



A una solución de clorhidrato de 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran] (0,32 g, 1,0 mmol) y 1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carbaldehído (0,28 g, 1,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añade N-metilmorfolina (3,0 equiv., 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se añade triacetoxiborohidruro de sodio (0,53 g, 2,5 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se fracciona entre diclorometano (15 ml) y agua (15 ml). La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se concentran *al vacío*. La mezcla en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (99: 1) proporcionando 0,27 g (al 54 %) de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(2-fluorofenil)-3-(metoximetil)pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]. EM (m/z): 498 (M+1).

La sal de tartrato se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. EM (m/z): 498 (M+1).

Compuesto trazador de ocupación de receptores: (L)-tartrato de 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespиро[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)-N,N-dimetil-propanamida



1. 3-(2-fluoroespиро[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)propanoato de terc-butilo

5 Se disuelve 2-fluoroespиро[4,5-dihidrotieno[2,2-c]piran-7,4'-piperidina] (2,7 g, 11,9 mmol) en MeOH (60 ml). Después, se añaden trietilamina (2,65 ml) y acrilato de terc-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 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. EM (m/z): 356 (M+1).

10 **2. 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespиро[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)propanoato de terc-butilo**

A una solución agitada de 3-(2-fluoroespиро[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)propanoato de terc-butilo (4,9 g, 13,78 mmol) en tetrahidrofurano (41 ml) en N₂ 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. Después, 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 minutos. 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 desactiva 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 título obtenido como un aceite incoloro. EM (m/z): 464 (M+1).

3. Sal trifluoroacética del ácido 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespиро[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)propanoico

25 Una mezcla de 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespиро[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)propanoato de terc-butilo (5,06 g, 10,91 mmol) y ácido trifluoroacético (26,20 ml, 218 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. El disolvente se evapora hasta sequedad y el producto en bruto se usa sin purificación adicional.

4. 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespиро[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)-N,N-dimetil-propanamida.

30 Se disuelve sal trifluoroacética del ácido 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespиро[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)propanoico (5,68 g, 10,89 mmol) en diclorometano (218 ml), después se añadieron subsiguientemente 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 combinadas 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 desde 100/0 hasta 90/10 como eluyente dando 4,0 g (84,5 %) del compuesto del título. EM (m/z): 435 (M+1).

40 **5. (D)-tartrato de 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespиро[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)-N,N-dimetil-propanamida**

Se lleva a cabo resolución enantiomérica de 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespиро[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)-N,N-dimetil-propanamida (2,3 g, 5,29 mmol) con una columna de Chiralpak AD usando hexano/dimetiletilamina al 0,2 % en etanol 9/1. El compuesto deseado se obtiene en rendimiento del compuesto al 36 % como el primer enantiómero que eluye.

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

Los datos de la bibliografía (Przydzial y Heisler, 2008, supra; Reinscheid, 2006, supra) y los datos generados en estudios de animales no clínicos dan soporte a un papel 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 efectivos en modelos de roedor de depresión tanto solos como en combinación con antidepresivos tricíclicos o antidepresivos inhibidores de recaptación serotoninérgica selectivos (SSRI), en modelos de roedor de inhibir hiperfagia, de inhibir re-ganancia de peso tras pérdida de peso anterior y en modelos para migraña. Además, los estudios llevados a cabo en ratones que tienen el receptor de nociceptina inactivado 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. Ya que los trastornos descritos previamente representan condiciones clínicas co-mórbidas comunes un antagonista de receptor de nociceptina puede ser particularmente efectivo 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.

15 Demostrando adicionalmente las características de los presentes compuestos, los compuestos representativos se hacen funcionar en los siguientes ensayos *in vitro* e *in vivo*:

Unión a receptor *in vitro*

Los ensayos de unión a radioligando se usan comúnmente determinando la afinidad (K_i) o potencia de un compuesto uniendo a un receptor particular o a una proteína objetivo particular. Se desarrolla un ensayo de unión a receptor de [3H]-OFQ/nociceptina basado en filtración basado en formatos de ensayos anteriores (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 pocillos de pocillos profundos. Se llevan a cabo estudios de competición de [³H]OFQ (concentración de ensayo final 0,2 nM) con 5-10 μ g 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, MgCl₂ 5 mM, EGTA 1 mM, NaCl 100 mM, seroalbúmina bovina al 0,1 %. Las muestras se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente, lo que se encuentra que es óptimo para ensayos de competición. Los ensayos se finalizan por filtración a través de filtros de fibra de vidrio (Wallac filtermat A) [pretratados con polietilenimina al 0,3 % (Sigma) durante 1 hora] en un cosechador de células Tomtec y los filtros se lavan tres veces con 5 ml de Tris-HCl 50 mM enfriado en hielo, pH 7,4. Después las alforbrillas de filtro se secan y se sumergen en centelleante A de Meltilex y la radiactividad 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 trazan como el porcentaje de unión específica y los valores de CI_{50} se determinan usando una curva de respuesta de dosis sigmoidal con pendiente variable. Los valores de K_i se calculan a partir de la CI_{50} por la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng, Y.C. y 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 puede determinar K_i para los receptores de opioides mu, kappa y delta, de serotonina, adrenérgicos y muscarínicos usando membranas que expresan el receptor deseado y las moléculas competidoras de radioligando correspondientes apropiadas.

Los compuestos ejemplificados se prueban esencialmente como se describe anteriormente 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 menos de 0,9 nM, mientras que la K_i para receptores de opioides mu, kappa y delta, de serotonina y de dopamina se encuentra que es significativamente mayor. Los compuestos de Ejemplos 2, 40, 47 y 50 se prueban esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que tienen afinidades como se muestra en la Tabla 1, dada más adelante.

45 Tabla 1. Selectividad de unión

K_i (nM)	Ejemplo 2	Ejemplo 40	Ejemplo 47	Ejemplo 50
ORL-1	0,17	0,25	0,26	0,89
Opioide Mu	> 467	> 451	ND	ND
Opioide Kappa	> 458	> 430	ND	ND
Opioide Delta	> 481	> 479	ND	ND
5-HT _{1A}	> 3180	ND	ND	ND
5-HT _{1B}	> 3580	ND	ND	> 3580
5-HT _{1D}	> 7890	ND	ND	> 8550

5-HT _{1E}	> 5370	ND	ND	> 5370
5-HT _{1F}	ND	ND	ND	> 8520
5-HT _{2A}	> 7180	ND	ND	> 5000
5-HT _{2B}	1160	ND	ND	42,9
5-HT _{2C}	> 8360	ND	ND	4750
5-HT ₄	> 1970	ND	ND	> 4120
5-HT ₅	> 9020	ND	ND	> 9090
5-HT ₆	> 5830	ND	ND	> 5830
5-HT ₇	> 3980	ND	ND	> 3980
Adenosina A3	2300	ND	ND	ND
M1 Muscarínico	1380	ND	ND	ND
M2 Muscarínico	> 8000	ND	ND	ND
M3 Muscarínico	> 24200	ND	ND	ND
M4 Muscarínico	6360	ND	ND	ND
M5 Muscarínico	2800	ND	ND	ND
ND = no determinado.				

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

Bloqueo funcional in vitro de unión de –GTPγ-[35S] de activación de proteínas G mediada por agonistas.

5 La estimulación mediada por agonistas de receptores acoplados a proteínas G da como resultado la activación de complejos heterotriméricos de proteínas Gαβγ asociadas y representa la primera etapa en la transducción de señales extracelulares para modificación de rutas intracelulares. La primera etapa en activación mediada por receptor de heterotrimero 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 Gα causa disociación de las subunidades heterotriméricas, Gβ y Gγ, dando como resultado la modulación de varias cascadas de señalización intracelulares. La medida de activación de proteína G mediada por receptor se puede medir usando el análogo radiomarcado no hidrolizable de GTP, GTP-γ-[35S]. Utilizando esta metodología, se mide la afinidad de antagonista (K_b) en membranas que expresan receptores de ORL1/nociceptina humanos clonados usando un ensayo de unión GTP-γ-[35S] de acuerdo con los protocolos previamente descritos con modificaciones menores (DeLapp y cols., J Pharmacol Exp Ther. mayo de 1999; 289 (2): 946- 55; Ozaki y cols., Eur J Pharmacol. 18 de agosto de 2000; 402 (1-2): 45-53). Los ensayos se llevan a cabo en un volumen de 200 ml con la siguiente composición de tampón: NaCl 100 mM, HEPES 20 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM, BSA al 0,1 %, GDP 3 μM, [³⁵S]GTPγS 0,5 nM. Se añade la suspensión de receptor de membrana ORL1 a una concentración de 20 μg 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 detectando [³⁵S]GTPγS unido a membrana. Después se sellan e incuban las placas durante 2 minutos a temperatura ambiente. Las placas se situaron después a 4 °C durante toda una noche permitiendo a las perlas de SPA asentarse y después contarse en un Wallac Microbeta. La unión de [³⁵S]GTPγS específica se determina como la diferencia en CPM observada en la ausencia y presencia de GTPγS no marcado 10 μM. Los datos se trazan como el porcentaje de [³⁵S]GTPγS unido. Las curvas se trazan como el porcentaje de unión específica y los valores de CI₅₀ se determinan usando una curva de respuesta de dosis sigmoidal con pendiente variable. La afinidad por el antagonista (K_b) se estima de acuerdo con DeLapp y col., 1999 usando una modificación de la ecuación de Cheng y Prusoff (1973) donde K_b = CI₅₀ x (1+D x EC₅₀⁻¹)⁻¹.

Los compuestos ejemplificados se prueban esencialmente según se describe anteriormente y se encuentra que son potentes antagonistas del receptor ORL-1. Las K_b para el receptor ORL-1 se encuentra que son menos de 1,3 nM. Los compuestos de Ejemplos 2, 40, 47 y 50 se someten a ensayo esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que tienen K_b para el receptor ORL-1 de 0,43, 0,30 y 0,54 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 mide 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 hematoencefálica, usando un trazador de RO antagonista de nociceptina/ORL1 patentado novedoso, 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespиро[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]-1'-il)-N,N-dimetilpropanamida, (Trazador RO). Estas medidas se hicieron sin la necesidad de un trazador radiomarcado como se publicó previamente para otros receptores con modificaciones (Chernet E, Martin LJ, Li D, Need AB, Barth VN, Rash KS, Phebus LA). Uso de CL/EM valorando distribución de trazador cerebral en estudios de ocupación de receptor *in vivo*, preclínicos: receptores de dopamina D2, serotonina 2A y NK-1 como ejemplos. *Life Sci.* 78 (4): 340-6, 2005).

Se ha establecido una correlación entre RO de nociceptina/ORL1 central y eficacia en la modulación del comportamiento de alimentación y la prueba de natación forzada en roedores. El RO de nociceptina/ORL1 central se mide a 6 o 24 horas tras administración oral del compuesto de prueba a ratas. Se trataron ratas Sprague-Dawley machos (Harlan Sprague-Dawley, Indianápolis, 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 µg/kg de Trazador RO, intravenosa. Es al tiempo de administración de Trazador RO que se considera que se mide RO. Cuarenta minutos después de administración de Trazador RO, las ratas se sacrificaron por dislocación cervical y el hipotálamo se retiró. El nivel de Trazador RO se mide en cada muestra de tejido.

El estándar de referencia de la literatura 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 y Heisler, *supra*), un antagonista selectivo de receptor de nociceptina/ORL1 se usa como un control positivo estableciendo el nivel de Trazador RO asociado con RO de nociceptina al 100 %/ORL1. Se administra intravenosamente SB612111 a una dosis de 30 mg/kg 1 hora antes del Trazador RO (una dosis que da como resultado aproximadamente el RO al 100 % de receptores de nociceptina/ORL1 hipotalámicos).

Las muestras hipotalámicas se homogeneizan en 4 volúmenes (p/v) de acetonitrilo que contienen ácido fórmico al 0,1 % y se centrifugan a 14.000 RPM durante 16 minutos. Los sobrenadantes se recogen y diluyen a un volumen final de 0,3 ml con agua estéril. Se lleva a cabo medida del Trazador RO usando una HPLC Agilent modelo 1200 (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 que consiste en acetonitrilo al 38 % en agua con un contenido en ácido fórmico al 0,1 % global. La detección de Trazador RO se lleva a cabo sometiendo a seguimiento el precursor produciendo transición iónica con una masa para proporción de cargas (m/z) de 435 a 239, con niveles cuantificados por comparación de estándares preparados en homogenados 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 le asigna el valor de ocupación del 100 % (no hay ningún receptor disponible para el trazador). El nivel de Trazador RO 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 describe anteriormente y se encuentra que tienen alta ocupación de receptor en el receptor ORL-1. Se encuentra que las ocupaciones de receptor para compuestos ejemplificados están entre aproximadamente el 50 y aproximadamente el 115 % para dosis de 3 mg/kg después de 6 horas, o entre aproximadamente el 5 y aproximadamente el 108 % de RO para dosis de 3 mg/kg después de 24 horas. Las ocupaciones de receptores para los compuestos de Ejemplos 2, 40, 47 y 50 se someten a ensayo esencialmente como se describe anteriormente durante dosis de 3 mg/kg después de 6 horas y se encuentra que tienen RO al 76, 70, 84 y 81 %, respectivamente. Como tales, se espera que los compuestos de la presente invención tengan biodisponibilidad y penetración en el SNC favorables a los receptores ORL-1 marcados.

Actividad de canal de hERG

El bloqueo de conductancia de canales de K⁺ en el corazón está asociado con cardiotoxicidad en forma de prolongación de onda de QT. La afinidad (K_i) de los antagonistas del receptor de nociceptina ejemplificados para el canal de K⁺- 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 y col. (*Eur J Pharmacol.* 412 (3): 203-12, 2001). Se llevan a cabo ensayos de unión de [3H]Astemizol en la compañía Cerep de investigación contratada (París Francia) de acuerdo con procedimientos estándar.

Se ensayan ejemplos 2, 40 y 50 esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que tienen actividad baja, con K_i de 2,89, 1,08 y 7,0 µM, respectivamente. Como tal, hay una gran separación entre las concentraciones necesarias (*in vitro* K_i y K_b) produciendo actividad antagonista en receptores de nociceptina/ORL1 y las concentraciones necesarias para actividad de canal de K⁺- hERG. Por lo tanto, no se espera que dosis fisiológicamente relevantes de los compuestos de la invención interaccionen sustancialmente con sitios de hERG *in vivo* y así se espera que no tenga efecto sustancial en prolongación de QT.

Prueba de natación forzada en ratón (mFST)

mFST es un ensayo in vivo establecido para actividad antidepresora (Li y col. J Pharmacol Exp Ther. 319 (1): 2549, 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 tanque de agua, un comportamiento asociado con desesperación. Se usó el mFST evaluando actividad similar a antidepresivo potencial de antagonistas de nociceptina/ORL1 novedosos de acuerdo con procedimientos previamente publicados (Li y col. J Pharmacol Exp Ther. 319 (1): 254-9, 2006). Brevemente, se usan ratones NIH-Swiss macho (Sprague-Dawley de Harlan, Indianápolis, IN) que pesan entre 25-30 g. Se retiran animales albergados en grupos del vivero al área de ensayo en sus propias jaulas y se les deja adaptarse al nuevo ambiente durante al menos 1 hora antes de la prueba. Alternativamente, se usaron los ratones de tipo silvestre 129S6 machos y los ratones inactivados en receptor de nociceptina/ORL1 machos confirmando dependencia de la respuesta a compuesto, era dependiente de receptor de nociceptina/ORL1. Todos los compuestos se preparan en Captisol al 20 %, tampón fosfato 25 mM, pH 2,0 en el día de uso. Los ratones se sitúan en un cilindro (diámetro: 10 cm; altura: 25 cm) cargado con 6 cm de agua (22-25 °C) durante 6 minutos. Se evaluó la duración de inmovilidad durante los últimos 4 minutos del periodo de 6 minutos . Se registra un ratón como inmóvil cuando está flotando sin moverse o haciendo sólo aquellos movimientos necesarios para mantener su cabeza sobre el agua.

Se someten a ensayo los compuestos representativos esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que reducen significativamente los tiempos de inmovilización. Los compuestos de Ejemplos 2 y 40 se someten a ensayos esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que tienen DE₆₀ de 23, 9,5 y 12,9 mg/kg respectivamente, con efectos máximos de reducciones del 56 %, el 58 % y el 50 % en tiempos de inmovilización, respectivamente. Por lo 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 produciendo actividad potenciada.

Aún adicionalmente, estos efectos de tiempos de inmovilización reducidos no se observan cuando se usan ratones inactivados en ORL-1, una cepa de ratones modificados para carecer del receptor ORL-1 receptor, mostrando que el efecto está ciertamente mediado por el receptor ORL-1. Los compuestos de la presente invención se pueden poner a prueba esencialmente como se describe anteriormente usando ratones de tipo silvestre en una rama del estudio y ratones inactivados en ORL-1 en una segunda rama del estudio y se encuentra que reducen significativamente el tiempo de inmovilización en los ratones de tipo silvestre, pero que no muestran ningún efecto en los ratones inactivados. Un antidepresivo inhibidor de recaptación de norepinefrina, imiprimina, se hace funcionar como un control positivo y se encuentra que reduce los tiempos de inmovilización tanto en los ratones de tipo silvestre como en los ratones inactivados 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 inactivados.

Bloqueo de hiperfagia inducida por ayuno en ratones.

El bloqueo de hiperfagia inducida por ayuno en ratas es un modelo aceptado para trastornos de 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 machos de doce semanas de edad no inmunizados y ratones inactivados en ORL machos de doce semanas de edad no inmunizados mantenidos en un antecedente endogámico 129S6. Los ratones se alojan individualmente un mínimo de tres días antes de la aparición de la prueba eliminando cualesquiera efectos de estrés debidos 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 la comida se retira después de las jaulas durante toda una noche. Los ratones se someten a ayuno durante aproximadamente 15 horas. La mañana siguiente, se da a los ratones una de tres dosis del fármaco o vehículo por medio de sonda oral 30 minutos antes de obtener acceso a alimentos. Los fármacos se disuelven en Captisol al 20 % disuelto en tampón fosfato 25 mM, pH 2,0. Las medidas de peso corporal se toman inmediatamente antes de tratamiento de fármacos o 24 horas después de que el acceso a comida se reestablece. Cabe observar que todos los ratones independientemente de su genotipo pierden ~ 5-10 % de peso corporal tras 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 en 1 hora. Debería destacarse que la ingesta de comida medida es durante la fase de luz, un tiempo durante el que 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 prueba según el diseño de cuadrado latino mostrado en la Tabla 1.

Tabla 2. Un diseño de cuadrado latino se usa determinando las curvas de respuesta a dosis de acción anoréxica de antagonistas de ORL novedosos en ratones de tipo silvestre y en ratones inactivados en ORL.

Periodo de tratamiento				
Grupo de tratamiento	A	B	C	D

1	Vehículo	A	B	C
2	A	B	Vehículo	C
3	B	C	A	Vehículo
4	C	Vehículo	B	A

Los compuestos representativos se ponen a prueba esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que reducen significativamente la hiperfagia inducida por ayuno en ratones. Los Ejemplos 1, 2, 40, 47 y 50, se someten a ensayos esencialmente como se indica anteriormente y se encuentra que bloquean sustancialmente la hiperfagia inducida por ayuno. El efecto no se observó en cepa de ratones inactivados en ORL-1, demostrando que el efecto está mediado por el receptor ORL-1. El agonista de 5-HT_{2C}, mCPP se usa como un 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 inactivados en 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

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 medio salino. Ratas Sprague-Dawley macho de los Harlan Laboratories (250 a 350 g), que se han sometido a ayuno durante una noche, se administran con compuesto de prueba, sumatriptán o vehículo mediante sonda oral (2 ml/kg). Cincuenta minutos después de la dosis las ratas se anestesian con Nembutal (60 mg/kg, ip) y se sitúan en marco estereotáctico con el grupo de barras de los incisivos a -2,5 mm. Tras una incisión en el cuero cabelludo sagital de línea media, se perforaron dos pares de agujeros bilaterales a través del cráneo (3,2 mm posteriormente, 1,8 y 3,8 mm lateralmente, referidas todas las coordenadas al bregma). Se bajan pares de electrodos estimulantes de acero inoxidable (Rhodes Medical Systems Inc), aislados salvo en las puntas, a través de los agujeros en ambos hemisferios a una profundidad de 9,2 mm por debajo de la duramadre.

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 trigeminal funcionando como el marcador para extravasación proteica. Sesenta minutos tras administrar con el compuesto de prueba o vehículo, se estimula eléctricamente el ganglio trigeminal izquierdo durante 5 minutos a una intensidad de corriente de 1,0 mA (5 Hz, duración de 5 minutos).

Cinco minutos tras la estimulación, se matan las ratas por exanguinación 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 recogiendo las membranas dures. Las muestras de membrana se retiran de ambos hemisferios, se aclaran con agua y se extienden 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.

Se usa un microscopio de fluorescencia equipado con un monocromador de rejilla y un espectrofotómetro cuantificando 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 del ganglio trigeminal es un efecto ipsilateral (que está teniendo lugar solo en el lado de la duramadre en que se estimula el ganglio trigeminal). 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 proporción de la cantidad de extravasación en la duramadre del lado estimulado comparado con el lado no estimulado). Los animales administrados solo con vehículo o con una dosis ineficaz del compuesto de prueba tienen una proporción de extravasación de aproximadamente 2, mientras que los tratamientos totalmente efectivos dan como resultado una relación de aproximadamente 1.

Los resultados se expresan como valores medios con errores estándar de la media (\pm 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 significancia 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).

Los compuestos representativos de la presente invención se ponen a prueba esencialmente como se describe anteriormente y se encontró que bloquean de forma efectiva la extravasación en una manera dependiente de dosis. Como un resultado, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de migraña.

50

Estabilidad hacia formación de metabolito reactivo

La literatura 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 pueden jugar un papel en IDR clínicas, se ha propuesto minimizar el potencial para bioactivación oxidativa como un 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, se rastrearon compuestos representativos de la presente invención y compuestos relacionados usando un ensayo de atrapamiento hepático de rata, usando glutatión como un nucleófilo endógeno, entendiendo el potencial para bioactivación oxidativa del resto de tienilo. De los compuestos probados, se encuentra que aquellos en los que R^{2a} y R^{2b} son hidrógeno muestran evidencia de formación de conjugado de glutatión sugerente de oxidación en el resto tienilo. De los compuestos probados, se encuentra que aquellos en los que R^{2a} y R^{2b} son fluroo no muestran formación de conjugado de glutatión. (Véase Tabla 3, más adelante). La carencia 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 bioactivación como se prueba en el ensayo.

Tabla 3. Formación de conjugado de glutatión en homogenado microsomal hepático

Compuesto	Formación de conjugado de glutatión
(L)-Tartrato de 3-fluoro-2-[4-[(2-fluoroespíro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4-piperidina]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]benzamida	Sí
(L)-tartrato de 3-fluoro-2-[4-[(2,3-difluoroespíro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4-piperidina]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-trifluoroespíro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'- piperidina]-1'-il)metil]pirazol-1-il]benzamida	No

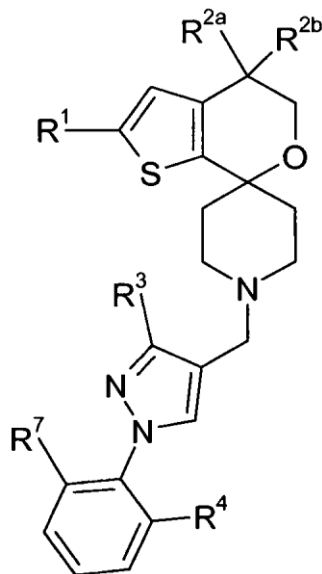
Dado que es posible administrar compuestos empleados en los procedimientos de la presente invención directamente sin ninguna formulación, los compuestos se administran usualmente en forma de composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un ingrediente activo y al menos un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden administrarse por una diversidad de vías incluyendo 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., 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005).

Las composiciones están formuladas preferentemente en una forma de de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, más usualmente aproximadamente 1,0 a aproximadamente 200 mg, como por ejemplo entre aproximadamente 5 y 50 mg del ingrediente activo. El término "forma de dosificación unitaria" 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.

Los compuestos de Fórmula I son generalmente efectivos durante un intervalo de dosis amplio. Por ejemplo, las dosificaciones por día caen dentro del 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 entre 0,1 y 1,0 mg/kg de peso corporal. En algunos casos los niveles de dosificación por debajo del límite inferior pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear incluso dosis más grandes sin causar efecto secundario dañino alguno y por lo tanto el intervalo de dosificación anterior no se desea para limitar el alcance de la invención en modo alguno. Se entenderá que la cantidad del compuesto administrada realmente la determinará un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluidas la afección que se va a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos reales administrados, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual y la gravedad de los síntomas del paciente.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



;

en la que

5 R¹ es fluoro o cloro;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno hidrógeno o cada uno fluoro;

R³ es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, o alcoximetilo (C₁-C₃);

10 R⁴ está seleccionado del grupo que consiste en fluoro, cloro, ciano, cianometilo, alquilo (C₁-C₃), ciclopropilo, hidroximetilo, metoxi, metoximetilo, aminocarboniloximetilo, metilaminocarboniloximetilo, dimetilaminocarboniloximetilo, metilcarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, NR⁵R⁶, -CH₂-NR⁵R⁶, morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilmetilo, Ar¹, -CH₂Ar¹, 3,3-difluoroazetidín-1-ilmetilo, pirrolidín-1-ilmetilo, 1-aminociclopropilo, 1-metilaminociclopropilo y 1-dimetilaminociclopropilo;

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, hidroxietilo, metoxietilo, -C(O)CH₃, o -C(O)O-alquilo (C₁-C₃);

R⁶ es hidrógeno o metilo;

15 R⁷ es hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, hidroximetilo, o metoxi; y

Ar¹ es un resto seleccionado del grupo que consiste en imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, 2-metilimidazol-1-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo y 1,2,4-triazol-3-ilo; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R¹ es cloro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que R^{2a} y R^{2b} son cada uno fluoro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R¹ es fluoro y R^{2a} y R^{2b} 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 R³ es metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R⁴ es fluoro, hidroximetilo, metoximetilo, metilcarbonilo, o 2-metilimidazol-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que R⁷ es fluoro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en 2-cloro-1'-[[1-(2,6-difluorofenil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina],
1-(2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidina-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-fluorofenil)etanona,
- 5 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[2-fluoro-6-(2-metilimidazol-1-il)fenil]-3-metil-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'-piperidina]-1'-il)metil]-1-(2,6-difluorofenil)-pirazol-1-3l]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 del mismo.
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.
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.
15. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 en el tratamiento de depresión.