

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 543**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/10** (2006.01)

**A61K 31/438** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61P 1/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2010 E 10776438 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2499139**

54 Título: **Inhibidores de la N1-pirazoloespirocetona acetil-CoA carboxilasa**

30 Prioridad:

**10.11.2009 US 259823 P**

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

**25.02.2014**

73 Titular/es:

**PFIZER INC (100.0%)  
235 East 42nd Street  
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**BAGLEY, SCOTT, WILLIAM;  
GRIFFITH, DAVID, ANDREW y  
KUNG, DANIEL, WEI-SHUNG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 444 543 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la N1-pirazoloespirocetona acetil-CoA carboxilasa

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos de pirazoloespirocetona sustituidos que actúan como inhibidores de una o más acetil Co A carboxilasa y a su uso en el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos modulados por la inhibición de la(s) enzima(s) acetil-CoA carboxilasas.

**Antecedentes de la invención**

10 Las acetil-CoA carboxilasas (ACC) son una familia de enzimas que se encuentran en la mayoría de las especies y están asociadas con la síntesis y el metabolismo de los ácidos grasos catalizando la producción de malonil-CoA a partir de acetil-CoA. En mamíferos se han identificado dos isoformas de la enzima ACC. La ACC1, que se expresa a niveles elevados en tejidos lipogénicos, tales como la grasa y el hígado, controla la primera etapa comprometida en la biosíntesis de los ácidos grasos de cadena larga. Si la acetil-CoA no se carboxila para formar malonil-CoA, se metaboliza a través del ciclo de Krebs. La ACC2, un componente minoritario de la ACC hepática pero la isoforma predominante en el corazón y el músculo esquelético, cataliza la producción de malonil-CoA en la superficie

15 citosólica de la mitocondria y regula cuándo ácido graso se usa en la  $\beta$ -oxidación inhibiendo la carnitina palmitoil transferasa. Por tanto, aumentando el uso de ácidos grasos y previniendo los incrementos en la síntesis de ácidos grasos de novo, la administración crónica de un inhibidor de la ACC (IACC) también puede eliminar los almacenes de triglicéridos (TG) de los tejidos adiposo y hepático en sujetos obesos que consumen una dieta rica o pobre en grasas, lo que conduce a una pérdida selectiva de grasa corporal.

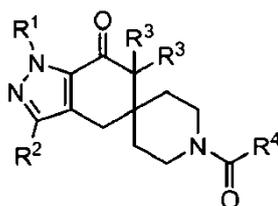
20 Los estudios realizados por Abu-Etheiga, et al., sugieren que la ACC2 desempeña un papel esencial en el control de la oxidación de los ácidos grasos y, como tal, proporcionarían una diana en el tratamiento contra la obesidad y contra enfermedades relacionadas con la obesidad, como la diabetes de tipo 2. Véase, Abu-Etheiga, L., y col., "Acetyl-CoA carboxylase 2 mutant mice are protected against obesity and diabetes induced by high-fat/high-carbohydrate diets" PNAS, 100(18) 10207-10212 (2003). Véase también, Choi, C.S., y col., "Continuous fat oxidation in acetyl-CoA carboxylase 2 knockout mice increases total energy expenditure, reduces fat mass, and improves insulin sensitivity" PNAS, 104(42) 16480-16485 (2007).

25 Cada vez está siendo más claro que la acumulación de lípido en el hígado produce resistencia hepática a la insulina y contribuye a la patogenia de la diabetes de tipo 2. Salvage, y col., demostraron que la ACC 1 y la ACC2 están ambas implicadas en la regulación de la oxidación de las grasas en hepatocitos, mientras que la ACC1, la isoforma dominante en el hígado de rata, es el único regulador de la síntesis de ácidos grasos. Además, en su modelo, la reducción combinada de ambas isoformas es necesaria para disminuir significativamente los niveles hepáticos de malonil-CoA, aumentar la oxidación de las grasas en ayunas, reducir la acumulación de lípidos y mejorar la acción de la insulina *in vivo*. Por tanto, mostrar que los inhibidores de la ACC1 y la ACC2 hepáticas pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y la resistencia a la insulina. Véase Savage, D.B., y col., "Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2" J Clin Invest doi: 1 0,1172/JCI27300. Véase también, Oh, W., y col., "Glucose and fat metabolism in adipose tissue of acetyl-CoA carboxylase 2 knockout mice" PNAS, 102(5) 1384-1389 (2005).

30 En consecuencia, existe la necesidad de medicamentos que contengan inhibidores de la ACC1 y/o la ACC2 para tratar la obesidad y las enfermedades relacionadas con la obesidad (tales como la EHGNA y la diabetes de tipo 2) inhibiendo la síntesis de ácidos grasos y aumentando la oxidación de los ácidos grasos.

**Sumario de la invención**

35 La presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura de la fórmula (I)



(I)

45 en la que R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), tetrahidrofuranilo u oxetanilo; en la que dicho alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo,

halo, fenilo, tetrahidrofuranilo u oxetanilo.

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), ciano o —C(=NH)(OCH<sub>3</sub>);

R<sup>3</sup> son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

5 R<sup>4</sup> es arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heterocicloarilo de 5 a 12 miembros o de 8 a 12 miembros condensado; en el que dicho arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), heteroarilo de 5 a 12 miembros o heterocicloarilo de 8 a 12 miembros condensado están cada uno sustituido opcionalmente con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halo, amino, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxilo, ciano, amido, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterociclo de 5 o 6 miembros, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Una  
10 realización preferida de la presente invención son compuestos de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) seleccionado de fenilo o naftilo; un heteroarilo de 5 a 12 miembros seleccionado de piridinilo, pirazolilo, pirimidinilo, triazolilo, indolizínico, indazolilo, indazolilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, pirrolo[1,2-*a*]pirazinilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[1,5-*a*]piridinilo, benzo[*d*]imidazolilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, pirazolo[1,5-*a*]pirimidinilo, benzo[*d*]imidazol-2-onilo, 1,6-naftiridinilo, quinoxalinilo, quinolin-4-onilo o isoquinolin-1-onilo; o un heterocicloarilo de 8 a 12 miembros seleccionado de 3,4-dihidroquinolin-2-onilo o indolin-2-onilo; en la  
15 que cada grupo R<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con de uno a cuatro sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), halo, amino, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), di(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alquilamino, hidroxilo, ciano, amido, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterociclo de 5 a 6 miembros; o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Otra realización preferida de la presente invención es el compuesto de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o tetrahidrofuranilo; y R<sup>2</sup> es hidrógeno o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización preferida más de la presente invención es el compuesto de fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es etilo, isopropilo o *t*-butilo; y R<sup>4</sup> es fenilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, benzopirazinilo, benzimidazolilo, benzimidazolono, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolo[3,2-*b*]piridinilo, pirazolo[4,3-*b*]piridinilo, indazolilo, indolinonilo, naftiridinilo, quinolinilo, quinolinonilo, dihidroquinolinonilo, oxo-dihidroquinolinonilo, isoquinolinilo, isoquinolinonilo, dihidroisoquinonilo u oxo-dihidroisoquinonilo, cada uno opcionalmente sustituido con  
25 de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de flúor, cloro, metilo, amino, metilamino, dimetilamino, amido, ciano, fenilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo o morfolinilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Una realización preferida adicional de la presente invención es el compuesto de fórmula (I), en el que R<sup>1</sup> es isopropilo o *t*-butilo; R<sup>2</sup> es hidrógeno y cada uno de R<sup>3</sup> es hidrógeno, o una  
30 sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización preferida más de la presente invención es el compuesto de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es indazolilo, benzimidazolilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolinilo, 1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazolilo, 1*H*-pirazolilfenilo, 1*H*-pirazolilpiridinilo o 1*H*-imidazolilfenilo, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a dos de metilo, cloro o flúor; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto seleccionado de 1-isopropil-1'-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-6-carbonil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; 1-isopropil-1'-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]pyridine-6-carbonil)-4,6-dihidroespiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-one; 1-(*tert*-butyl)-1'-(2-methyl-3*H*-benzo[*d*]imidazole-5-carbonil)-4,6-dihidroespiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-one; 1-(*tert*-butyl)-1'-(1*H*-indazole-5-carbonil)-4,6-dihidroespiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; 1-(*tert*-butyl)-1'-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; 1-isopropil-1'-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-carbonil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona  
40 1'-(7-fluoro-1*H*-indazol-5-carbonil)-1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; 1-isopropil-1'-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*d*]imidazole-5-carbonil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; 1'-(7-cloro-2-metil-3*H*-benzo[*d*]imidazole-5-carbonil)-1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; 1'-(1*H*-indazol-6-carbonil)-1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; 1-isopropil-1'-(3-(1*H*-pirazol-4-il)benzoil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; 1-isopropil-1'-(2-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazole-5-carbonil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; 1'-(1*H*-indazol-5-carbonil)-1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; 1'-(1*H*-indazol-5-carbonil)-1-isopropil-3-metil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; 1-(*tert*-butyl)-1'-(2-(1*H*-pirazol-3-il)piridin-4-carbonil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; 1-(*tert*-butyl)-1'-(3-(1*H*-pirazol-3-il)benzoil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; 1-isopropil-1'-(1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carbonil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; 1-(*tert*-butyl)-1'-(4-(1*H*-imidazol-2-il)benzoil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; 1-(*tert*-butyl)-1'-(3-(1*H*-imidazol-2-il)benzoil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; o 1-(*tert*-butyl)-1'-(1*H*-indazol-6-carbonil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1*H*)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.  
55

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de fórmula (I) como se describe en cualquiera de las realizaciones, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición puede también contener al menos un agente farmacéutico adicional. Agentes preferidos incluyen agentes antiobesidad y/o agentes antidiabéticos (descritos más adelante en el presente documento).  
60

En otro aspecto más de la presente invención hay un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo para uso en un procedimiento para tratar una enfermedad, afección o trastorno mediado por la inhibición de la o las enzimas acetil-CoA carboxilasas en un mamífero, preferentemente un ser humano.

5 Enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por inhibidores de las acetil-CoA carboxilasas incluyen diabetes de tipo II y las enfermedades relacionadas con la diabetes, tal como la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), resistencia a la insulina hepática, hiperglucemia, síndrome metabólico, alteración de la tolerancia a la glucosa, nefropatía diabética, retinopatía diabética, obesidad, dislipidemia, hipertensión, hiperinsulinemia y síndrome de resistencia a la insulina. Enfermedades, trastornos o afecciones preferidos incluyen diabetes de tipo II,  
10 enfermedad hepática grasa no alcohólica, resistencia a la insulina hepática, hiperglucemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, obesidad y síndrome de resistencia a la insulina. Más preferidos son diabetes de tipo II, enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA), resistencia a la insulina hepática, hiperglucemia y obesidad. La más preferida es la diabetes de tipo II.

15 Una realización preferida es un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición del mismo para uso en un procedimiento para tratar (p. ej., retrasar la progresión o el inicio) de la diabetes de tipo 2 y los trastornos relacionados con la diabetes en animales.

Otra realización preferida es un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición del mismo para uso en un procedimiento para tratar la obesidad y los trastornos relacionados con la obesidad en animales.

20 Otra realización preferida más es un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición del mismo para uso en un procedimiento para tratar la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) o la resistencia a la insulina en animales.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con otros agentes farmacéuticos (en particular, agentes antiobesidad y antidiabéticos descritos más adelante en la presente memoria descriptiva). La  
25 terapia de combinación se puede administrar en forma de (a) una única composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un agente farmacéutico adicional descrito en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; o (b) dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden (i) una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un  
30 excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional descrito en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de forma simultánea o secuencial y en cualquier orden.

35 La SEC ID N° 1 proporciona una secuencia de la ACC1 recombinante humana (SEC ID N° 1) que se puede usar en el ensayo Transcreener *in vitro*.

La SEC ID N° 2 proporciona una secuencia de la ACC2 recombinante humana (SEC ID N° 2) que se puede usar en el ensayo Transcreener *in vitro*.

### **Descripción detallada de la invención**

#### **Definiciones**

40 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que: (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno concreto, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno concreto o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno concreto descrito en el presente documento.

45 El término “animal” se refiere a seres humanos (varón o mujer), animales de compañía (p. ej., perros, gatos y caballos), animales fuente de alimentación, animales de zoo, animales marinos, aves y otras especies animales similares. “Animales comestibles” se refiere a animales que son fuentes de alimentación tales como vacas, cerdos, ovejas y aves de corral.

50 La expresión “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprenden una formulación y/o el mamífero que se está tratando con ella.

Los términos y expresiones “que trata”, “tratar” o “tratamiento” abarcan tratamiento tanto preventivo, es decir profilático, como paliativo.

Los términos y expresiones “modulado” o “que modula” o “modula”, como se usan en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, hacen referencia a la inhibición de la(s) enzima(s) acetil-CoA carboxilasa(s) con compuestos de la presente invención.

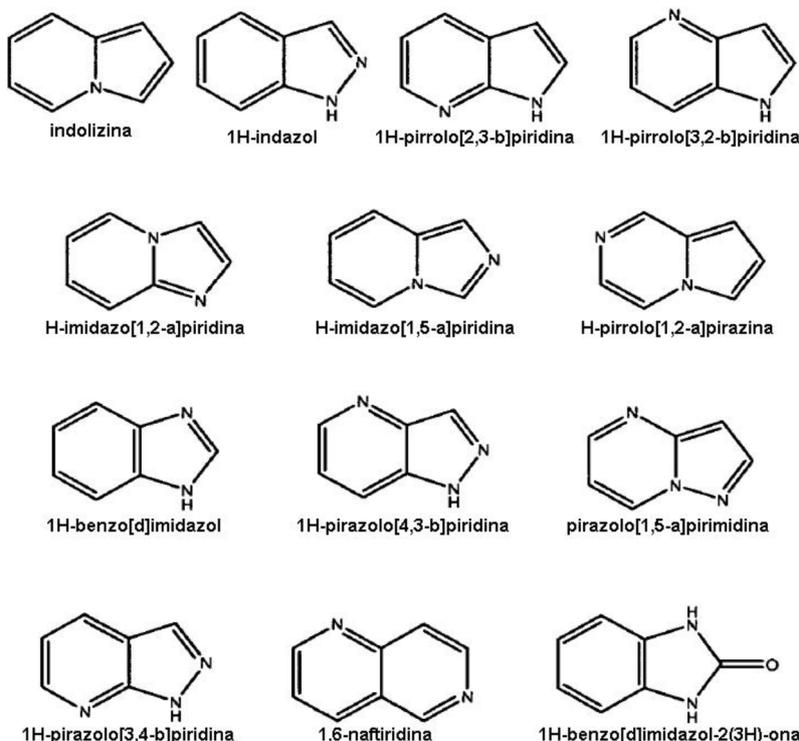
- 5 Los términos y expresiones “mediado” o “que media” o “media”, como se usa en la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, se refiere al tratamiento o prevención de la enfermedad, afección o trastorno concreto, (ii) atenuación, mejora o eliminación de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno concreto o (iii) prevención o retraso del inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno concreto descrito en la el presente documento, inhibiendo la(S) enzima(s) acetil-CoA carboxilasas.

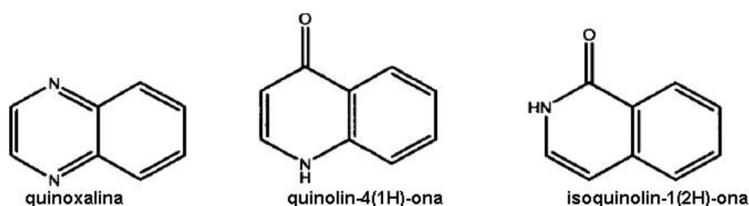
- 10 La expresión “compuestos de la presente invención” (a menos que específicamente se indentifique lo contrario) se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, así como a todos los estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros, isómeros conformacionales y compuestos isotópicamente marcados. Los hidratos y solvatos de los compuestos de la presente invención se consideran composiciones de la presente invención, en las que el compuesto está asociado con agua o disolvente, respectivamente.

- 15 Los términos “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)” y “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)” son grupos alquilo del número especificado de carbonos, de uno a seis o de uno a tres carbonos, respectivamente, que pueden ser de cadena lineal o ramificados. Por ejemplo, el término “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)” tiene de uno a tres carbonos y consiste en metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo.

- 20 El término “cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)” significa un grupo cicloalquilo con de tres a siete átomos de carbono y consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término “halo” significa flúor, cloro, bromo o yodo. El término “arilo (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)” significa un grupo carbocíclico aromático que consiste en de seis a diez átomos de carbono, tales como fenilo o naftilo.

- 25 El término “heteroarilo de 5 a 12 miembros” significa un grupo aromático de cinco a doce miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, el punto de unión del grupo “heteroarilo de 5 a 12 miembros” está sobre un átomo de carbono de dicho grupo- El grupo “heteroarilo de 5 a 12 miembros” puede ser monocíclico o bicíclico. Realizaciones preferidas de heteroarilos monocíclicos incluyen, entre otros, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo y pirimidinilo. Realizaciones preferidas de heteroarilos bicíclicos incluyen, entre otros, radicales de los siguientes sistemas anulares:





La expresión “heteroarilo cíclico de 8 a 12 miembros” significa un sistema anular de 8 a 12 miembros en el que el anillo heterocíclico no aromático está condensado con un anillo arilo. Como se usa en el presente documento, el punto de unión del grupo “heteroarilo cíclico de 8 a 12 miembros” está sobre un átomo de carbono de dicho grupo. Una realización preferida incluye radicales de sistemas anulares tales como:



Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar por vías sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en la presente memoria descriptiva. En general, los materiales de partida disponibles en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica (p. ej., preparados mediante procedimientos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 119, Wiley, New York (1967 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4. Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluidos los suplementos (también disponibles a través de la base de datos online de [Beilstein](#))).

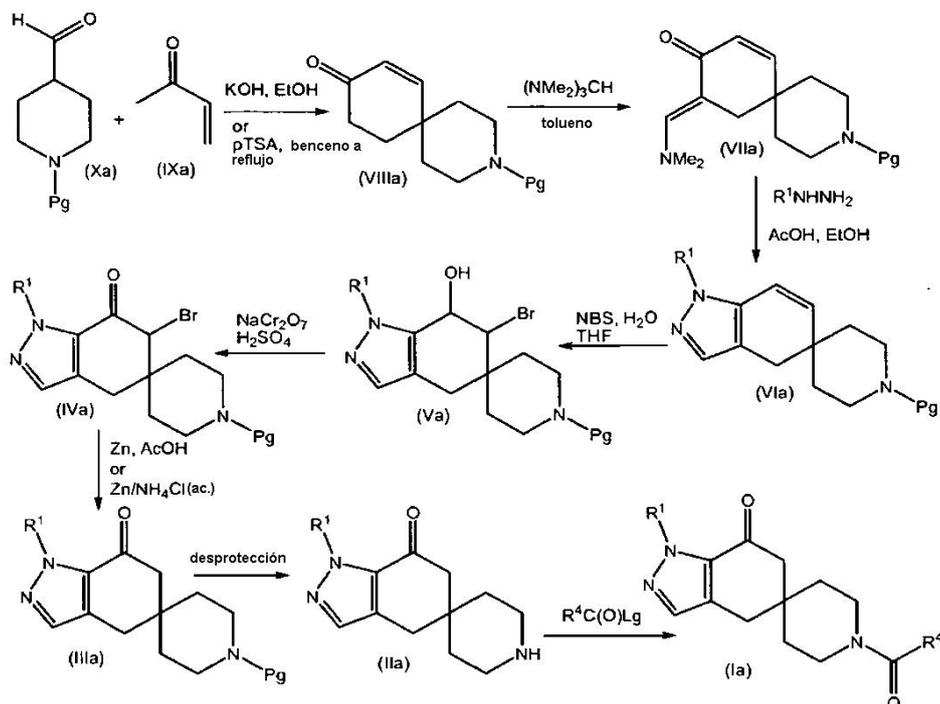
Para fines ilustrativos, los esquemas de reacción representados más adelante proporcionan posibles vías para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como los intermedios claves. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección Ejemplos que figura más adelante. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otras vías sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan materiales y reactivos de partida específicos en los esquemas y se comentan más adelante, otros materiales y reactivos de partida se pueden sustituir con facilidad para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los procedimientos descritos más adelante se pueden modificar adicionalmente a la luz de esta divulgación usando química convencional bien conocida para los expertos en la técnica.

En la preparación de compuestos de la presente invención puede ser necesaria la protección de la funcionalidad remota (p. ej., amina primaria o secundaria) de los intermedios. La necesidad de dicha protección variará en función de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. Grupos amino-protectores (N-Pg) adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetilenoicarbonilo (Fmoc). De un modo similar, un “grupo protector de hidroxilo” se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Grupos protectores de hidroxilo (O-Pg) adecuados incluyen, por ejemplo, alilo, acetilo, sililo, bencilo, *para*-metoxibencilo, tritilo y similares. Un experto en la técnica determina con facilidad la necesidad de dicha protección. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Los siguientes esquemas de reacción, esquema de reacción 1 a esquema de reacción IV proporcionan procedimientos representativos que se usan para preparar los compuestos de fórmula (I). Debe entenderse que estos esquemas de reacción se deben interpretar de un modo no limitante y que se pueden usar variaciones razonables de los procedimientos representados para preparar los compuestos de fórmula (I).

El esquema de reacción (I) bosqueja los procedimientos generales que se pueden usar para proporcionar compuestos de la presente invención que tienen la fórmula (IA) que son compuestos de fórmula (I) en la que  $R^2$  y cada  $R^3$  son, cada uno, hidrógeno. El derivado de espiropiperidina protegida (VIIIa) se puede formar tratando el aldehído de piperidina (Xa) protegido adecuadamente con metilvinilcetona (IXa). El grupo Pg representa un grupo protector de amina adecuado y es, preferentemente, *N-terc*-butoxicarbonilo (BOC) o carbobenciloxi (Cbz). Esta reacción se puede llevar a cabo en presencia de hidróxido potásico etanólico de acuerdo con un análogo del procedimiento del descrito por Roy, S. et al., *Chem. Eur. J.* 2006, 12, 3777 - 3788 en 3786. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de ácido *para*-toluenosulfónico (Ptsa) en benceno a reflujo, para proporcionar el producto deseado (VIIIa).

## Esquema de reacción I



El derivado de espiropiperidina (VIIIa) se puede hacer reaccionar con *tris*-(N,N-dimetilamino)metano en tolueno en reflujo para proporcionar del derivado de espiropiperidina funcionalizado con enamina (VIIa). Como alternativa, la enamina (VIIa) se puede preparar haciendo reaccionar espiropiperidina (VIIIa) con N,N-dimetilformamida dimetilacetil como disolvente a reflujo. Esta reacción también se puede realizar en un disolvente alcohólico tal como 2-propanol, un disolvente hidrocarburo aromático tal como tolueno o un disolvente aprótico polar tal como N,N-dimetilformamida. Adicionalmente, esta reacción se puede catalizar mediante la adición de ácido 4-toluenosulfónico, tris(dimetilamino)metano o varias bases tales como hidróxido de litio, DBU y N,N-diisopropil-etilamina. Esta transformación también se puede efectuar con, o mediante reacción con, t-butoxi bis(dimetilamino)metano en tolueno a reflujo.

El compuesto (VIIa) se hace reaccionar después con un derivado de hidrazina adecuado  $R^1NHNH^2$  en presencia de ácido acético en etanol o tolueno a reflujo, para proporcionar el compuesto ciclado deseado de fórmula (VIa) (véase Murali Dhar, T.G. y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 5019 - 5024 en 5020). El compuesto de fórmula (VIa) se puede tratar después con N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de agua en THF, para proporcionar el correspondiente derivado de bromohidroxi de fórmula (Va). El derivado de bromohidroxi (Va) se oxida después con reactivo de Jones en un procedimiento análogo al proporcionado en Wolinsky, J. y col., J. Org. Chem. 1978, 43(5), 875 - 881 en 876, 879, para proporcionar el derivado  $\alpha$ -bromo ceto de fórmula (IVa). Como alternativa, la oxidación de (Va) se puede realizar con peruretano de tetrapropilamonio catalítico y N-óxido de N-metilmorfolina. Después, el compuesto de fórmula (IVa) se puede desbromar usando procedimientos convencionales tales como tratamiento con cinc y ácido acético o, como alternativa, cinc en presencia de cloruro amónico acuoso en tetrahidrofurano, para proporcionar el compuesto de fórmula (IIIa).

Después, el compuesto de fórmula (IIIa) se puede desproteger, para proporcionar el derivado de espiropiperidina de fórmula (IIa) usando procedimientos estándar que dependen del grupo protector Pg que se ha usado. Por ejemplo, cuando Pg representa *tert*-butoxicarbonilo (BOC) estándar se pueden usar condiciones de desprotección con ácido fuerte estándar, tal como ácido clorhídrico 4N, en dioxano o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como diclorometano para eliminar el grupo BOC. Cuando Pg representa carbobenciloxi (Cbz), se puede usar hidrogenación sobre paladio sobre carbono en etanol o tratamiento con una fuente de hidrógeno, tal como formiato amónico o 1-metil-1,4-ciclohexadieno en presencia de paladio sobre carbono en etanol o acetato de etilo para llevar a cabo la desprotección.

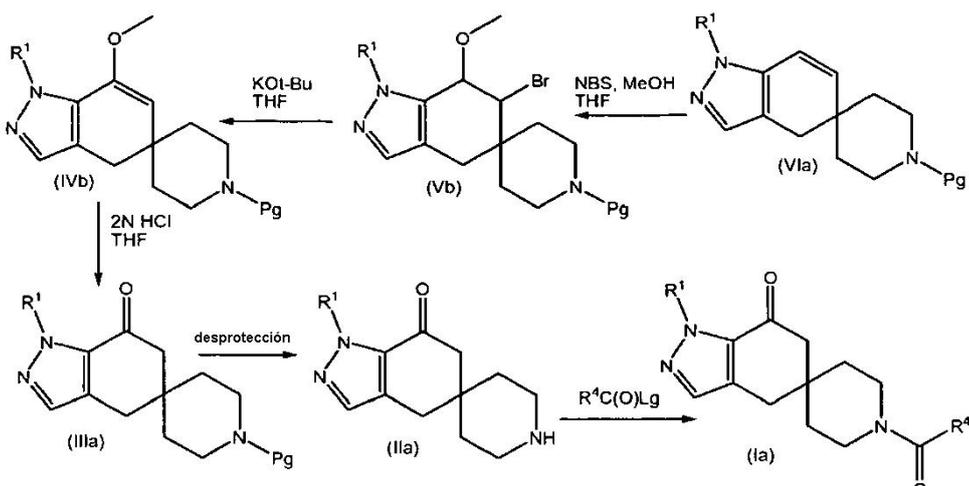
El derivado de espiropiperidina de fórmula (IIa) se puede acilar después usando procedimientos estándar, para proporcionar el compuesto (Ia). Por ejemplo, el compuesto (Ia) se puede formar después usando una reacción de acoplamiento peptídico estándar con el ácido carboxílico deseado ( $R^4CO_2H$ ). Por ejemplo, la espiropiperidina intermedia (IIa) y ácido carboxílico ( $R^4CO_2H$ ) se puede acoplar formando un éster de ácido carboxílico activado, tal como poniendo en contacto el ácido carboxílico ( $R^4CO_2H$ ) con un reactivo de acoplamiento peptídico tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidrato (EDC HCl), en presencia o ausencia de un agente activador, tal como

hidroxibenzotriazol (HOBt) y en presencia de una base adecuada, tal como N,N-diisopropiletilamina (DIEA), trietilamina o N-metilmorfolina (NMM), en un disolvente adecuado tal como THF y/o DMF, dimetilacetamida (DMA) o diclorometano y, después, poniendo en contacto el éster de ácido carboxílico activado con el derivado de espiropiperidina (IIa) para formar un compuesto de fórmula (Ia).

- 5 Como alternativa, los compuestos de fórmula (Ia) se pueden formar convirtiendo primero el ácido carboxílico ( $R^4CO_2H$ ) en un cloruro ácido ( $R^4COCl$ ), tal como haciendo reaccionar con cloruro de tionilo y después haciendo reaccionar el cloruro ácido con el derivado de espiropiperidina (IIa) en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, para formar un compuesto de fórmula (Ia). Otro procedimiento alternativo más conlleva tratar el ácido carboxílico ( $R^4CO_2H$ ) con 2-cloro-4,6-dimetoxitriazina en presencia de una base adecuada, tal como N-metilmorfolina en un disolvente adecuado tal como THF y/o DMF. Al éster activado se añade una solución del derivado de espiropiperidina (IIa) y la base, tal como N-metilmorfolina, en un disolvente adecuado, tal como THF y/o DMF que, después, proporciona el compuesto de fórmula (Ia).

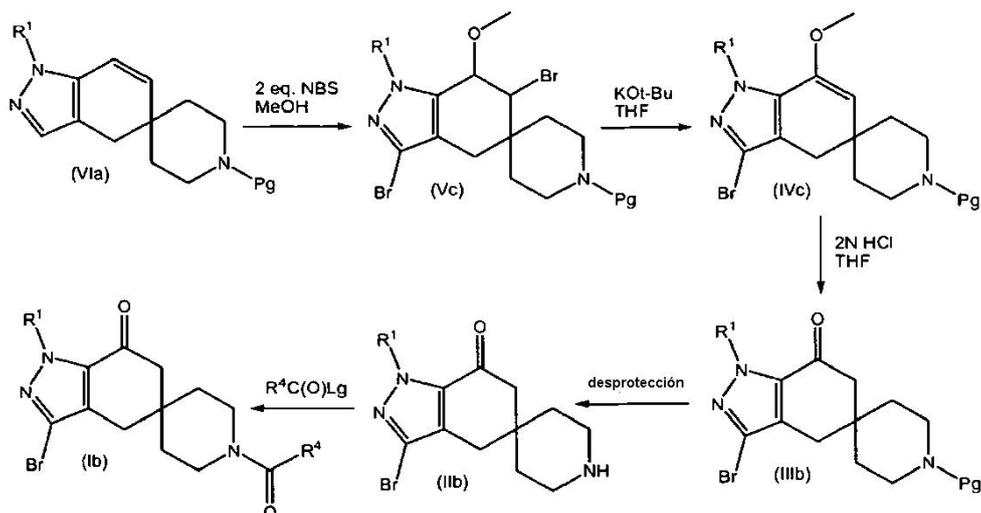
El Esquema de Reacción II proporciona una síntesis alternativa de compuestos de Fórmula (Ia) a partir del intermedio de fórmula (VIa). El compuesto de Fórmula (Ia) se trata con N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de metanol en THF o, preferentemente, en metanol (Nishimura, T. y col., Org. Lett. 2008, 10(18), 4057 - 4060 en 4059), para proporcionar el derivado de metoxibromo espiropiperidina de fórmula (Vb). La eliminación inducida por bases del compuesto de fórmula (Vb) mediante tratamiento con una base fuerte tal como *tert*-butóxido potásico en THF proporciona el compuesto de fórmula (IVb) que después se trata con un ácido fuerte tal como ácido bromhídrico 2N en THF, para proporcionar el compuesto de fórmula (IIIa). Después, el compuesto de fórmula (IIIa) se puede desproteger y acilar como se ha descrito previamente en el Esquema de Reacción I, para proporcionar compuestos de fórmula (Ia).

#### Esquema de reacción II



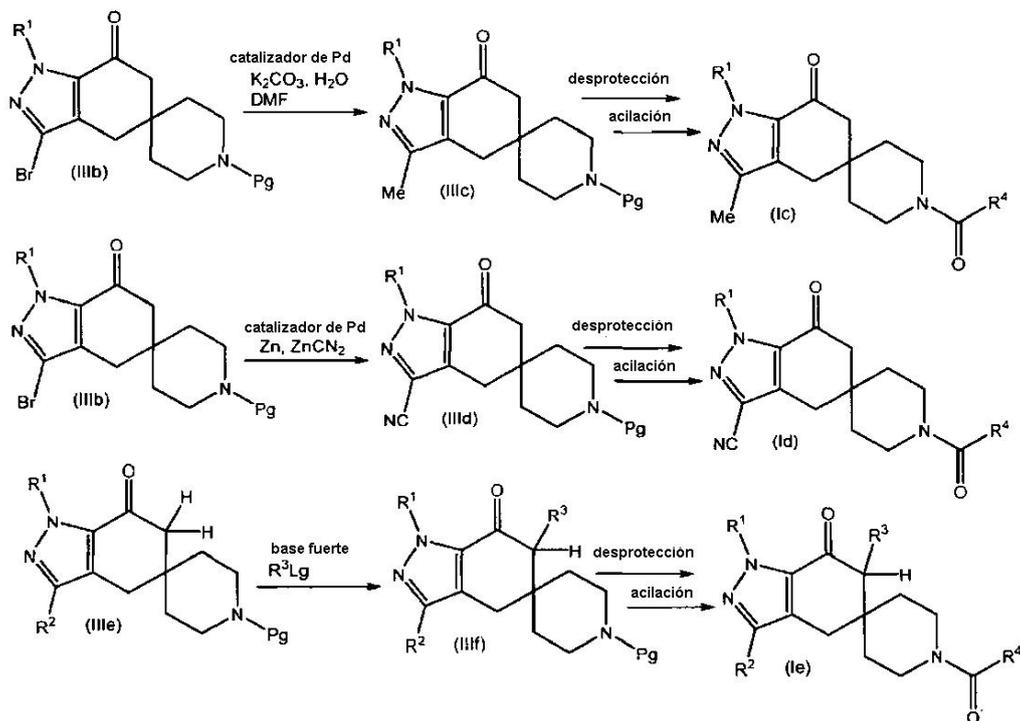
- 25 El Esquema de Reacción III proporciona una síntesis de compuestos de fórmula (Ib), que son compuestos de fórmula (I) en los que  $R^2$  es bromo y cada  $R^3$  es hidrógeno. El compuesto de fórmula (VIa) se hace reaccionar con aproximadamente dos equivalentes de N-bromosuccinimida en presencia de metanol, para proporcionar el derivado de dibromometoxi de espiropiperidina fórmula (Vc). El compuesto de fórmula (Vc) se somete después a condiciones de eliminación mediante tratamiento con una base fuerte, tal como *tert*-butóxido potásico en un disolvente adecuado, para proporcionar el compuesto de fórmula (IVc). El tratamiento del compuesto de fórmula (IVc) con ácido fuerte tal como ácido clorhídrico 2N proporciona el compuesto de fórmula (IIIb). La desprotección del compuesto de fórmula (IIIb) para proporcionar el compuesto de fórmula (IIb), seguido de acilación para proporcionar el compuesto de fórmula (Ib) se puede llevar a cabo como se ha descrito anteriormente para el Esquema de Reacción I.

## Esquema de reacción III



El Esquema de Reacción IV representa la preparación de determinados otros compuestos en la fórmula (I) a partir de determinados intermedios representados anteriormente. La primera transformación en el Esquema de Reacción IV muestra la introducción de un grupo metilo en la posición  $R^2$  mediante la reacción del derivado de bromo espiropiperidina de fórmula (IIIb) con trimetilboroxina en dimetilformamida en presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como tetrakis trifenilfosfina de paladio en presencia de carbonato potásico y agua, para proporcionar el compuesto de fórmula (IIIc). Otros grupos alquilo se pueden introducir en la posición  $R^2$  de un modo análogo. Después, el compuesto de fórmula (IIIc) se puede desproteger y acilar como se ha descrito previamente. La segunda transformación en el Esquema de Reacción IV representa la introducción de un grupo ciano en la posición  $R^2$ . El compuesto de bromo espiropiperidina (IIIb) se hace reaccionar con cianuro de cinc en presencia de zinc y un catalizador de paladio adecuado, para proporcionar el compuesto de fórmula (IIId), que después se puede desproteger y acilar, para proporcionar un compuesto de fórmula (Id). La tercera transformación en el Esquema de Reacción IV representa la introducción de un grupo adecuado en la posición  $R^3$  del compuesto de fórmula (IIIe). El compuesto de fórmula (IIIe) se desprotona con una base fuerte, tal como hexametildisilazida de litio (LHMDS) en condiciones anhidras adecuadas en un disolvente adecuado, preferentemente a baja temperatura. Por tanto, el enolato formado se hace reaccionar después con un electrófilo adecuado  $\text{R}^3\text{Lg}$  en el que Lg representa un grupo saliente adecuado (tal como un haluro cuando  $\text{R}^3\text{Lg}$  es un haluro de alquilo), para proporcionar el compuesto de fórmula (IIIf) en la que  $\text{R}^3$  es un grupo adecuado tal como un grupo alquilo. La desprotonación del compuesto de fórmula (IIIf) y la reacción con otro  $\text{R}^3\text{Lg}$  se puede llevar a cabo después otra vez si se desea. Después, el compuesto de fórmula (IIIg) se puede desproteger y acilar como se ha descrito previamente, para proporcionar el compuesto de fórmula (Ie).

## Esquema de reacción IV



Los compuestos de la presente invención se pueden aislar y usar *per se* o en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con la presente invención, los compuestos con múltiples átomos de nitrógeno básicos pueden formar sales con un número variable de equivalentes ("eq") de ácido. Los practicantes entenderán que todas estas sales están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables, como se usan en el presente documento en relación con los compuestos de la presente invención, incluyen las sales orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables del compuesto. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de un compuestos, o por separado, haciendo reaccionar el compuesto con un ácido orgánico o inorgánico y aislando la sal formada de este modo. Sales representativas incluyen, entre otras, las sales bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmiatio, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, benceno sulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptanoato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. Estas también pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalino-térreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y de amina, incluidos, entre otros, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, etilamonio y similares. Ejemplos adicionales se pueden ver en, por ejemplo, Berge, y col., J. Pharm. Sci. 66, 119 (1977).

Los compuestos de la presente invención pueden existir en más de una forma de cristal. Los polimorfos de los compuestos de fórmula (I) y sales de los mismos (incluidos solvatos e hidratos) forman parte de la presente invención y se pueden preparar mediante cristalización de un compuesto de la presente invención en condiciones diferentes. Por ejemplo, usando diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; varios modos de enfriamiento, que varía de enfriamiento muy rápido a muy lento durante la cristalización. Los polimorfos también se pueden obtener mediante calentamiento o fusión de un compuesto de la presente invención, seguido por enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos se puede determinar mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) con sonda sólida, espectroscopia de infrarrojos (IR), calorimetría de barrido diferencial, difracción de polvo en rayos X u otras técnicas de este tipo.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los descritos mediante la fórmula (1), excepto por el hecho de que uno o más átomos pueden sustituirse con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico más habitual en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre y flúor, tales como <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>125</sup>I, <sup>129</sup>I y <sup>18</sup>F, respectivamente. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquéllos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C, son útiles en los ensayos de distribución tisular de

fármacos y/o sustratos. Particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad son los isótopos tritiados (es decir,  $^3\text{H}$ ) y de carbono-14 (es decir,  $^{14}\text{C}$ ). Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (p. ej., incremento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención generalmente se pueden preparar mediante los procedimientos divulgados en los esquemas y/o en los Ejemplos siguientes sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos de la presente invención pueden contener centros estereogénicos. Estos compuestos pueden existir como mezclas de enantiómeros o como enantiómeros puros. Cuando el compuesto incluye un centro estereogénico, el compuesto puede resolverse en los enantiómeros puros mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo mediante formación de sales diastereoisoméricas o complejos que se pueden separar mediante, por ejemplo, cristalización; formación de derivados estereoméricos o complejos que se pueden separar mediante, por ejemplo, cristalización, cromatografía de gas-líquido o de líquidos; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico del enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática o cromatografía de gas-líquido o de líquidos en un ambiente quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, por ejemplo sílice, con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos en lo que antecede, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Como alternativa, se pueden sintetizar los estereoisómeros específicos usando un material de partida ópticamente activo mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolvente ópticamente activos, o mediante conversión de un estereoisómero en el otro mediante transformación asimétrica.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas conformacionales estables diferentes que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a rotación restringida sobre un enlace individual asimétrico, por ejemplo debido a su impedimento estérico o tensión de anillo, puede permitir la separación de conformadores diferentes. Los compuestos de la presente invención incluyen además cada isómero conformacional de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos.

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados mediante la inhibición de la(s) enzima(s) acetil-CoA carboxilasas (en particular, ACC1 y ACC2). Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la presente invención (incluidas las composiciones y procedimientos usados en ésta) también se pueden usar en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente memoria descriptiva.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como hidratos de carbono, ceras, polímeros hidrosolubles y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente concreto usado dependerá de los medios y el fin para el cual el compuesto de la presente invención se esté aplicando. En general, los disolventes se seleccionan sobre la base de los disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS) para su administración a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (p. ej., PEG400, PEG300) etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden también incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes de perfume, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos que proporcionan una presentación elegante al fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo) o auxiliar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, para uso en medicina, tal como en la preparación de un medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, la sustancia farmacológica voluminosa (es decir, el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (p. ej., complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de formación de complejo conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos con anterioridad. La velocidad de disolución de los compuestos poco hidrosolubles se puede potenciar mediante el uso de una dispersión liofilizada, tales como los descritos por Takeuchi, H., y col. en "Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants" J. Pharm. Pharmacol., 39, 769 - 773 (1987); y el documento EP0901786 B1 (US2002/009494), incorporados en el presente documento por referencia. Normalmente, el compuesto de la presente invención se formula en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación de fácil control del fármaco y para dar al paciente un producto elegante y de fácil manipulación.

Las composiciones farmacéuticas también incluyen solvatos e hidratos de los compuestos de la presente invención. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto representado por la Fórmula (I) (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son las usadas habitualmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo agua, etanol, etilenglicol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua. Los solvatos y/o hidratos existen, preferentemente, en forma cristalina. Se pueden usar otros disolventes en forma de solvatos intermedios en la preparación de solvatos más deseables, tales como metanol, éter *terc*-butílico de metilo, acetato de etilo, acetato de metilo, (S)-propilenglicol, (R)-propilenglicol, 1,4-butin-diol y similares.

La composición (o formulación) farmacéutica para aplicación se puede envasar en diversas formas dependiendo del procedimiento usado para administrar el fármaco. En general, un artículo para distribución incluye un contenedor en el que se ha depositado la formulación farmacéutica en una forma adecuada. Los contenedores adecuadas son bien conocidos para los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de cristal), sellos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal y similares. El contenedor puede también incluir un ensamblaje a prueba de manipulaciones para prevenir el acceso inconveniente a los contenidos del envase. Además, el contenedor tiene depositado en su interior una etiqueta que describe el contenido del contenedor. La etiqueta puede también incluir advertencias adecuadas.

La presente invención proporciona de forma adicional un procedimiento de tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por la inhibición de la(s) enzima(s) acetil-CoA carboxilasas en un animal, que incluye administrar a un animal que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El procedimiento es particularmente útil para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos que se benefician de la inhibición de la(s) enzima(s) acetil-CoA carboxilasas.

Un aspecto de la presente invención es el tratamiento de la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad (p. ej., sobrepeso, ganancia de peso o mantenimiento de peso). En general, la obesidad y el sobrepeso se definen mediante el índice de masa corporal (IMC), que se correlaciona con la grasa corporal total y estima el riesgo relativo de enfermedad. El IMC se calcula con el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Normalmente, el sobrepeso se define como un IMC de 25 - 29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  y normalmente la obesidad se define como un IMC de 30  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Véase, por ejemplo, National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU., publicación del NIH n° 98 - 4083 (1998).

Otro aspecto de la presente invención es para el tratamiento o retraso de la progresión o inicio de la diabetes o trastornos relacionados con la diabetes, incluyendo la diabetes de tipo 1 (diabetes mellitus dependiente de insulina, también denominada "DMDI") y la diabetes de tipo 2 (diabetes mellitus no dependiente de insulina, también denominada "DMNDI"), alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia y complicaciones diabéticas (tales como aterosclerosis, cardiopatía coronaria, ictus, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hipertensión, neuropatía y retinopatía).

Otro aspecto más de la presente invención es el tratamiento de las co-morbidades de la obesidad, tal como el síndrome metabólico. El síndrome metabólico incluye enfermedades, afecciones o trastornos tales como dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes (p. ej., diabetes de tipo 2), arteriopatía coronaria e insuficiencia cardíaca. Para información más detallada sobre el síndrome metabólico, véase, por ejemplo, Zimmet, P.Z., y col., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth - Where Does the International Diabetes Federation Stand?," *Diabetes & Endocrinology*, 7(2), (2005); y Alberti, K.G., y col., "The Metabolic Syndrome - A New Worldwide Definition," *Lancet*, 366, 105 9 - 62 (2005). Preferentemente, la administración de los compuestos de la presente invención proporciona una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, tal como disminución de los niveles plasmáticos de leptina, proteína C reactiva (CRP) y/o colesterol, en comparación con un vehículo control que no contiene fármaco. La administración de compuestos de la presente invención también puede proporcionar una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en los niveles de glucosa en suero.

En otro aspecto más de la invención está el tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y la resistencia a la insulina.

Para un ser humano adulto normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 100 kg, una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal normalmente es suficiente, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 5,0 mg/kg, más preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg. No obstante, puede ser necesaria alguna variabilidad en el intervalo de dosis general en función de la edad y el peso del sujeto que se está tratando, la vía de administración destinada, el compuesto concreto que se está administrando y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para un paciente concreto está bien dentro de la capacidad de un experto en la técnica que tenga el beneficio de la presente divulgación. También debe observarse que los

compuestos de la presente invención se pueden usar en formulaciones de liberación sostenida, de liberación controlada y de liberación retardada, formas que también son bien conocidas para el experto en la técnica.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos descritos en la presente memoria descriptiva. Por tanto, también se proporcionan procedimientos de tratamiento que incluyen administrar compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos. Agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes antiobesidad (incluidos supresores del apetito), agentes antidiabéticos, agentes antihiperoglucémicos, agentes hipolipemiantes y agentes antihipertensores.

Agentes antiobesidad adecuados incluyen inhibidores de la 11 $\beta$ -hidroxi esteroide deshidrogenasa-1 (11 $\beta$ -HSD de tipo 1), inhibidor de la esteroil-CoA desaturasa-1 (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de la colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamino (tal como sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas  $\beta_3$  adrenérgicos, agonistas dopaminérgicos (tales como bromocriptina), análogos de la hormona estimulante de los melanocitos, agonistas de 5HT2c, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de la leptina, agonistas de la leptina, antagonistas de la galanina, inhibidores de la lipasa (tal como tetrahidrolipstatina, es decir orlistat), agentes anorécticos (tal como un agonista de la bombesina), antagonistas del neuropéptido Y (p. ej., antagonistas de NPY Y5), PYY<sub>3-36</sub> (incluyendo análogos del mismo), agentes tirométicos, dehidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de la orexina, agonistas del péptido 1 similar al glucagón, factores neurotróficos ciliares (tal como Axokine™ disponible en Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibidores de la proteína relacionada con agouti humana (AGRP), antagonistas de la ghrelina, antagonistas o agonistas inversos de la histamina 3, agonistas de la neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (p. ej., inhibidores selectivos de la MTP intestinal, tal como dirlotapida), antagonistas de opioides, antagonistas de la orexina y similares.

Agentes antiobesidad preferidos para su uso en los aspectos de combinación de la presente invención incluyen inhibidores de MTP selectivos del intestino (p. ej., dirlotapida, mitratapida e implitapida, R56918 (N° CAS 403987) y N° CAS 913541-47-6), agonistas de CCKa (p. ej., N-bencil-2-[4-(1 H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida descrito en la publicación PCT N° WO 2005/116034 o la publicación de EE.UU. n° 2005-0267100 A1), agonistas de 5HT2c (p. ej., lorcaserina), agonista de MCR4 (p. ej., compuestos descritos en el documento US 6.818.658), inhibidor de la lipasa (p. ej., Cetilistat), PYY<sub>3-36</sub> (como se usa en el presente documento "PYY<sub>3-36</sub>" incluye análogos, tales como PYY<sub>3-36</sub> pegilado, por ejemplo los descritos en la publicación de EE.UU. 2006/0178501), antagonistas de opioides (p. ej., naltrexona), oleoil-estrona (N° CAS 180003-17-2), obinepitida (TM30338), pramlintida (Symlin®), tesofensina (NS2330), leptina, bromocriptina, orlistat, exenatida (Byetta™), AOD-9604 (N° CAS 221231-10-3) y sibutramina. Preferentemente, los compuestos de la presente invención y las terapias de combinación se administran junto con ejercicio y una dieta sensible.

Agentes antidiabéticos adecuados incluyen un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT), un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE-10), un inhibidor de la diacilglicerol O-aciltransferasa 1 o 2 (DGAT), una sulfonilurea (p. ej., acetohexamida, clorpropamida, diabinesa, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida y tolbutamida), una meglitinida, un inhibidor de la  $\alpha$ -amilasa (p. ej., tendamistat, trestatina y AL-3688), un inhibidor de la  $\alpha$ -glucósido hidrolasa (p. ej., acarbosa), un inhibidor de la  $\alpha$ -glucosidasa (p. ej., adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q y salbostatina), un agonista de PPAR $\gamma$  (p. ej., balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona), un agonista de PPAR  $\alpha/\gamma$  (p. ej. CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), una biguanida (p. ej., metformina), un agonista del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) (p. ej., Byetta®, exendina-3 y exendina-4), un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) (p. ej., trodusquemina, extracto de hirtiosal y compuestos divulgados por Zhang, S., y col., Drug Discoverv Today, 12(9/10)373-381 (2007)), un inhibidor de SIRT-1 (p. ej., resveratrol), un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (p. ej., sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina), un secretagogo de insulina, un inhibidor de la oxidación de ácidos grasos, un antagonista de A2, un inhibidor de la c-jun amino-terminal quinasa (JNK), insulina, un mimético de la insulina, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un agonista del receptor de VPAC2 y un activador de la glucoquinasa. Agentes antidiabéticos preferidos son metformina, un inhibidor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) (p. ej., Byetta™) e inhibidores de DPP-IV (p. ej., sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina).

Todas las publicaciones y patentes citadas, incluidos todos los boletines técnicos a los que se hace referencia en los Ejemplos, se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los ejemplos expuestos a continuación en el presente documento son únicamente para fines ilustrativos. Las composiciones, procedimientos y diversos parámetros reflejados en el presente documento están destinados únicamente a ilustrar varios aspectos y realizaciones de la invención y no están destinados a limitar de ningún modo el alcance de la invención reivindicada.

**Ejemplos**

Los compuestos e intermedios que se describen a continuación generalmente se nombraron de acuerdo con las recomendaciones de la IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada sobre nomenclatura de Química Orgánica y las normas del índice CAS. A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos se adquirieron en el mercado.

La cromatografía ultrarrápida se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito por Still y col., J. Org. Chem., 1978, 43, 2923.

Todas las purificaciones Biotage® que se tratan en el presente documento se realizaron usando una columna Biotage® 40M o 40S que contiene sílice KP-SIL (40 – 63 µM, 60 Angstroms) (Biotage AB; Uppsala, Suecia).

Todas las purificaciones CombiFlash® que se tratan en el presente documento se realizaron usando un sistema CombiFlash® Companion (Teledyne Isco; Lincoln, Nebraska) con columnas de sílice empaquetadas RediSep®.

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Waters (Waters Corp.; Milford, MA) Micromass Platform II. A menos que se especifique lo contrario, los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Waters (Milford, MA) Micromass Platform II.

Los desplazamientos químicos de la RMN de protones se proporcionan en partes por millón campo debajo de tetrametilsilano y se registraron en un espectrómetro Varian Unity 400 o 500 MHz (megaHertzios) (Varian Inc.; Palo Alto, CA). Los desplazamientos químicos de RMN se proporcionan en partes por millón campo debajo de tetrametilsilano (para protones) o fluorotriclorometano (o flúor).

Las preparaciones descritas más adelante se usaron en la síntesis de compuestos ilustrados en los ejemplos siguientes.

**Preparación de materiales de partida e intermedios****Materiales de partida de ácido carboxílico**

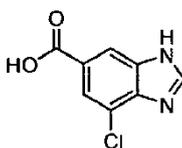
Los siguientes ácidos carboxílicos disponibles comercialmente se usaron para preparar los compuestos ilustrados de la presente invención: ácido 4-cloro-3-metilbenzoico (Alfa Aesar, Ward Hill, MA), ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (Sphinx Scientific Laboratory Product List), ácido 1-metil-1H-indazol-6-carboxílico (PharmaBlock R & D Product List), ácido 1 H-benzimidazol-5-carboxílico (Affinitis Pharma LLC, New Haven, CT), ácido 1 H-indazol-5-carboxílico (Tyger Scientific, Inc., Ewing, NJ), ácido 4-amino-2-metilpirimidin-5-carboxílico (Tyger Scientific, Inc., Ewing, NJ), ácido 2-(metilamino)isonicotínico (Aurora Building Blocks), ácido 1 H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxílico (Matrix Scientific), ácido 2-metil-1 H-benzimidazol-5-carboxílico (Apollo Scientific Intermediates for Research and Development), ácido 7H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Ryan Scientific Product List), ácido 1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (Matrix Scientific), ácido 2-oxoindolin-5-carboxílico (Apollo Scientific Intermediates for Research and Development), ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carboxílico (AKos Building Blocks Product List), ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carboxílico (AKos Building Blocks Product List), ácido 2-amino-1,6-naftiridin-3-carboxílico (ACES Pharma Product List), ácido 3-aminoquinoxalin-2-carboxílico (AsisChem Screening Library), ácido 7-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico (Ryan Scientific Product List), ácido 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-carboxílico (AKos Building Blocks Product List), ácido 4-(1 H-imidazol-2-il)benzoico (Sphinx Scientific Laboratory Product List), ácido 3-(1 H-imidazol-4-il)benzoico (Apollo Scientific Intermediates for Research and Development), ácido 5-amino-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Ryan Scientific Screening Library), ácido 8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-2-carboxílico (Aurora Building Blocks), ácido 2-carbamoinicotínico (J & K Scientific Product List), ácido 8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (Aurora Building Blocks), ácido 3-(1 H-pirazol-3-il)benzoico (Maybridge, Cornwall, Reino Unido), ácido 3-(1H-pirazol-1-il)benzoico (AKos Screening Library), ácido 1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico (Aldrich), ácido 6-morfolin-4-ilnicotínico (Rian Scientific Product List), ácido 7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (Aurora Building Blocks), ácido imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (Aurora Building Blocks), ácido 5-piridin-3-il-1H-pirazol-3-carboxílico (AKos Screening Librari), ácido 6-metil-2-(metilamino)nicotínico (Aurora Building Blocks), ácido imidazo[1,5-a]piridin-7-carboxílico (Befarm Product List), ácido 3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carboxílico (Sfinx Scientific Laboratori Product List), ácido 7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxílico (Butt Park Screening Librari), ácido indolizín-2-carboxílico (Rian Scientific Product List), ácido 2-piridin-2-il-1H-imidazol-5-carboxílico (Ambinter Stock Screening Collection), ácido 3-(1H-imidazol-2-il)benzoico (Greenchem Institute Product List), ácido pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carboxílico (Milestone FarmTech Product List), ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-carboxílico (Azasint Building Blocks), ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico (Aurora Building Blocks), ácido imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxílico (Befarm Product List), ácido 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoico (AKos Building Blocks Product List), ácido 1-metil-1 H-benzimidazol-5-carboxílico (AKos Building Blocks Product List), ácido 6-(1H-pirazol-1-il)nicotínico (Butt Park Screening Librari), ácido 1,6-naftiridin-2-carboxílico (Befarm Product List), ácido 1H-imidazo[4,5-b]piridin-5-carboxílico (Sfinx Scientific Laboratori Product List), ácido 1-metil-4-oxo-4,7-dihidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (Aurora Screening Librari), ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (Apollo Scientific Intermediates for Research and Development), ácido 1 H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (Parkwai Scientific Product List), ácido 1 H-indazol-6-carboxílico (Aldrich), ácido quinoxalin-2-carboxílico (Aldrich), ácido 3-acetamidobenzoico (Apollo Scientific Intermediates for Research and Development), ácido 4-cloro-

1 H-indazol-6-carboxílico (Sinova Product List), ácido 2-morfolinopirimidin-5-carboxílico (AKos Screening Librari), ácido 1H-imidazo[1,2-b]pirazol-6-carboxílico (Aurora Building Blocks), ácido 3-hidroxiquinolin-4-carboxílico (AKos Screening Librari), ácido 8-hidroxiquinolin-7-carboxílico (TCI Laboratori Chemicals) y ácido 3-(1 H-pirazol-4-il)benzoico (AKos Building Blocks Product List).

- 5 Los siguientes ácidos carboxílicos (que se usaron para preparar compuestos descritos en los ejemplos siguientes) se prepararon mediante medios publicados anteriormente: ácido 3-hidroxi-6-metilpicolínico (P.Korovchenko y col., Catalysis Today 2007, 121, 13 - 21); ácido 4-hidroxi-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico (Tet. Let. 1971, 19, 1591); ácido 3-amino-2,6-dimetilisonicotínico (Gulland, J.M., Robinson, R. J. Chem. Soc., Trans. 1925, 127, 1493 - 503); ácido 5-hidroxiquinolin-6-carboxílico (Bogert, M. T.; Fisher, Harry L. Orig. Com. 8th Intern. Congr. Appl. Chem. 1912, 6, 37 - 44); ácido 5-hidroxiisoquinolin-6-carboxílico (se pueden preparar mediante hidrólisis del éster metílico correspondiente: Dyke, S. F.; White, A. W. C.; Hartley, D. Tetrahedron 1973, 29, 857 - 62); ácido 3-metil-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (se puede preparar mediante química análoga a J. Het. Chem. 1999, 36, 217).

Los siguientes materiales de partida de los ácidos carboxílicos (que se usaron para preparar compuestos descritos en los ejemplos siguientes) se prepararon como se describe a continuación.

- 15 *Preparación de ácido 1: Ácido 4-cloro-1H-benzimidazol-6-carboxílico*



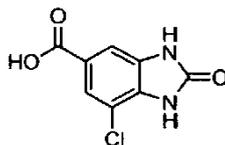
- 20 A una mezcla de ácido 4-amino-3-nitrobenzoico (10 g, 56 mmol) en ácido acético (100 ml) a 0°C se añadió cloruro de sulfurilo (8,98 g, 66 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada, se filtró y se secó al aire, dando ácido 4-amino-5-clorobenzoico (7,35 g, 62%) como un sólido amarillo. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 8,24 (s, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 7,86 (s, 1 H)

- 25 Una suspensión de ácido 4-amino-3-nitrobenzoico (7,35 g, 34 mmol) en metanol (150 ml) se trató con ácido sulfúrico concentrado (40 ml). La suspensión se calentó hasta reflujo durante la noche. La solución de reacción se concentró al vacío, dando un sólido amarillo que se suspendió en acetato de etilo (200 ml) y agua (30 ml). La solución se enfrió hasta 0°C y se añadió carbonato potásico (12,4 g) en agua (30 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y se concentró al vacío, dando 4-amino-5-cloro-3-nitrobenzoato de metilo como un sólido amarillo (7,25 g, 93%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,50 (d,  $J = 2,15$  Hz, 1 H) 8,02 (d,  $J = 1,95$  Hz, 1 H) 7,84 (br. s., 2 H) 3,80 (s, 3 H)..

- 30 A una solución de 4-amino-5-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (4,29 g, 18,6 mmol) en etanol (115 ml), agua (250 ml) y tetrahidrofurano (200 ml) se añadió hidrosulfito sódico (80 g, 391 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A la reacción se añadió agua (55 ml). Después de agitar una hora adicional, a la reacción se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (140 ml). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 ml cada uno). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), seguido de cloruro sódico acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío hasta un volumen final de 100 ml y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche, dando un precipitado. La mezcla se filtró y se secó en una corriente de nitrógeno, dando 3,4-diamino-5-clorobenzoato de metilo (973 mg, 26 %). El filtrado se concentró al vacío, dando 3,4-diamino-5-clorobenzoato de metilo (2,45 g, 66%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,11 (d,  $J = 1,95$  Hz, 1 H) 7,08 (d,  $J = 1,95$  Hz, 1 H) 5,44 (s, 2 H) 5,08 (s, 2 H) 3,70 (s, 3 H).

- 40 Se añadió 3,4-diamino-5-clorobenzoato (1,2 g, 6 mmol) al agua (10 ml) y ácido fórmico (826 mg, 18 mmol) y se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió hidróxido potásico acuoso (21 ml) 1M. La solución de reacción se lavó con acetato de etilo (2x 25 ml cada vez). La capa acuosa se acidificó hasta un pH = 5 con ácido clorhídrico acuoso (1N), dando un precipitado que se filtró, se lavó con agua y se secó en una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (439 mg, 37 %) RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,45 (s, 1 H) 8,10 (d,  $J = 1,17$  Hz, 1 H) 7,77 (d,  $J = 1,37$  Hz, 1 H).

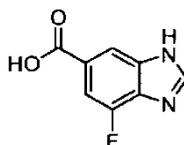
Preparación del ácido 2: ácido 7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico



5 El 3,4-diamino-5-clorobenzoato (de la preparación del ácido 1, 100 mg, 0,50 mmol) y diimidazol carbonilo (89 mg, 0,55 mmol) se combinaron en tetrahidrofurano (2 ml) y se agitaron durante 16 horas. La solución de reacción se calentó hasta 60°C durante 3 horas. A la reacción se añadió diimidazolcarbonilo (81 mg, 0,50 mmol) y la reacción continuó a 60 °C durante dos horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se formó un precipitado. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se suspendió en acetato de etilo. La pasta se filtró en el mismo filtro que la filtración original. Los sólidos recogidos se lavaron con una  
10 porción sobre acetato de etilo y después se secaron en una corriente de nitrógeno, dando 7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo como un sólido blanco (93 mg, 82%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,60 (s a., 1H) 1 1,16 (s, 1 H) 7,55 (d,  $J = 1,37$  Hz, 1 H) 7,38 (d,  $J = 1,56$  Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H).

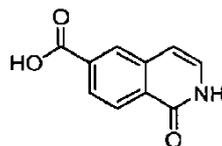
15 7-cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (351 mg, 1,55 mmol), hidróxido de litio acuoso 1M (0,774 ml, 1,55 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml) se combinaron y se calentaron hasta 50 °C durante 2 horas. A la reacción se añadió hidróxido de litio acuoso 1M (0,774 ml, 1,55 mmol) y metanol (10 ml) y la reacción se calentó hasta reflujo durante 6 horas y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró al vacío para eliminar el tetrahidrofurano y el metanol. La capa acuosa residual se extrajo con acetato de etilo (2 ml). A la capa acuosa se añadió agua (2 ml), acetato de etilo (2 ml) y ácido clorhídrico acuoso 3M. Se formó un precipitado. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con agua y acetato de etilo. Los sólidos se  
20 secaron en una corriente de nitrógeno, dando el compuesto del título (296 mg, 90 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,54 (s, 1 H) 1 1,12 (s, 1 H) 7,54 (d,  $J = 1,37$  Hz, 1 H), 7,38 (d,  $J = 1,37$  Hz, 1 H).

Preparación de ácido 3: Ácido 4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico



25 A un tubo de microondas de 2,5-5 ml se añadió 6-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol (160 mg, 0,744 mmol) suspendido en 1,4-dioxano desgasificado (1,5 ml). A esto se añadió trans-di(u-acetato)bis[o-(di-otolilfosfino)bencil]di-paladio (II) (26 mg, 0,043 mmol) y molibdeno hexacarbonilo (100 mg, 0,38 mmol), junto con carbonato sódico (237 mg, 2,23 mmol) disuelto en agua desgasificada (2 ml). La mezcla se agitó durante 20 segundos y después se calentó a 155 °C en el microondas durante 10 minutos, manteniendo la presión por debajo  
30 de 1,6 MPa. El vaso se aireó antes de manipular y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. A la reacción se añadió agua (2 ml) y acetato de etilo (3 ml) y después la mezcla se filtró a través de Celite<sup>®</sup>. El filtrado se repartió con acetato de etilo y se separó. La fracción acuosa se lavó con acetato de etilo una vez más y las capas orgánicas combinadas se apartaron. A la capa acuosa se añadió otra porción de agua (5 ml) y se acidificó con HCl 0,5M hasta un pH, se formó un precipitado marrón. La mezcla se dejó reposar en el refrigerador a 4°C durante 1  
35 hora. La mezcla se filtró y se lavó con agua, dando ácido 4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxílico como un sólido gris (rendimiento 63%). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,99 (s a., 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,52 (d,  $J = 1 1,71$  Hz, 1 H).

Preparación de ácido 4: Ácido 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-carboxílico



40 A una mezcla de ácido (E)-3-(3-bromofenil)acrílico (100 g, 0,44 mol) y trietilamina (0,48 mol) en tolueno (1000 ml) se añadió gota a gota difenilfosforil azida (127,4 g, 0,45 mol) a 0 - 10 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 8:1) indicó que la reacción había

finalizado. La mezcla resultante se lavó con hidróxido sódico 1N (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2.000 ml X 3). La capa orgánica se concentró, dando (E)-1-azido-3-(3-bromofenil)prop-2-en-1-ona bruta, que se usó en la siguiente etapa directamente.

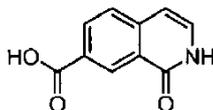
- 5 Una mezcla de (E)-1-azido-3-(3-bromofenil)prop-2-en-1-ona bruta (bruta aproximadamente 120 g) y tolueno (200 ml) se sometió a reflujo durante dos horas. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 8:1) indicó que se había consumido la mayoría del material de partida. La mezcla se concentró, dando (E)-1-bromo-3-(2-isocianatovinil)benceno (199 g, 94%), que se usó en la siguiente etapa directamente.

- 10 Una solución de (E)-1-bromo-3-(2-isocianatovinil)benceno (100 g, 0,44 mol) en tolueno (200 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de tributilamina (100 ml) y oxidibenceno (500 ml) a 190°C. Después de la adición, la mezcla se calentó a 210°C durante otras dos horas. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) indicó que la reacción había finalizado. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (50 ml). El sólido se secó al vacío, dando 6-bromoisoquinolin-1 (2H)-ona (30 g, 30%) bruta como un sólido amarillo claro, que se usó en la etapa siguiente directamente.

- 15 Una mezcla de 6-bromoisoquinolin-1 (2H)-ona (30 g, 134 mmol), trietilamina (17,6 g, 174 mmol), cloruro de paladio (II) (0,24 g, 1,34 mmol) y (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (0,84 g, 1,34 mmol) en metano (300 ml) se calentó a 100 °C en 2 MPa de monóxido de carbono y se agitó durante 12 horas. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se lavó con agua y el sólido se filtró y se secó al vacío, dando 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-carboxilato de metilo bruto (23,8 g, 95%) como un sólido amarillo claro, que se usó en la etapa siguiente directamente.

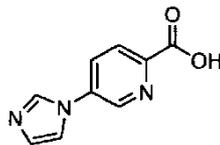
- 20 A una mezcla de 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-carboxilato de metilo (25 g, 0,133 mol), tetrahidrofurano (200 ml) y agua (200 ml) se añadió hidróxido de litio (16,8 g, 0,40 mol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante cuatro horas. La cromatografía en capa fina (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3) para eliminar las impurezas. La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 4N hasta pH 5 y se filtró. El sólido se secó al vacío, dando ácido 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-carboxílico (11,3 g, 48%) como un sólido amarillo claro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,48 (s, 1 H), 8,24 (d, 2H), 7,93 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 6,68 (d, 1H).
- 25

Preparación de ácido 5: Ácido 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-carboxílico



- 30 El ácido 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-carboxílico se preparó de una forma análoga al ácido 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-carboxílico (preparación de ácido 4).

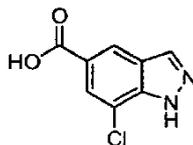
Preparación de ácido 6: Ácido 5-(1H-imidazol-1-il)picolínico



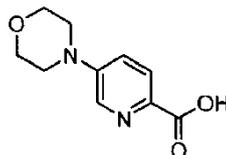
- 35 El 5-bromopicolinonitrilo (2,0 g, 10,9 mmol), imidazol (818 mg, 12 mmol), carbonato potásico (1,66 g, 12 mmol) y dimetilformamida (40 ml) se combinaron y se calentaron hasta 130 °C durante 20 horas. La solución de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre diclorometano (150 ml) y agua (100 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó, dando un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con 2-3% de metanol en gradiente de diclorometano, dando 5-
- 40 (1H-imidazol-1-il)picolinonitrilo (1,23 g, 66%).

- El 5-(1H-imidazol-1-il)picolinonitrilo (136 mg, 0,80 mmol) se calentó hasta reflujo en ácido clorhídrico acuoso 6N (10 ml) durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se sometió a azeotropismo con tres porciones de tolueno, dando un residuo que se purificó en una columna de intercambio iónico (AG-50 Biorad) eluyendo con un 0-10% de piridina en gradiente acuoso, dando el compuesto del título como un sólido blanco (128 mg, 84%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9,10 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,26- 8,33 (m, 1 H), 8,13- 8,20 (m, 1 H), 7,96 (s, 1H), 7,16 (s, 1H).
- 45

## Preparación de ácido 7: Ácido 7-cloro-1H-indazol-5-carboxílico



- 5 A una mezcla de 4-amino-3-cloro-5-metil-benzonitrilo (3,0 g, 18,0 mmol) en cloroformo (50 ml) se añadió anhídrido acético (3,92 ml, 41,4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la mezcla se añadió acetato potásico (530 mg, 5,4 mmol) y nitrito de isoamilo (5,28 ml, 39,6 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se extrajo con bicarbonato sódico acuoso saturado, las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*, para dar un aceite marrón. El aceite se disolvió en metanol (25 ml) y se añadió ácido clorhídrico concentrado (25 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y el metanol se concentró al vacío. La capa acuosa restante se ajustó hasta un pH de 7 y el precipitado resultante se filtró, dando un sólido marrón que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 50% de diclorometano en heptano como eluyente, dando 7-cloro-1H-indazol-5-carbonitrilo como un sólido (585 mg, 18%): ESI EM (M-1) 176,0; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,29 (s a, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H).
- 10
- 15 A una mezcla de 7-cloro-1H-indazol-5-carbonitrilo 2(1,36 g, 7,66 mmol) en etanol (5 2,5 ml) se añadió agua (17,5 ml) e hidróxido potásico (6,44 g, 115 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se extrajo dos veces con éter etílico, se acidificó la capa acuosa con ácido clorhídrico 1N y el precipitado resultante se filtró, dando 7-cloro-1H-indazol-5-carboxílico como un sólido marrón (900 mg, 60%): ESI-MS (M-H) 195,2.

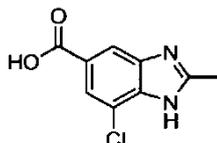
20 *Preparación de ácido 8: Ácido 5-morfolinopicolínico*

- 25 Gota a gota se añadió malonato de dietilo (151 g, 0,944 mol) en agitación hasta 60% de hidruros sódico en aceite mineral (37,8 g, 0,944 mol) en tetrahidrofurano seco (1 l). Una vez que ha cesado la evolución de hidrógeno se añadió 2-cloro-5-nitropiridina (125 g, 0,787 mol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas y después se evaporó el tetrahidrofurano al vacío, dando (5-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.
- 30 El (5-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo bruto se añadió a ácido nítrico al 65% en ebullición (1,5 l) en agitación. La mezcla de reacción se sometió a reflujo en agitación durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido resultante se lavó con cloroformo, dando el ácido 5-nitropiridin-2-carboxílico (rendimiento 65%, 85,9 g).
- 35 El ácido 5-nitropiridin-2-carboxílico (100 g, 0,60 mmol) se calentó a reflujo en metanol (1 l) y ácido sulfúrico (57 ml) durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se redujo hasta la mitad del volumen al vacío y el residuo se neutralizó con una solución de carbonato sódico. El precipitado resultante se filtró, dando 5-nitropiridin-2-carboxilato de metilo (rendimiento 89%, 98 g).
- 40 El 5-nitropiridin-2-carboxilato de metilo (182 g, 1 mol) se sometió a reflujo en piperidina (250 ml) durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío, dando 5-nitro-2-(piperidin-1-ilcarbonyl)piridina, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 45 La -nitro-2-(piperidin-1-ilcarbonyl)piridina bruta se redujo con hidrógeno a presión atmosférica en presencia de 10% de paladio sobre carbono (4 g) en ácido acético (500 ml). El catalizador se separó mediante filtración y el disolvente se evaporó al vacío, dando 6-(piperidin-1-ilcarbonyl)piridin-3-amina bruta, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.
- Una solución de nitrito sódico (69 g) en ácido clorhídrico concentrado (1,5 l) se añadió a 6-(piperidin-1-ilcarbonyl)piridin-3-amina a 0°C y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió urea (20 g) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió yoduro sódico (150 g) y el producto se separó mediante filtración y recristalizó en etanol, dando 5-yodo-2-(piperidin-1-ilcarbonyl)piridina (rendimiento 23% calculado para 5-nitropiridin-2-carboxilato de metilo, 71 g).

Una mezcla de 5-yodo-2-(piperidin-1-ilcarbonil)piridina (71 g, 0,23 mol), acetato de paladio (II) (1,03 g, 46 mmol), 2-(di-*terc*-butilfosfina)bifenilo (2,76 g, 92 mmol), morfolina (23,7 g, 0,28 mol) y *terc*-butóxido sódico (27,8 g, 0,28 mol) en tolueno (400 ml) se agotó en argón a 95°C durante 2 horas. El producto se aisló mediante cromatografía (gel de sílice, acetato de etilo) y se recrystalizó en etanol, dando 4-[6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]morfolina (37% de rendimiento, 22 g).

A 4-[6-(piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il]morfolina (18,3 g) se añadió 25% de KOH (100 ml) y la mezcla se sometió a reflujo y después se neutralizó con HCl. La solución se evaporó al vacío y el producto se extrajo con isopropanol caliente, dando el compuesto del título (rendimiento del 71%, 11,5 g). +ESI EM (M+H) 209,7; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,34 (s a, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 3,75 (s a, 4 H), 3,40 (s a, 4 H).

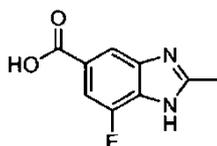
#### 10 Preparación de ácido 9: Ácido 7-cloro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico



Añadir ácido clorhídrico 2N (8 ml) a una solución de 3,4-diamino-5-clorobenzoato (de la preparación de ácido 1, 435 mg, 2,17 mmol) en etanol (20 ml). Calentar la mezcla hasta reflujo, después añadir acetilacetona 437 mg, 4,37 mmol) a la solución amarilla. La solución amarilla se convirtió en morada después de la adición. Agitar a reflujo durante 1 hora y la solución pasó de negro a amarilla. Agitar a reflujo durante 1 hora adicional. Concentrar el disolvente hasta un residuo incoloro. Añadir agua (20 ml). Extraer la suspensión con acetato de etilo (20 ml). Basificar la capa acuosa con hidróxido sódico 2N (-8 ml) hasta un pH ~ 10. Extraer con acetato de etilo (3 x 15 ml). Lavar las capas orgánicas combinadas de la extracción básica con salmuera (5 ml). Secar sobre sulfato de magnesio, filtrar, concentrar y secar en alto vacío, dando 7-cloro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (290 mg, 59%) como un sólido incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,68 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 7,25 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H).

Añadir hidróxido sódico 2N (5 ml, 5 mmol) a una solución de 7-cloro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (280 mg, 1,25 mmol) en metanol (7,5 ml). Agitar a 65°C durante 16 horas. El metanol se concentró al vacío y la capa acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Acidificar la capa acuosa hasta un pH -4 con ácido clorhídrico 1N (~ 5 ml). Un precipitado incoloro se filtró y se secó en alto vacío, dando el compuesto del título (189 mg, 72%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 2,61 (s, 3 H), 7,86 (d, *J* = 1,37 Hz, 1 H), 8,08 (d, *J* = 1,17 Hz, 1 H).

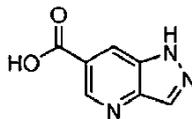
#### Preparación de ácido 10: Ácido 7-cloro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico



Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-bromo-3-fluoro benceno-1,2-diamina (400 mg, 2 mmol) y 30 ml de etanol. Después se añadió ácido clorhídrico 5N (8 ml, 40 mmol). Esta mezcla se calentó hasta reflujo y se añadió 2,4-pentanodiona. La mezcla de reacción se volvió morada oscuro, después se volvió lentamente otra vez de negro a marrón. La reacción se dejó proceder durante 3 horas y después se enfrió y se neutralizó con una solución de bicarbonato sódico saturado. Después, la mezcla de reacción se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla bruta se trituró en éter dietílico, después se filtró, dando 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol (375 mg, 82%) como un sólido marrón. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,44 (s a, 1 H), 7,10 (d, *J* = 1,22 Hz, 1 H), 2,63 (s, 3 H).

En un vial de microondas de 5 ml se cargó 6-bromo-4-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol (187 mg, 0,815 mmol) y se suspendió en dioxano desgasificado (2 ml), *trans*-di-*μ*-acetatobis[2-(di-*O*-tolilfosfina)encil]dipaladio (II) (28 mg, 0,048 mmol) y molibdenohexacarbonilo (110 mg, 0,417 mmol). Después se añadió carbonato sódico acuoso al 10% desgasificado (2,45 ml, 2,45 mmol). Después, la reacción se agitó durante 20 segundos antes de hacerse reaccionar en el microondas a 155°C a una absorción muy alta durante 10 minutos. Después, el vaso se aireó y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. A la reacción se añadió agua (2 ml) y acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se filtró a través de Celite®. Se separaron las capas y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (x2). Las capas de acetato de etilo combinadas se apartaron. A la capa acuosa se añadió agua (5 ml), que después se acidificó con ácido clorhídrico 0,5M hasta un pH de 3, después se enfrió hasta 4 °C. Se formó un sólido que se filtró y se lavó con agua, dando el compuesto del título (61 mg, 37%) como un sólido amarillo. Se formó una segunda cosecha, que después se filtró, dando el compuesto del título (100 mg, 63%). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,22 (d, *J* = 0,98 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J* = 1,049 Hz, 1 H), 2,95 (s, 3 H)

## Preparación de ácido 11: Ácido 1H-piároslo[4,3-b]piridin-6-carboxílico



5 A una suspensión de hidruro sódico (5,08 g, 127 mmol) en dimetilformamida (75 ml) se añadió malonato de dietilo (19,26 ml, 127 mmol) a 0 °C. Después, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y gota a gota se añadió una solución de 5- bromo-2-cloro-3-nitropiridina (30 g, 127 mmol) en dimetilformamida (75 ml). La mezcla marrón oscuro se agitó después a 100 °C durante 2 horas antes de enfriar hasta la temperatura ambiente y se inactivó con una solución saturada de cloruro amónico (500 ml) a 0°C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico. El disolvente se eliminó al vacío, dando un aceite de color marrón oscuro que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (10% de acetato de etilo/hexano), dando 2-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo como un sólido marrón (31,8 g, 88 mmol, 69%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8,86 (s, 1 H), 8,61 (s, 1H), 5,44 (1 H, s), 4,29 (c, 4H), 1,27 (t, 6H).

15 Una mezcla de 2-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo (31,8 g, 88 mmol) en ácido clorhídrico acuoso (6M, 1,4 l) se agitó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió muy lentamente a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (4 l) a 0 °C. Después, la mezcla se extrajo con diclorometano (7 l), se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se eliminó al vacío, dando 5-bromo-2-metil-3-nitropiridina como un aceite naranja (13,8 g, 63,9 mmol, 72 %), que se solidificó con el reposo. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8,78 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 2,79 (s, 3H).

20 A una solución de 5-bromo-2-metil-3-nitropiridina (13,8 g, 63,9 mmol) en licor metilado industrial (330 ml) a 40 °C se añadió polvo de hierro (20 g) (en porciones para evitar la formación de grumos), seguido de ácido clorhídrico acuoso concentrado (5 ml). La mezcla marrón oscuro se agitó enérgicamente a reflujo durante 2 horas y después se enfrió y se filtró a través de Celite® (que se lavó con 1 l de licor metilado industrial). Después el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se suspendió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml), se secó sobre sulfato magnésico y el disolvente se eliminó al vacío, dando 5-bromo-2-metilpiridin-3-amina como un sólido naranja (1 0,7 g, 5 7,5 mmol, 89,9 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7,91 (s, 1 H), 7,00 (s, 1H), 3,75 (s a, 2H), 2,25 (s, 3H).

30 A una solución de 5-bromo-2-metilpiridin-3-amina (10,7 g, 57,5 mmol) en diclorometano (575 ml) se añadió anhídrido acético (12 ml, 126,5 mmol) a 0 °C, seguido de trietilamina (22 ml, 158 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas, punto en el cual se añadió un equivalente adicional de anhídrido acético (6 ml, 63 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 72 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (500 ml) y la fase orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (500 ml), se secó sobre sulfato magnésico y se concentró *al vacío*, dando un sólido marrón. Este sólido se trituró con 30% de acetato de etilo en hexanos, dando N-(5-bromo-2-metilpiridin-3-il)acetamida como un sólido blancuzco (8,28 g, 36 mmol, 63 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,31 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 2,43 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

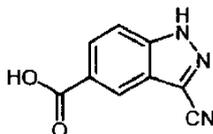
35 A una solución de N-(5-bromo-2-metilpiridin-3-il)acetamida (8,28 g, 36 mmol) en cloroformo (550 ml) a temperatura ambiente se añadió acetato potásico (4,32 g, 43,6 mmol), ácido acético (2,5 ml, 4 3,6 mmol) seguido de anhídrido acético ( 6,86 ml, 72,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de calentar hasta 40°C. Después se añadió, gota a gota, isoamilnitrito. Después, la reacción se agitó a 60°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución saturada de bicarbonato sódico (500 ml) a 0°C. La fase orgánica se retuvo y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron después hasta un aceite marrón que se disolvió en metanol (500 ml). Se añadió hidróxido sódico acuoso (2 M, 500 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de eliminar el metanol al vacío. La mezcla acuosa se extrajo después con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico y el disolvente se eliminó al vacío, dando 6-bromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina como un sólido marrón claro (5,5 g, 27,9 mmol, 77 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,55 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (s, 1 H).

50 A una solución de 6-bromo-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (5,5 g, 27,9 mmol) en metanol (124 ml) y acetonitrilo (75 ml) se añadió trietilamina (22 ml, 156 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1,98 g, 3,07 mmol), dicloruro de paladio ( 1,23 g, 6,98 mmol). La mezcla se introdujo a 2 MPa de monóxido de carbono, se calentó hasta 100 °C y se agitó enérgicamente durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite® antes de eliminar el disolvente al vacío, dando un aceite marrón. Este aceite bruto se purificó después mediante cromatografía en columna ultrarrápida (1:1, acetato de etilo: hexano), dando 1 H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carboxilato de metilo en forma de un sólido amarillo (4,52 g, rendimiento del 92 %). RMN de <sup>1</sup>H (400 CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1 0,56 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 4,01 (s, 3H).

55 A una solución de 1 H-pirazolo[4,3-b]piridina-6-carboxilato de metilo (3,52 g, 20 mmol) en metanol (250 ml) y agua (190 ml) a 0°C se añadió hidróxido sódico acuoso (2M, 64 ml, 128 mmol), gota a gota. Después, se dejó calentar la suspensión hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después se eliminó el metanol al vacío y la

mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (250 ml) antes de acidificarse (hasta pH 5 - 6) con ácido clorhídrico acuoso (2 M, 70 ml). El sólido crema que se había precipitado se filtró después y se secó en un desecador, dando el compuesto del título (0,675 g, 4,16 mmol, rendimiento del 21 %). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 8,97 (s, 1 H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (s, 1H).

5 Preparación de ácido 12: Ácido 3-ciano-1H-indazol-5-carboxílico



10 Una suspensión de (2-nitrofenil)-acetonitrilo (30 g, 185 mmol) y 10% de paladio sobre carbono (2 g) en ácido acético (450 ml) se hidrogenó en un aparato de Parr a una presión de 0,20 MPa a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de una lámina de Celite® y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (250 ml). La solución resultante se lavó con agua (2x100 ml) y cloruro sódico saturado (50 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío, dando el producto. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100 - 200) usando 8% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente, dando (2-aminofenil)acetonitrilo (13,5 g, 55%) como un sólido. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,3- 7,1 (m, 2H), 6,9- 6,7 (m, 2H), 3,7 (a, 2H), 3,5 (s, 2H).

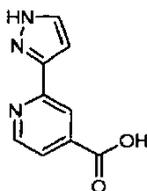
15 A una solución enfriada de (2-aminofenil)acetonitrilo (13 g, 98 mmol) en dimetilformamida DMF (150 ml) a 0°C se añadió N-bromosuccinimida (19,3 g, 108 mmol) en porciones durante 30 minutos y se mantuvo a 0°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml) y cloruro sódico saturado (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100 - 200) usando 10% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente, dando (2-amino-5-bromofenil)acetonitrilo (11 g, 53%) como un sólido. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,35 (s, 1 H), 7,25(d, 1 H), 6,65(d, 1 H), 3,7 (a, 2H), 3,52(s, 2H)..

20 A una solución enfriada de (2-amino-5-bromofenil)acetonitrilo (11 g, 52 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (110 ml) a -50°C lentamente se añadió una solución de nitrito sódico (3,9 g, 57 mmol) en agua (20 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a -50 ° durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con hidróxido amónico al 33% a 0°C y se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico saturado (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100 - 200) usando 10% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente, dando 5-bromo-3-cianoindazol (7 g, 60%) como un sólido. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 10,7 (a, 1 H), 8,1 (s, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,5 (d, 1 H).

30 Una suspensión de 5-bromo-3-cianoindazol (3 g, 13,51 mmol), dicloruro de paladio, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (1,76 g, 2,16 mmol), acetato sódico (3,32 g, 40,5 mmol), dimetilformamida (1 ml) en metanol (100 ml) se desgasificó y se mantuvo a presión de monóxido de carbono (0,55 MPa) a 80 °C en una autoclave durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 ml), se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se acidificó con una solución de ácido cítrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100 - 200) usando 10% de acetato de etilo en cloroformo como eluyente, dando 3-ciano-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (1,8 g, 68%) como un sólido. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1 0,8 (s, 1H), 8,7 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 4,0 (s, 3H).

35 A una solución de 3-ciano-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (2,5 g, 12 mmol) en etanol (40 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (1,04 g, 2,49 mmol) en agua (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo obtenido se disolvió en agua (25 ml) y se lavó con acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa se acidificó con una solución de ácido cítrico al 10%, el precipitado obtenido se filtró, se lavó con acetato de etilo al 50% en éter de petróleo (2 x 10 ml) y se secó, dando el compuesto del título (1,9 g, 82%) como un sólido marrón. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1 3, 8 - 1 2,4 (a, 2H), 8,44 (s, 1 H), 8,1 (d, 1 H), 7,82 (d, 1H).

45 Preparación de ácido 13: Ácido 2-(1 H-pirazol-3-il)isonicotínico



A una solución agitada de 29,0 g (69 mmol) de 2-bromo-4-metilpiridina en 150 ml de ácido sulfúrico concentrado se añadió en porciones 67,9 g (231 mmol) dicromato potásico. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo de modo que la temperatura permaneció entre 20 - 50 °C. Una vez completada la adición, la agitación continuó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se vertió después lentamente sobre 2 l de agua helada y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua hasta que los lavados estaban incoloros y se secaron al vacío, dando 30,0 g (88%) de ácido 2-bromoisonicotínico.

A una solución enfriada con hielo de ácido 2-bromoisonicotínico (73 g, 0,361 mol) en diclorometano (500 ml) y metanol (35 g, 1,08 mol) se añadió 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida clorhidrato (67g, 0,434 mol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadieron 120 g de gel de sílice y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con 5% de acetato de etilo en éter de petróleo, dando 58 g (75%) de 2-bromoisonicotinato de metilo como un sólido blanco.

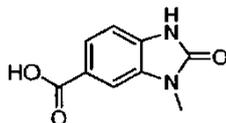
2-bromoisonicotinato (216 g, 1 mol), acetonitrilo seco (1,7 l), etil(trimetil)silano (117 g, 1,2 mol), diisopropilamina (122 g, 1,2 mol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (36 g, 0,05 mol) se introdujeron en un matraz de tres bocas bien secado que se purgó dos veces con una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas, se enfrió hasta 10°C y se añadió yoduro de cobre (19 g, 0,1 mol) en una corriente de nitrógeno. A 20°C, la mezcla de reacción se espesó y se convirtió en negra y se observó una exotermia, seguida de la formación de un precipitado. Después de la adición de yoduro de cobre, a mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más a temperatura ambiente. El residuo precipitado se separó mediante filtración y se lavó dos veces con éter dietílico (800 ml). El filtrado se lavó con cloruro amónico saturado (2 x 300 ml) y salmuera (2 x 300 ml). Después de secar sobre sulfato sódico, se evaporó el disolvente. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con hexano, seguido de 5% de acetato de etilo en éter de petróleo, dando 191 g (82%) de 2-((trimetilsilil)etil)isonicotinato de metilo.

A una suspensión de 2-((trimetilsilil)etil)isonicotinato de metilo (127 g, 0,54 mol) en tetrahidrofurano (600 ml) y acetato de mercurio (5 1,5 g, 0,16 mol) se añadió ácido sulfúrico concentrado (60 ml, 1,1 mol). La suspensión se agitó durante 3 horas a 50 °C y se mantuvo durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (1,5 l) y el ácido sulfúrico se neutralizó con bicarbonato sódico saturado (150 g, 1,7 mol). Se separó un residuo de las sales de mercurio mediante filtración. La solución en éter se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó, dando 2-acetilisonicotinato de metilo como un aceite que se usó directamente en la siguiente etapa.

A un matraz de tres bocas de 2 l se añadió 2-acetilisonicotinato de metilo (160 g, 0,894 mol), dimetilformamida-dimetilacetamida (350 ml) y tolueno (350 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante aproximadamente 5 horas con una trampa de Dean-Stark para eliminar el metanol producido. Se añadió dimetilformamida-dimetilacetamida y tolueno adicionales para mantener el volumen de reacción en aproximadamente 800 - 900 ml. Una vez finalizada la espectrometría de masas-cromatografía de líquidos, se eliminó el disolvente, dando 2-(3-(dimetilamino)acrilil)isonicotinato de (Z)-metilo como un sólido oscuro. El sólido bruto se usó en la siguiente etapa directamente.

A un matraz de tres bocas de 2 l se añadió 2-(3-(dimetilamino)acrilil)isonicotinato de (Z)-metilo (0,894 mol), hidrazina hidrato (48,8 g, ) y etanol anhidro (1 l). La suspensión se agitó a 20 °C durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico concentrado (600 ml) y se calentó hasta reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, etanol y acetona, y se secó, dando 78,6 g del compuesto del título como un sólido marrón. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ ppm 8,80 (d, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,87 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H)..

Preparación de ácido 14: Ácido 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico



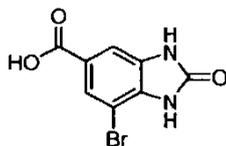
Al 3-(metilamino)-4-nitrobenzoato de metilo (855 mg, 4,75 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) y etanol (30 ml) a 0 °C, añadir una solución acuosa de hidrosulfito sódico (17,4 g, 100 mmol en 80 ml de agua). Tras la adición, la solución naranja se volvió una suspensión naranja. Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión naranja se convirtió en una suspensión amarilla durante este tiempo. Añadir bicarbonato sódico saturado (100 ml), después la suspensión amarilla se volvió incolora. Extraer la mezcla con acetato de etilo (2 x 100 ml). Lavar las capas orgánicas combinadas con salmuera (30 ml). Secar sobre sulfato de magnesio, filtrar, concentrar y secar en alto vacío, dando 4-amino-3-(metilamino)benzoato de metilo (586 mg, 68%) como un aceite amarillo. El aceite resultante comenzó a cristalizar tras un reposo de 10 minutos. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2,89 (s, 3 H), 3,37 - 3,81 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 6,67 (d, J = 8,01 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 1,37 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 8,11, 1,66

Hz, 1 H).

5 A una solución de 4-amino-3-(metilamino)benzoato de metilo (586 mg, 3,19 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente, añadir carbonildiimidazol (567 mg, 3,50 mmol) Agitar la solución amarilla a temperatura ambiente durante 16 horas. Añadir carbonildiimidazol (500 mg, 0,96). Agitar a temperatura ambiente durante 4  
10 horas. Añadir acetato de etilo (75 ml). Lavar con ácido cítrico al 10% (5 ml), hidróxido sódico 1N (5 ml) y salmuera (5 ml). Secar las capas orgánicas sobre sulfato de magnesio, filtrar, concentrar y secar en alto vacío, dando un sólido amarillo bruto (690 mg, 100%). Triturar este sólido bruto con acetato de etilo (10 ml). Filtrar el precipitado y secar en alto vacío, dando 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (422 mg, 64%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,46 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 7,12 (d,  $J = 8,21$  Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,84 (dd,  $J = 8,31, 1,47$  Hz, 1 H), 9,87 - 10,03 (m, 1H).

15 A una suspensión de 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (420 mg, 2,04 mmol) en metanol (10 ml), añadir hidróxido sódico 1N (6,1 ml, 6,1 mmol). La suspensión se convirtió en una solución tras la adición de hidróxido sódico 1N. Agitar a 65°C durante 16 horas. Enfriar hasta la temperatura ambiente, después concentrar para eliminar el metanol. Extraer la fase acuosa con acetato de etilo (5 ml). Acidificar la fase acuosa con cloruro de hidrógeno 2N (3 ml) hasta un pH ~2. Concentrar la capa acuosa en un sólido. Triturar el sólido con agua (3 ml). Filtrar el precipitado y secar en alto vacío, dando el compuesto del título (234 mg, 59%) como un sólido marrón claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 3,28 (s, 3 H), 7,01 (d,  $J = 8,21$  Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,63 (dd,  $J = 8,11, 1,27$  Hz, 1 H), 11,19 (s, 1 H), 12,60 (s, 1 H).

Preparación de ácido 15: Ácido 7-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico

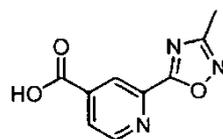


20 Una suspensión de 4-amino-3-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (10 g, 3 mmol) y cloruro de estaño (II) (33 g, 14,5 mmol) en metanol (100 ml) se calentó hasta 60°C y se mantuvo durante 4 horas. La masa de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró para obtener un residuo, el residuo se basificó usando bicarbonato sódico acuoso saturado hasta llegar a un pH de 11 y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Las  
25 capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico saturado acuoso (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron, obteniéndose 3,4-diamino-5-bromobenzoato de metilo como un sólido blancuzco (5 g, 58%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 7,74 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,18 (s a, 2H), 3,85 (s, 3H) y 3,38- 3,56 (s a, 2H).

30 Una solución de 3,4-diamino-5-bromobenzoato (1 g, 4,0 mmol) y trietilamina (0,4 g, 4,0 mmol) en diclorometano (6 ml) se enfrió hasta 0 °C. A esta solución se añadió una solución de trifosgeno (1,2 g, 4,08 mmol) en diclorometano (15 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar la suspensión hasta la temperatura ambiente y se mantuvo durante 18 horas. La masa de reacción se inactivó con agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico saturado acuoso (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron, obteniéndose 7-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo como un sólido blancuzco (500 mg, 45%). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11,35 (s, 1 H), 11,05 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H) y 3,85 (s, 3H).  
35

7-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (238 mg, 0,878 mmol) e hidróxido sódico acuoso 2N (1,50 ml, 3,0 mmol) se combinaron en metanol (5 ml) y se calentaron hasta 50 °C durante 90 minutos. La solución de reacción se concentró para eliminar el metanol. Al residuo de reacción se añadió acetato de etilo (5 ml). La solución resultante se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (1N) (1,5 ml), dando un pH final de 4. Se formó un precipitado que se filtró y se secó al vacío, dando el compuesto del título (226 mg, 100 %) como un sólido. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 77,89 (d,  $J = 1,37$  Hz, 1 H) 7,65 (d,  $J = 1,37$  Hz, 1 H).  
40

Preparación de ácido 16: Ácido 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)isonicotínico



45 Una mezcla de acetonitrilo (2 mol), hidroxilamina clorhidrato (2 mol) y metóxido sódico (2 mol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, después se filtró y el filtrado se concentró por debajo de 20°C, dando (Z)-N'-hidroxiacetimidamida (150 g) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa directamente.

Una mezcla de metanol (800 ml), hidróxido potásico (44 g, 0,95 mol) y piridin-2,4-dicarboxilato de dimetilo (ChemPacific) (156 g, 0,79 mol) se sometió a reflujo durante 0,5 horas y después se evaporó al vacío, dando ácido 4-(metoxicarbonil)picolínico (144 g) como un sólido amarillo. A ácido 4-(metoxicarbonil)picolínico (150 g, 1,62 mmol)

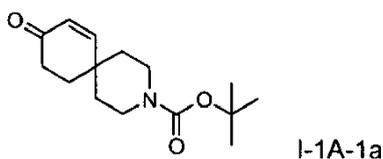
en diclorometano (500 ml) se añadió cloruro de oxalilo (400 ml) manteniendo la temperatura a 25 - 30 °C durante 3 días. La reacción se evaporó al vacío, dando 2-(clorocarbonil)isonicotinato de metilo como un aceite amarillo.

5 A una solución de 2-(clorocarbonil)isonicotinato de metilo en diclorometano (500 ml) se añadió (Z)-N'-hidroxiacetimidamida y trietilamina, manteniendo la temperatura a 25 - 30 °C durante 1 día. La reacción se concentró al vacío, dando 2-((1-aminoetilidenaminoxi)carbonil)isonicotinato de (Z)-metilo como un sólido amarillo.

Una solución de 2-((1-aminoetilidenaminoxi)carbonil)isonicotinato de (Z)-metilo en tolueno (1 l) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla obtenida se evaporó y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)isonicotinato de metilo como un sólido blanco.

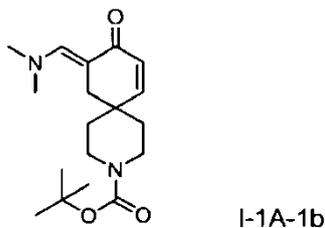
10 Una mezcla de hidróxido de litio (15 g, 0,35 mol), etanol (500 ml) y 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)isonicotinato de metilo (52 g, 0,23 mol) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, después la mezcla se concentró al vacío. Se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de agua se llevó a pH 1,5 con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró al vacío, dando el compuesto del título como un sólido blanco (42 g). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 14,08 (s, 1 H), 9,00- 8,98 (m, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,09-8,07 (m, 1H), 2,46 (s, 3H).

15 Preparación I-1A-1a: 9-oxo-3-azaespiro[ 5,5]undec-7-en-3-carboxilato de terc-butilo



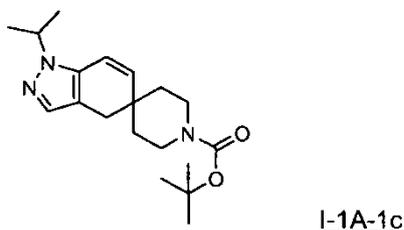
20 A una solución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (375 g) en tetrahidrofurano (18 l) se añadió metilvinilcetona (146 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta -5 °C y, gota a gota, se añadió una solución de hidróxido potásico en etanol (3N, 0,243 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió ciclohexano (10 l) y la solución se lavó con cloruro sódico saturado (3 x 10 l). La capa orgánica se concentró hasta un aceite. Este aceite se disolvió en 2 l de ciclohexano/acetato de etilo a 80:20 y se filtró a través de Celite® para eliminar el material insoluble. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (70:30 de hexano/acetato de etilo), dando el producto como un aceite. El aceite se trituró en hexanos, dando el producto deseado en forma de un sólido blanco (131 g, 28%).

25 Preparación I-1A-1b: 10-((dimetilamino)metileno)-9-oxo-3-azaespiro[ 5,5]undec-7-en-3-carboxilato de (E)-terc-butilo



30 La preparación I-1A-1a (101 g) y tris(dimetilaminometano) (133 ml) se disolvieron en tolueno (800 ml) y se calentaron hasta reflujo durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta un volumen de agitación mínimo y se añadió acetato de etilo (600 ml). Esta mezcla se calentó hasta reflujo y se añadió heptano (1,2 l) durante 20 minutos. La solución caliente se enfrió hasta la temperatura ambiente durante 3 horas. Los sólidos se filtraron a través de una frita de vidrio gruesa y se lavó con heptano (300 ml). El sólido resultante se secó al vacío a 40°C durante 3 horas, dando el producto deseado como un sólido amarillo (107 g). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,48 (s, 1 H), 6,57 (d, J = 9,97 Hz, 1 H), 5,99 (d, J = 10,16 Hz, 1 H), 3,32 - 3,51 (m, 4 H), 3,06 (s, 6 H), 2,72 (s, 2 H), 1,57 - 1,66 (m, 2 H), 1,41 - 1,53 (m, 11 H)..

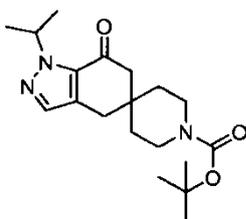
35 Preparación I-1A-1c: 1-isopropil-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



La preparación I-1A-1b (107 g) se suspendió en tolueno (700 ml) y se añadió isopropilhidrazina (44,4 g). La reacción

se agitó a reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (500 ml). La solución de reacción se lavó con ácido cítrico (2 x 300 ml, 10% acuoso) y agua (400 ml). La capa orgánica se concentró al vacío, dando I-1A-1c como un sólido amarillo (109 g). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,25 (s, 1 H) 6,42 (dd,  $J = 10,05, 0,49$  Hz, 1 H) 5,84 (d,  $J = 9,95$  Hz, 1 H) 4,42 - 4,52 (m, 1 H) 3,36 - 3,53 (m, 4 H) 2,62 (s, 2 H) 1,56 - 1,68 (m, 2 H) 1,45 - 1,55 (m, 17 H).

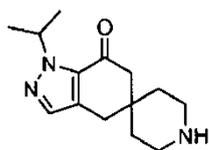
Preparación I-1A-1d: 1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



**I-1A-1d**

A una solución de la Preparación I-1A-1c (109 g) en metanol (1 l) se añadió *N*-bromosuccinimida (61,4 g). La reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con tiosulfato sódico (10 g en 300 ml de agua) y se destiló hasta un volumen final de 500 ml. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió 2-metil-tetrahydrofurano (1 l) y agua (100 ml). Se retiró la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con 2-metil-tetrahydrofurano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con hidróxido sódico acuoso (1N, 250 ml), agua y cloruro sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite naranja. El aceite se disolvió en tetrahydrofurano (500 ml) y se añadió terc-butóxido (76,8 g) en tetrahydrofurano (500 ml). La solución se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1N, 1 l) y la solución se agitó durante 30 minutos. Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (700 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (400 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, dando un residuo. El residuo se secó en un horno de vacío a 40°C durante 16 horas, dando el compuesto del título como una cera naranja (117 g). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,35 (s, 1 H), 5,32- 5,42 (m, 1 H), 3,29 - 3,51 (m, 4 H), 2,73 (s, 2 H), 2,51 (s, 2 H), 1,47 - 1,57 (m, 4 H), 1,42 - 1,46 (m, 15 H); +ESI EM (M+H) = 348,5.

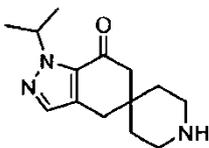
Preparación I-1A-1e: 1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona



**I-1A-1e**

La preparación I-1A-1d (23,5 g) se suspendió en acetato de etilo (260 ml) y metanol (70 ml). La solución de reacción se enfrió hasta <2 °C y cloruro de acetilo (33,6 ml) se añadió, gota a gota, durante 20 minutos. La reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió hasta 0 °C y se filtró el precipitado. El precipitado se lavó con acetato de etilo (200 ml) y se secó en un horno de vacío (40°C 10 mmHg) durante 16 horas, dando el compuesto del título como un sólido amarillo claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 7,43 (s, 1 H), 5,32- 5,42 (m, 1 H), 3,15 - 3,25 (m, 4 H), 2,89 (s, 2 H), 2,64 (s, 2 H), 1,69 - 1,90 (m, 4 H), 1,37 - 1,45 (m, 6 H); +ESI EM (M+H) = 248,4.

Preparación alternativa de 1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona Preparación (I-1A-1e):

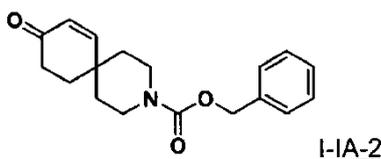


**I-1A-1e**

9-oxo-3-azaespiro[5,5]undec-7-ene-3-carboxilato de terc-butilo (250 g) y tris-(dimetilaminometano) (325 ml) se disolvieron en tolueno (1,9 L) y se calentaron a reflujo durante 4 horas. La mezcla se destiló y se concentró hasta un volumen de agitación mínimo (110°C) y después se añadió tolueno (1,9 l). La reacción se volvió a destilar hasta un

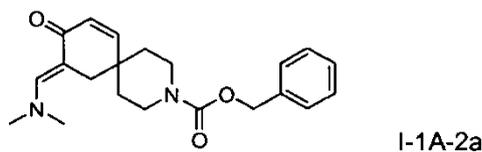
volumen de agitación mínimo y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió tolueno (1,8 l) y clorhidrato de isopropilhidrazina (135 g) y la solución se calentó hasta reflujo durante 5 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se lavó con ácido cítrico (10% acuoso, 2 x 150 ml) y agua (200 ml) y, después, la capa orgánica se destiló hasta un volumen de agitación mínimo. Se añadió metanol (2 l) y se destiló hasta un volumen de agitación mínimo. Esto se repitió con metanol (2 l). La solución se volvió a disolver en metanol (2,5 l) y se añadió N-bromosuccinimida (176 g) en una porción. La solución se agitó a 23 °C durante 2 horas. Se añadió una solución de tiosulfato sódico acuoso (5% en peso, 0,5 l) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró mediante destilación (45 °C, 27,9 MPa) hasta - 0,5 l y después se añadió 2-metil-tetrahidrofurano (2,5 l). Después de agitar durante 15 minutos se descartó la capa acuosa. La capa orgánica se concentró hasta ~ 0,2 l y se añadió tetrahidrofurano (0,5 l). A la mezcla se añadió una solución de *tert*-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (1,9 mmol, solución 1M). La solución se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 1 hora. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente se añadió ácido clorhídrico acuoso (1N, 2,2 l) durante 20 minutos. La mezcla se agitó hasta la temperatura ambiente durante 20 minutos y, después, se dejó separar las capas. La capa acuosa se eliminó y se retroextrajo con acetato de etilo (1,75 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l) y la capa orgánica se concentró mediante destilación (se retiraron 4 l de disolvente). Se añadió acetato de etilo (1,8 l) y la solución se concentró hasta un volumen de agitación mínimo. Se añadió acetato de etilo (3 l) y metanol (0,8 l) y la solución se enfrió hasta 0°C. Gota a gota se añadió cloruro de acetilo (401 ml) durante 20 minutos y la solución se agotó a 0°C durante 4 horas. El precipitado se recogió mediante filtración en nitrógeno. El filtrado se lavó con acetato de etilo (0,5 l) y se secó en un horno de vacío a 40°C, dando la preparación I-1A-1e como un sólido blancuzco (241 g). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,43 (s, 1 H), 5,32- 5,42 (m, 1 H), 3,15 - 3,25 (m, 4 H), 2,89 (s, 2 H), 2,64 (s, 2 H), 1,69 - 1,90 (m, 4 H), 1,37 - 1,45 (m, 6 H); +ESI (M+H) = 248,4.

Preparación I-1A-2: 9-oxo-3-azaespiro[5,5]undec-7-en-3-carboxilato de bencilo



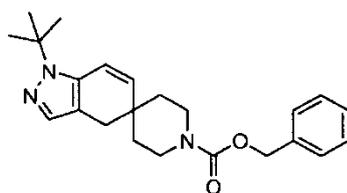
A una solución de benceno (700 ml) de 4-formilpiperidin-2-carboxilato de bencilo (90,0 g, 36 3,9 mmol) agitado en un matraz de 3 bocas de 2 l provisto de una trampa de Dean-Stark se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (6,92 g, 36,4 mmol). La reacción se calentó hasta 70°C, se añadió 3-buten-2-ona (6 1,8 ml, 753 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas recogiendo el agua expulsada en la trampa. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se lavó con 500 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El aceite marrón oscuro resultante se suspendió en 200 ml de diclorometano y se filtró a través de una lámina de sílice (600 ml de sílice), eluyendo con 2 l de heptano, seguido de 3 l de acetato de etilo al 50%/heptano y, después, 3 l de acetato de etilo, recogiendo fracciones de 1 l. Las fracciones que contienen el producto limpio se combinaron y concentraron, dando 68,1 g del compuesto del título como un aceite marrón espeso. Las fracciones que contenían el producto impuro se combinaron y concentraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (10 - 80% de acetato de etilo/heptano, 340 g de gel de sílice), dando 23,6 g adicionales del compuesto del título como un aceite marrón espeso. Se obtuvo un rendimiento 91,7 g, (94,1%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,27 - 7,43 (m, 5 H), 6,79 (d, *J* = 10,3 Hz, 1 H), 5,95 (d, *J* = 10,3 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,56 - 3,71 (m, 2 H), 3,39 - 3,55 (m, 2 H), 2,38 - 2,50 (m, 2 H), 1,96 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 1,70- 1,52 (m, 4 H).

Preparación I-1A-2a: 10-((dimetilamino)metileno)-9-oxo-3-azaespiro[5,5]undec-7-en-3-carboxilato de bencilo



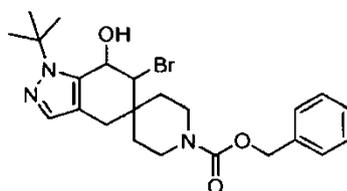
El éster de ácido 9-oxo-3-aza-espiro[ 5,5]undec-7-en-3-carboxílico, Preparación I-1A-2 (15,2 g, 51 mmol), se disolvió en 180 ml de tolueno y se añadió tris(dimetilamino)metano (22,2 g, 27 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante 5 horas y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró al vacío, dando el compuesto del título (18,0 g, 100 %). +APCI EM (M+H) 354,6; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,49 (s, 1 H), 7,28 - 7,40 (m, 5 H), 6,59 (d, *J* = 10,16 Hz, 1 H), 6,01 (d, *J* = 9,97 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,52 - 3,66 (m, 2 H), 3,39 - 3,52 (m, 2 H), 3,07 (s, 6 H), 2,74 (s, 2 H), 1,58 - 1,73 (m, 2 H), 1,41 1,58 (m, 2 H).

Preparación I-1A-2b: 1-*tert*-butil-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de bencilo

**I-1A-2b**

5 La preparación I-1A-2a (59,2 g, 167 mmol) se disolvió en 835 ml de etanol. A la solución de reacción se añadió ácido acético (20 ml, 345 mmol) y terc-butilhidrazina clorhidrato (29,1 g, 234 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró al vacío, dando un aceite naranja que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 20 - 40% de acetato de etilo en heptano como eluyente, dando el compuesto del título como un sólido amarillo claro (50 g, 79%): +ESI EM (M+H) 380,5; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,26 - 7,40 (m, 5 H) 7,17 (s, 1 H) 6,66 (d,  $J = 9,95$  Hz, 1 H) 5,77 (d,  $J = 10,15$  Hz, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 3,38 - 3,64 (m, 4 H) 2,58 (s, 2 H) 1,60 (s, 12 H) 1,50 (s a., 1 H).

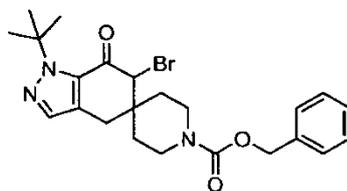
10 Preparación I-1A-2c: 6-bromo-1-terc-butil-7-hidroxi-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de bencilo

**I-1A-2c**

La preparación I-1A-2b (50 g, 132 mmol) se disolvió en 1 l de tetrahidrofurano.

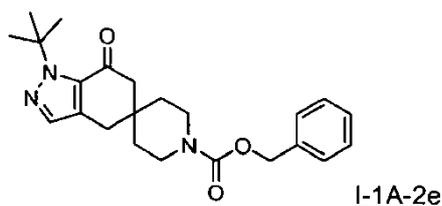
15 A la reacción se añadió N-bromosuccinimida (24,6 g, 138 mmol) y 250 ml de agua. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó 2 veces más con agua y una vez con cloruro sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se concentró al vacío y se cristalizó en éter, dando el compuesto del título como un sólido de color crema (60,7 g, 97%). + ESI EM (M+H) 476,5; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,28 - 7,36 (m, 5 H), 7,27 (s, 1 H), 5,23 (t,  $J = 4,68$  Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,24 (d,  $J = 4,49$  Hz, 1 H), 3,87 (s a, 2 H), 3,12 (s a, 2 H), 2,79 (d,  $J = 16,00$  Hz, 2 H), 2,59 (d,  $J = 15,80$  Hz, 2 H), 1,95 (s a, 1 H), 1,66 (s, 11 H), 1,58 (s a, 1 H).

20 Preparación I-1A-2d: 6-bromo-1-terc-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de bencilo

**I-1A-2d**

25 La preparación I-1A-2c (57,9 g, 122 mmol) se disolvió en 1 l de acetona y después se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. A la solución se añadieron 122 ml de reactivo de Jones (Fillion, E. *Tetrahedron Letters* **2004**, *46*, 1091 - 1094). Se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente donde se agitó durante 45 minutos. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado hasta que no se observó más evolución de gas y el pH alcanzó 7. La mezcla resultante se filtró a través de una lámina de Celite® aclarando con acetato de etilo. Se separaron las capas de filtrado y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua, una vez con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/heptano, dando el compuesto del título (50,4 g, 87%). +ESI EM (M+H) 474,5; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,32 (d,  $J = 9,38$  Hz, 6 H), 5,11 (s, 2 H), 4,24 (s, 1 H), 3,58 - 3,84 (m, 2 H), 3,16 - 3,41 (m, 2 H), 2,67 - 2,91 (m, 2 H), 1,80 (s a, 1 H), 1,61 - 1,76 (m, 11 H), 1,52 - 1,61 (m, 1 H).

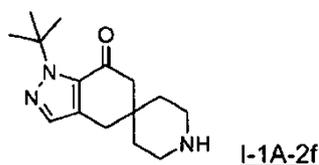
35 Preparación I-1A-2e: 1-terc-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de bencilo



5 La preparación I-1A-2d (50,4 g, 106 mmol) se disolvió en 600 ml de tetrahidrofurano, a lo que se añadió cloruro amónico acuoso saturado (600 ml) y polvo de cinc (20,8 g, 319 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de Celite<sup>®</sup>, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró al vacío, dando una espuma. La espuma se trituroó una vez en acetato de etilo/heptano y una vez en éter, y se filtró, dando el compuesto del título como un sólido blanco (40,4 g, 96%): +ESI EM (M+H) 39 6,5; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,24 - 7,38 (m, 6 H), 5,11 (s, 2 H), 3,36- 3,61 (m, 4 H), 2,74 (s, 2 H), 2,54 (s, 2 H), 1,64 (s, 9 H), 1,51 (s a., 4 H).

Preparación I-1A-2f: 1-terc-butil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (I-1A-2f)

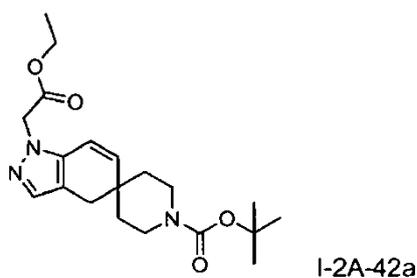
10



15 La preparación I-1A-2e (46,6 g, 118 mmol) se disolvió en 730 ml de etanol y la solución se añadió a 10% de paladio sobre carbono (9,4 g). A esto se añadió 1-metil-1,4-ciclohexadieno (90 ml, 769 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite<sup>®</sup>. El filtrado se concentró al vacío, dando un sólido gris. El sólido se disolvió en 150 ml de acetato de etilo, a esto se añadieron 35 ml de ácido clorhídrico 4M en dioxano. Se formó un precipitado y se recogió mediante filtración, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (34 g, 97%). +ESI EM (M+H) 262,5; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7,34 (s, 1 H) 3,12 - 3,25 (m, 4 H) 2,90 (s, 2 H) 2,66 (s, 2 H) 1,67 - 1,85 (m, 4 H) 1,62 (s, 9 H).

Preparación I-2A-42a: 1-(2-etoxi-2-oxoetil,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo

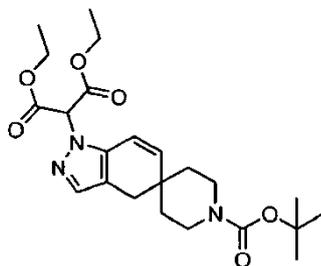
20



25 A una solución de la preparación I-1A-2a (1,25 g, 3,90 mmol) en etanol (30 ml) se añadió etilhidrazinoacetato clorhidrato (0,92 g, 5,95 mmol). Agitar la mezcla a reflujo durante 1 hora. Una parte alícuota indicó que la reacción se había completado mediante RMN de <sup>1</sup>H. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró en alto vacío, dando un aceite marrón. El aceite se trituroó con éter dietílico (50 ml). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró y se secó en alto vacío, dando el compuesto del título (1,50 g, 100%) como un aceite marrón. +APCI EM (M+H) 376,2; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,21 - 1,26 (m, 3 H), 1,43 (s, 9 H), 1,45- 1,52 (m, 2 H), 1,54 - 1,64 (m, 2 H), 2,62 (s, 2 H), 3,33 - 3,49 (m, 4 H), 4,15 - 4,22 (m, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 5,87 (d, J = 9,97 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 9,97 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H).

30

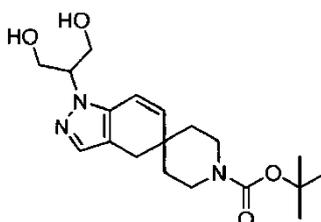
Preparación I-2A-42b: 2-(1'-(terc-butoxicarbonil)espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1 (4H)-il)malonato de dietilo



I-2A-42b

5 La preparación I-2A-42a (1,45 g, 3,86 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (0,148 g, 60% de dispersión en aceite mineral) en carbonato de dietilo (30 ml), gota a gota a 80 °C durante 30 minutos. La reacción se agitó a reflujo durante 1,5 horas. La RMN de <sup>1</sup>H indicó que el material de partida se había consumido y el producto deseado se había formado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió metanol (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió agua (5 ml). La solución se acidificó hasta un pH 3 con ácido clorhídrico acuoso 2N (3 ml), después se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml).  
 10 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se secaron en alto vacío, dando una goma marrón (1,59 g, 92%). El material bruto se trituró con 1:1 De éter dietílico: Heptanos (50 ml). El precipitado se filtró. El filtrado se concentró y se secó en alto vacío, dando el compuesto del título (1,25g, 72%). +APCI EM (M+H) 348,1; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,13 - 1,32 (m, 6 H), 1,40 - 1,46 (m, 9 H), 1,46 - 1,54 (m, 2 H), 1,59 (d, J = 13,68 Hz, 3 H), 2,62 (s, 2 H), 3,31 - 3,51 (m, 4 H), 4,27 (c, J = 7,23 Hz, 4 H), 5,85 (d, J = 9,97 Hz, 1 H), 6,34 (d, J = 9,97 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H).

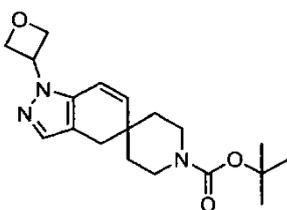
15 Preparación I-2A-42c: 1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



I-2A-42c

20 A hidruro de litio-aluminio (900 mg) en un matraz de fondo redondo de tres bocas y 125 ml provisto con una entrada para nitrógeno y un termómetro se añadió tetrahidrofurano (40 ml). La solución se enfrió hasta -2°C. Gota a gota se añadió la preparación I-2A-42b (1 g) en tetrahidrofurano (5 ml) durante 5 minutos. La temperatura nunca fue superior a -0,2 °C durante la adición. La reacción se agitó a 0°C durante 3 horas, después la reacción se inactivó mediante la adición secuencial de agua (1,0 ml), 15% de hidróxido sódico acuoso (1,0 ml) y agua (3 ml). La temperatura interna nunca fue superior a 3,2 °C durante la adición. Después, la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con éter dietílico (3 x 20 ml).  
 25 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se secaron en alto vacío, dando un vidrio amarillo claro (548 mg, 67%). Este material se sometió a cromatografía en 25 g de sílice eluyendo con 2% a 8% de metanol en diclorometano con 0,1% de hidróxido amónico durante 30 minutos, dando el compuesto del título (133 mg, 16%). +APCI EM (M+H) 364,2; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,45 (s, 9 H), 1,51 (s a, 2 H), 1,60 (s a, 4 H), 2,62 (s, 2 H), 3,32 - 3,53 (m, 4 H), 4,05 (s a, 4 H), 4,26 (t, J = 4,89 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 6,40 (d, J = 9,77 Hz, 1 H), 7,23 - 7,25 (m, 1 H).

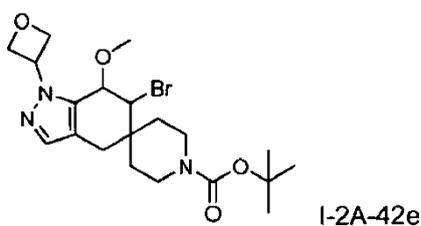
30 Preparación I-2A-42d: 1-(oxetan-3-il)-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



I-2A-42d

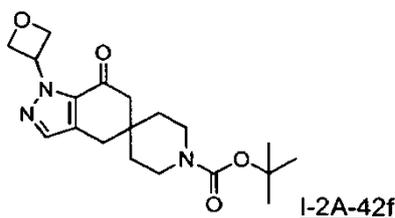
A una solución de la preparación I-2A-42c (150 mg, 0,41 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a  $-6,2^{\circ}\text{C}$  se añadió n-butil-litio 2,5M. La temperatura nunca fue mayor de  $-3,7^{\circ}\text{C}$  durante la adición. La solución se agitó a  $-8^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. A la mezcla de reacción a  $-5^{\circ}\text{C}$  se añadió una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (79 mg) en tetrahidrofurano (2 ml). La temperatura nunca fue mayor de  $-2^{\circ}\text{C}$  durante la adición. La reacción se agitó a  $-5^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora, después la mezcla de reacción se enfrió hasta  $-6^{\circ}\text{C}$  y se añadió n-butil-litio 2,5M en hexanos (0,33 ml, 165  $\mu\text{l}$ ) durante 2 minutos. La temperatura nunca fue superior a  $-3,5^{\circ}\text{C}$  durante la adición. Se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se agitó a una temperatura interna de  $60^{\circ}\text{C}$  durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (20 ml). La solución de reacción se lavó con agua (35 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, se concentraron y se secaron en alto vacío, dando un sólido amarillo. El sólido se purificó mediante cromatografía en 8 g de sílice eluyendo con 25% a 75% de acetato de etilo en heptanos durante 36 minutos, dando el compuesto del título (58 mg, 40%). +ESI EM ( $\text{M}+\text{H}^+$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,45 (s, 9 H), 1,49 (d,  $J = 3,71$  Hz, 1 H), 1,55 (s, 4 H), 1,59 (s, 1 H), 2,61 (s, 2 H), 3,32 - 3,50 (m, 4 H), 5,00 (m,  $J = 7,22$ , 7,22 Hz, 2 H), 5,13 (t,  $J = 6,44$  Hz, 2 H), 5,36 - 5,46 (m, 1 H), 5,88 (d,  $J = 9,95$  Hz, 1 H), 6,43 (d,  $J = 9,95$  Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H).

Preparación I-2A-42e: 6-bromo-7-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



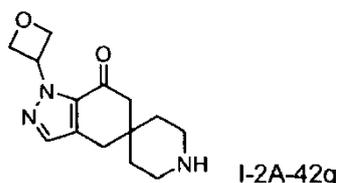
A la preparación I-2A-42d (56 mg, 0,17 mmol) en metanol (1,0 ml) a temperatura ambiente se añadió N-bromosuccinimida (30 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió N-bromosuccinimida (4,5 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de nitrógeno hasta obtener un residuo. Se añadió acetato de etilo (15 ml) y la solución de reacción se lavó con ácido cítrico al 10% (3 ml), hidróxido hidróxido sódico 1N (3 ml) y salmuera (3 ml). La capa orgánica se concentró y se secó en alto vacío, dando el compuesto del título (74 mg, 100%) como un sólido incoloro. +APCI EM ( $\text{M}+\text{H}$ ) 458,2; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1,44 (s, 9 H), 1,69 (s, 4 H), 2,51 (d,  $J = 15,83$  Hz, 1 H), 2,67 (d,  $J = 15,83$  Hz, 1 H), 3,06 - 3,31 (m, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,62 - 3,72 (m, 1 H), 4,39 (s, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,87 - 4,93 (m, 1 H), 4,97 (t,  $J = 6,84$  Hz, 1 H), 4,99 - 5,04 (m, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 5,34 - 5,40 (m, 1 H), 7,43 (s, 1 H).

Preparación I-2A-42f: 1-(oxetan-3-il)-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



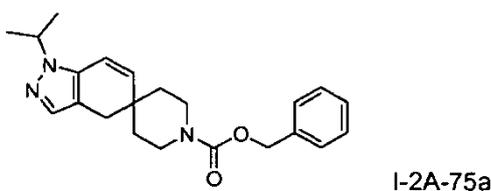
A una solución de la preparación I-2A-42e (72 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) a temperatura ambiente se añadió terc-butóxido potásico 1M en tetrahidrofurano (0,320 ml). La solución incolora se convirtió en amarillo después de la adición. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió cloruro de hidrógeno acuoso 1N (0,475 ml, 3 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El tetrahidrofurano se concentró en una corriente de nitrógeno. La fase acuosa se extrajo después con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), después la capa orgánica se concentró y se secó en alto vacío, dando el compuesto del título como un sólido amarillo claro (54 mg, 96%). -APCI EM ( $\text{M}-\text{H}$ ) 360,2; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 1,38 - 1,45 (m, 9 H), 1,46 - 1,56 (m, 4 H), 2,57 (s, 2 H), 2,82 (s, 2 H), 3,33 - 3,53 (m, 4 H), 4,94 - 5,06 (m, 4 H), 6,08 - 6,21 (m, 1 H), 7,53 (s, 1 H).

Preparación I-2A-42g: 1-(oxetan-3-il)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona



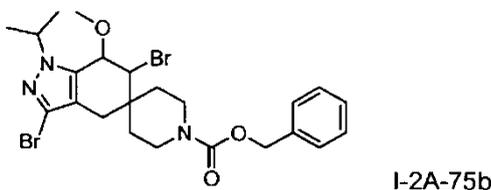
- 5 A una solución de la preparación I-2A-42f (50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0°C se añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta un residuo en una corriente de nitrógeno y se secó en alto vacío durante 20 minutos. El residuo se trituró con éter dietílico (5 ml). El disolvente se decantó y el precipitado resultante se secó en alto vacío, dando el compuesto del título (52 mg, 100) como un sólido amarillo claro. +APCI EM (M+H) 262,2; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD δ ppm 1,65 - 1,86 (m, 4 H), 2,63 (s, 2 H), 2,89 (s, 2 H), 3,14 - 3,27 (m, 4 H), 5,02 (s, 4 H), 6,07 - 6,21 (m, 1 H), 7,53 - 7,60 (m, 1 H).
- 10

Preparación I-2A-75a: 1-isopropil-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de bencilo



- 15 La preparación I-1A-2a (6,38 g, 18 mmol) se disolvió en 90 ml de etanol. A la solución de reacción se añadió ácido acético (2,16 g, 36 mmol) y 1-isopropilhidrazina clorhidrato (2,79 g, 25 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante 2 horas, después la solución de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío, dando un aceite naranja que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 1 2 - 100% de acetato de etilo en heptano como eluyente, dando el compuesto del título como una goma amarilla (6,58 g, 69%): +ESI EM (M+H) 366,5; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,28 - 7,39 (m, 5 H), 7,25 (s, 1 H), 6,42 (d, J = 9,95 Hz, 1 H), 5,84 (d, J = 9,95 Hz, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,41 - 4,54 (m, 1 H), 3,42 - 3,65 (m, 4 H), 2,62 (s, 2 H), 1,58 - 1,70 (m, 2 H), 1,50 - 1,58 (m, 2 H), 1,49 (d, J = 6,83 Hz, 6 H).
- 20

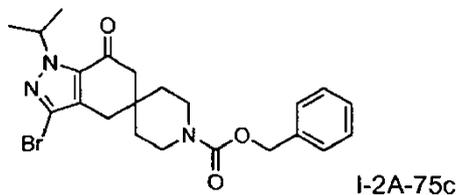
- 25 Preparación I-2A-75b: 3,6-dibromo-1-isopropil-7-metoxi-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de bencilo



- 30 La preparación I-2A-75a (679 mg, 1,86 mmol) se disolvió en 15 ml de metanol y se trató con N-bromosuccinimida (728 mg, 4,09 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El metanol se eliminó a presión reducida. La espuma marrón resultante se suspendió en 50 ml de acetato de etilo y se lavó con hidróxido sódico 0,5M (2 x 50 ml) y 20 ml de tiosulfato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (25 g de sílice, en gradiente de 10-80% de acetato de etilo/heptano), dando 784 mg (76%) del compuesto del título en forma de una espuma blanca:
- 35 +APCI-EM (M+H) = 554,1, 556,2, 558,2; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,26 - 7,42 (m, 5 H), 5,12 (s, 2 H), 4,67 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 4,36 (s, 1 H), 4,27 (m, 1 H), 3,79 (d, J = 11,90 Hz, 1 H), 3,59 - 3,73 (m, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 3,24 - 3,40 (m, 1 H), 3,19 (ddd, J = 1 3,61, 10,00, 3,12 Hz, 1 H), 2,56 (d, J = 16,19 Hz, 1 H), 2,34 (d, J = 16,19 Hz, 1

H), 1,56 - 1,85 (m, 4 H), 1,38 - 1,55 (m, 6 H).

Preparación I-2A-75c: 3-bromo-1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de bencilo



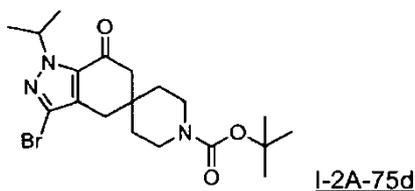
5

La preparación I-2A-75b (784 mg, 1,4 mmol) se disolvió en 15 ml de tetrahidrofurano. Se añadió t-butoxido de potasio (2,82 ml, 2 eq, tetrahidrofurano 1M) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A la reacción se añadieron 25 ml de ácido clorhídrico 2N. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 25 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (50 g de sílice, en gradiente de 8-66% de acetato de etilo/heptano), dando 612 mg del compuesto del título en forma de una espuma blanca: +ESI EM (M+H) = 462,5; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,25 - 7,38 (m, 5 H), 5,24 - 5,42 (m, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,49 - 3,66 (m, 2 H), 3,46 (dd,  $J = 7,41, 4,88$  Hz, 2 H), 2,63 (s, 2 H), 2,52 (s, 2 H), 1,48 - 1,65 (m, 4 H), 1,44 (d,  $J = 6,63$  Hz, 6 H).

10

15

Preparación I-2A-75d: 3-bromo-1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



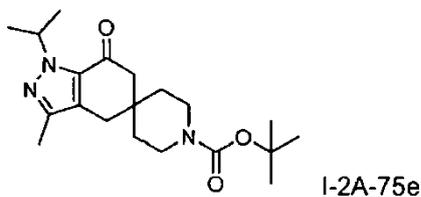
20

La preparación I-2A-75c (612 mg, 1,33 mmol) se disolvió en 10 ml de ácido bromhídrico al 33%/ácido acético y la mezcla se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo rojo-naranja se suspendió en 50 ml de agua y se convirtió en básico con carbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica se concentró hasta 20 ml y se trató con 20 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado y bicarbonato de di-terc-butilo (348 mg). La mezcla bifásica se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (10-70% de acetato de etilo/heptano, 10 g de sílice), dando 364 mg del compuesto del título. +ESI EM (M+H) = 413,5; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5,24 - 5,43 (m, 1 H) 3,41 - 3,56 (m, 2 H) 3,28 - 3,41 (m, 2 H) 2,63 (s, 2 H) 2,51 (s, 2 H) 1,47 - 1,56 (m, 4 H) 1,40 - 1,49 (m, 15 H).

25

30

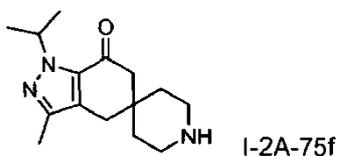
Preparación I-2A-75e: 1-isopropil-3-metil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



35

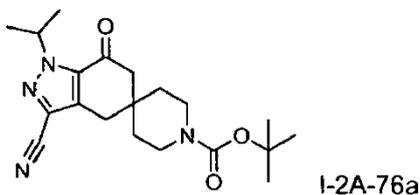
La preparación I-2A-75d (440 mg, 1,03 mmol), paladio tetrakis trifenilfosfina (119 mg, 0,103 mmol), carbonato potásico (146 mg, 1,03 mmol) y agua (94 mg, 5,16 mmol) se combinaron en dimetilformamida (2 ml) y se desgasificaron con nitrógeno durante 2 minutos. El vial de la reacción se selló y se calentó en un reactor de microondas durante 30 minutos a 100 °C. El vial se retiró del reactor de microondas y después se calentó hasta 100°C en un bloque de calentamiento convencional durante 4 días. La reacción se concentró al vacío y después se repartió entre agua (5 ml) y acetato de etilo (5 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se concentró y después se sometió a cromatografía en una columna de 40 g eluyendo con gradiente 20 - 40 % de acetato de etilo en heptano, dando 268 mg (72 %) del compuesto del título. +ESI EM (M+H) = 362,5; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5,20 - 5,53 (m, 1 H), 3,32 - 3,54 (m, 4 H), 2,62 (s, 2 H), 2,50 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,53 (t, J = 5,76 Hz, 4 H), 1,46 (s, 9 H), 1,44 (d, J = 6,64 Hz, 6 H).

Preparación I-2A-75f: 1-isopropil-3-metil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona



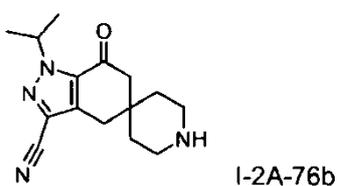
La preparación I-2A-75e (375 mg, 1,04 mmol) se disolvió en 3 ml de éter dietílico y se trató con cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (1 ml). La solución se agitó durante una hora y después se concentró al vacío, proporcionando 300 mg del compuesto del título como una espuma blanca. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 5,10 - 5,35 (m, 1 H), 4,34 (s a, 4 H), 2,70 (s, 2 H), 2,56 (s, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,66 (s a, 4 H), 1,34 (d, J = 6,64 Hz, 6 H).

Preparación I-2A-76a: 3-ciano-1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



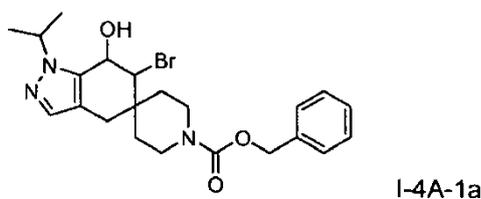
En un tubo de Schlenk lavado con nitrógeno se añadió la preparación I-2A-75d (250 mg, 0,59 mmol), el aducto tris(dibencilidena)paladio (0)-cloroformo (23,8 mg, 0,02 mmol), polvo de cinc (9,6 mg, 0,15 mmol), cianuro de cinc (75,7 mg, 0,65 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (26,1 mg, 0,05 mmol). Se añadió dimetilacetamida anhidra (3,5 ml) y el matraz se aclaró con nitrógeno, después se tapó con una tapa a rosca de Teflon®. La reacción se agitó a 120°C durante 16 horas. La reacción se enfrió y después se filtró a través de una lámina de Celite® lavando con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de 5-30% de acetato de etilo en heptano, dando 204 mg del compuesto del título como un sólido (93 %). +ESI EM (M27) M-Boc+H) 273,5; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 5,44 (m, 1H), 3,44 (m, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,64 (s, 2H), 1,53 (m, 4H), 1,46- 1,43 (m, 15H).

Preparación I-8a-1b: 1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-3'-carbonitrilo



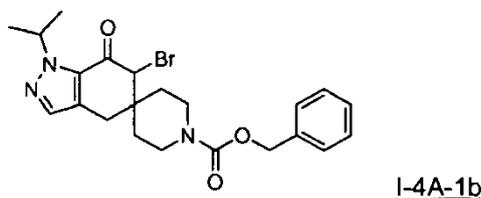
La preparación I-2A-76a (70 mg, 0,19 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml) y ácido trifluoroacético (0,2 ml) y se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se codestiló con tolueno, seguido de acetato de etilo, dando 149 mg (100%) del compuesto del título como un sólido amarillo: +ESI EM (M+H) 273,5.

- 5 Preparación I-4A-1a: 6-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de bencilo



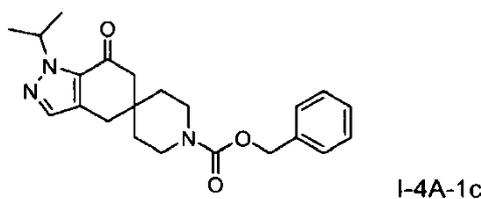
- 10 La preparación I-2A-75a (4,20 g, 11 mmol) se disolvió en 130 ml de tetrahidrofurano. A la reacción se añadió N-bromosuccinimida (2,49 g, 14 mmol) y 30 ml de agua. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo y cloruro sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó, después se lavó un tiempo adicional con cloruro sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, dando el compuesto del título como una espuma blancuzca (5,31 g, 100%): 46 3,8.

- 15 Preparación I-4A-1b: 6-bromo-1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de bencilo



- 20 La preparación I-4A-1a (5,30 g, 11 mmol) se disolvió en 53 ml de acetona y después se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo. A la solución se añadieron 83 ml de reactivo de Jones (Fillion, E. *Tetrahedron Letters* 2004, 46, 1091 - 1094). Se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente donde se agitó durante 45 minutos. La reacción se enfrió hasta 0°C en un baño de hielo y después se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado hasta que no se observó más evolución de gas. La mezcla resultante se filtró a través de una lámina de Celite® lavando con acetato de etilo. Se separaron las capas de filtrado y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron dos veces con agua, una vez con cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título (5,27 g, 100%): +ESI EH (M+H) 460,4.

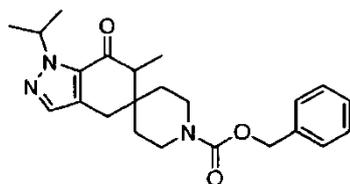
- 30 Preparación I-4A-1c: 6-bromo-1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de bencilo



- 35 La preparación I-4A-1b (5,63 g, 12 mmol) se disolvió en 55 ml de ácido acético, a esto se añadió polvo de cinc (2,40 g, 37 mmol). La reacción se agitó durante 35 minutos a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y

después se repartió entre bicarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, cloruro sódico acuoso saturado, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, dando un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 12 - 100% de acetato de etilo en heptano como eluyente, dando el compuesto del título como un aceite (2,25 g, 48%): +ESI EM (M+H) 382,4; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,28 - 7,40 (m, 6 H), 5,32 - 5,45 (m, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,41 - 3,61 (m, 4 H), 2,76 (s, 2 H), 2,54 (s, 2 H), 1,50 - 1,62 (m, 4 H), 1,47 (d,  $J = 6,63$  Hz, 6 H).

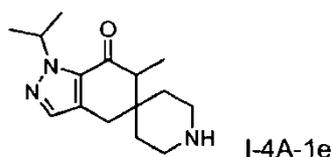
Preparación I-4A-1d: 1-isopropil-6-metil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de bencilo



**I-4A-1d**

La preparación I-4A-1c (397 mg, 1,04 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se enfrió hasta  $-70$  °C. A esto se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1,56 ml, 1,56 mmol) como una solución 1,0M en tetrahidrofurano durante un periodo de diez minutos. La solución amarilla resultante se agitó durante treinta minutos a  $-70$ °C. A la reacción se añadió 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1,6 ml) y la agitación se continuó a  $-70$ °C durante diez minutos. A la reacción se añadió yodometano (746 mg, 5,2 mmol). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, a la que se agitó durante 18 horas. A la reacción se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (2 ml), después la mezcla se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (150 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron, dando un aceite transparente. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 10 - 40% de acetato de etilo en heptano como eluyente, dando el compuesto del título como un sólido blanco (351 mg, 85%): +ESI EM (M+H) 396,2; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 7,44 (s, 1 H), 7,35 (s, 5 H), 5,17 - 5,34 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 3,52 - 3,72 (m, 4 H), 2,79 (s, 2 H), 2,42 - 2,48 (m, 1 H), 1,38- 1,49 (m, 4 H), 1,35 (t,  $J = 6,74$  Hz, 6 H), 1,04 (d,  $J = 7,04$  Hz, 3 H).

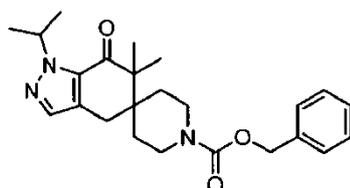
Preparación I-4A-1e: 1-isopropil-6-metil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona



**I-4A-1e**

El compuesto del título se preparó a partir de la preparación I-4A-1d de un modo análogo a la preparación I-1A-2f.

Preparación I-6A-1a: 1-isopropil-6,6-dimetil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de bencilo

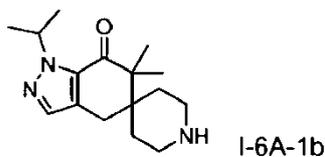


**I-6A-1a**

Una solución de la preparación I-4A-1d (84 mg, 0,21 mmol) en 1 ml de tetrahidrofurano se enfrió hasta  $-70$  °C y después se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio (0,318 ml, 0,318 mmol) como una solución 1,0M en tetrahidrofurano durante diez minutos. Después, a la reacción se añadió 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona ( 0,2 ml). La agitación continuó durante diez minutos a  $-70$ °C, después a la reacción se añadió yodometano (152 mg, 1,06 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, a la que se mantuvo

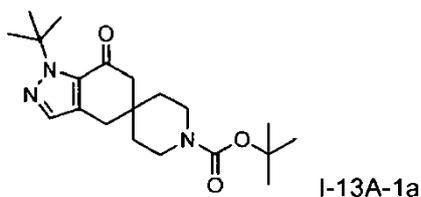
durante cuatro horas. A la reacción se añadió cloruro amónico acuoso saturado (1 ml), después la mezcla se repartió entre agua (2 ml) y acetato de etilo (10 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron, dando un aceite amarillo transparente. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 10 - 40% de acetato de etilo en heptano como eluyente, dando el compuesto del título como un sólido transparente (58 mg, 67%): +ESI EM (M+H) 410,3; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,28 - 7,44 (m, 5 H), 7,27 (s, 1 H), 5,40 (m, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,85 - 4,24 (m, 2 H), 2,86 - 3,11 (m, 2 H), 1,58 - 1,79 (m, 2 H), 1,56 (s, 2 H), 1,46 (d,  $J = 6,64$  Hz, 6 H), 1,19 - 1,40 (m, 2 H), 1,15 (s, 6 H).

Preparación I-6A-1b: 1-isopropil-6,6-dimetil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona



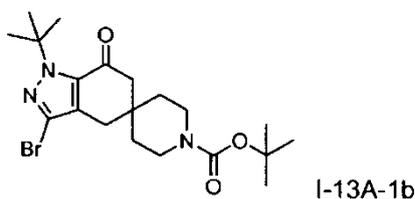
La preparación I-6A-1b se preparó a partir de la preparación I-6A-1a de un modo análogo a la preparación I-1A-2f.

Preparación I-13A-1a: 1-terc-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



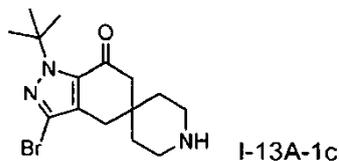
La sal clorhidrato de la preparación I-1A-2f (1040 mg, 3,492 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (800 mg, 3,67 mmol) y trietilamina (730 mg, 7,2 mmol) se combinaron en diclorometano (30 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la reacción se añadió diclorometano (20 ml). La solución de reacción se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1N (5 ml), agua (5 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró, dando I-13A-1a (1262 mg, 100 %): -APCI EM (M-H) 360,3; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,30 (s, 1 H), 3,29 - 3,56 (m, 4 H), 2,77 (s, 2 H), 2,56 (s, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 1,48 - 1,56 (m, 4 H), 1,46 (s, 9 H).

Preparación I-13A-1b: 3-bromo-1-terc-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-carboxilato de terc-butilo



La preparación I-13A-1a (1090 mg, 3,015 mmol) y acetato sódico (1050 mg, 12,80 mmol) se combinaron en etanol (40 ml) y agua (10 ml). A esta solución se añadió bromo (1.870 mg, 11,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la reacción se añadió etanol (40 ml). La reacción se agitó durante 16 horas más. La solución de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (75 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con tiosulfato sódico acuoso saturado (25 ml cada vez) y cloruro sódico acuoso saturado (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró hasta un volumen final de 20 ml, dando un precipitado. La mezcla se filtró y los sólidos se recogieron, dando el compuesto del título como un sólido (679 mg, 51 %). +APCI EM (M+H-Boc) 342,1; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3,28 - 3,60 (m, 4 H), 2,66 (s, 2 H), 2,56 (s, 2 H), 1,65 (s, 9 H), 1,48 - 1,55 (m, 4 H), 1,46 (s, 9 H).

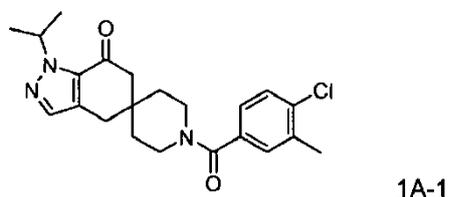
Preparación I-13A-1c: 3-bromo-1-terc-butil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona



5 La preparación I-13A-1b (670 mg, 1,52 mmol) y cloruro de hidrógeno 4M en dioxanos (8 ml) se combinaron y se agitaron durante 2,5 horas. A la reacción se añadió éter dietílico (20 ml). Se formó un precipitado que se filtró y los sólidos se recogieron, dando I-13A-1c (573 mg, 97%): +APCI EM (M+H) 342. 1; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm 3,24 (t,  $J = 5,96$  Hz, 4 H), 2,80 (s, 2 H), 2,74 (s, 2 H), 1,71 - 1,92 (m, 4 H), 1,65 (s, 9 H).

### Ejemplo 1

Preparación de 1-isopropil-1'-(4-cloro-3-metilbenzoil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]7(1H)-ona (1A-1):



10 El ácido 4-cloro-3-metilbenzoico (253 mg, 1,48 mmol) se suspendió en cloruro de tionilo (3.000 mg, 30 mmol) y se calentó hasta reflujo durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío en presencia de diclorometano, dando un residuo. El residuo se disolvió en 1 ml de diclorometano y se añadió a una solución de diisopropiletilamina (890 mg, 6,9 mmol) y la preparación I-1A-1e (204 mg, 0,83 mmol) en 8 ml de diclorometano. La reacción se agitó durante 10 minutos. La reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó y después se lavó con cloruro sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, dando un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 15 - 100% de acetato de etilo en heptano como eluyente, dando el compuesto del título como una espuma blanca (153 mg, 46%): +ESI EM (M+H) 400,2; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,32 - 7,40 (m, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,11 - 7,17 (m, 1 H), 5,31 - 5,45 (m, 1 H), 3,74 (s a, 2 H), 3,42 (s a, 2 H), 2,80 (s, 2 H), 2,59 (s, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 1,49 - 1,84 (m, 4 H), 1,46 (d,  $J = 6,63$  Hz, 6 H).

25 Los compuestos enumerados en la Tabla 1 siguiente se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del Ejemplo 1, compuesto 1A-1, usando los materiales de partida adecuados que están disponibles comercialmente, se prepararon usando preparaciones bien conocidas para los expertos en la técnica o se prepararon de un modo análogo a las vías descritas anteriormente para otros intermedios.

Tabla 1

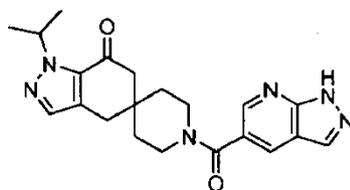
Ej.	R <sup>1</sup>	Datos analíticos
1A-2	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	+ESI EM (M+H) 414,1; RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 7,35 (d, $J = 8,19$ Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,28 (d, $J = 2,15$ Hz, 1 H) 7,14 (dd, $J = 7,80, 1,95$ Hz, 1 H) 3,19 - 4,01 (m, 4 H) 2,82 (s, 2 H) 2,61 (s, 2 H) 2,39 (s, 3 H) 1,66 (s, 9 H) 1,58 (s, 4 H).
1A-3	Ciclobutilo	+ESI EM (M+H) 412,4; ; RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ppm 7,39 (s, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,12 (dd, $J = 8,01, 1,76$ Hz, 1 H) 5,58 (quin, $J = 8,35$ Hz, 1 H) 3,72 (s a, 2 H) 3,38 (s a, 2 H) 2,77 (s, 2 H) 2,56 - 2,68 (m, 2 H) 2,55 (s, 2 H) 2,38 - 2,46 (m, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 1,74 - 1,93 (m, 2 H) 1,40 - 1,72 (m, 4 H)

(continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	Datos analíticos
1A-4	bencilo	+ESI EM (M+H) 448,4; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,39 (s, 1 H) 7,31 - 7,36 (m, 2 H) 7,21 - 7,29 (m, 5 H) 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 5,65 (s, 2 H) 3,52 - 3,89 (m, 2 H) 3,15 - 3,52 (m, 2 H) 2,78 (s, 2 H) 2,55 (s, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 1,41 1,75 (m, 4 H)
1A -5		+ESI EM (M+H) 428,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,38 (s, 1 H) 7,34 (d, J = 8,00 Hz, 1 H) 7,25- 7,27 (m, 1 H) 7,10 - 7,14 (m, 1 H) 5,73 - 5,82 (m, 1 H) 4,04 - 4,19 (m, 2 H) 3,89 - 3,99 (m, 2 H) 3,72 (br. s., 2 H) 3,39 (s a, 2 H) 2,79 (s, 2 H) 2,58 (s, 2 H) 2,38 - 2,47 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 1,58 (s, 4 H)

**Ejemplo 2**

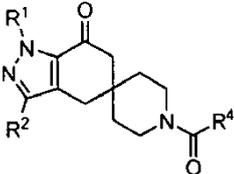
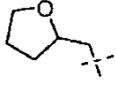
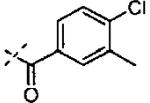
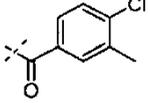
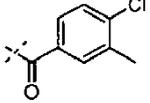
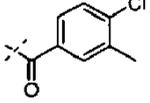
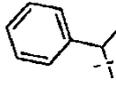
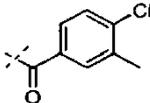
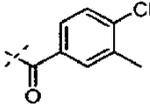
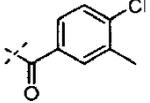
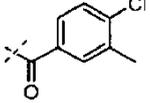
5 Preparación de 1-isopropil-1'-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (2A-1):

**2A-1**

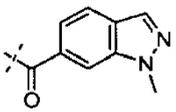
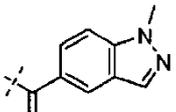
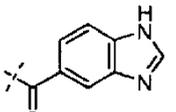
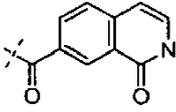
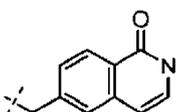
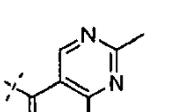
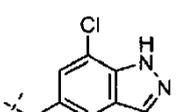
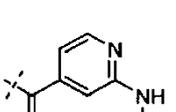
10 La sal clorhidrato de la preparación I-1A-1e (80 mg, 0,28 mmol), ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico (46 mg, 0,28 mmol), hexafluorofosfato de O-(azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (107 mg, 0,28 mmol) y trietilamina (115 mg, 1,13 mmol) se combinaron en 3 ml de acetato de etilo y 10 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado. La reacción se repartió entre 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se separó y después se concentró, dando un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 50 - 100% de acetato de etilo en heptano como eluyente, dando el compuesto del título como un sólido (48 mg, 44%): +APCI EM (M+H) 393,2; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 11,08 (s a, 1 H), 8,67 (d, J = 1,95 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 5,32 - 5,46 (m, 1 H), 3,24 - 4,13 (m, 4 H), 2,84 (s, 2 H), 2,63 (s, 2 H), 1,66 (br. s., 4 H), 1,47 (d, J = 6,63 Hz, 6 H).

20 Los compuestos enumerados en la Tabla 2 siguiente se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del compuesto 2A-1, usando los materiales de partida adecuados que están disponibles comercialmente, se prepararon usando preparaciones bien conocidas para los expertos en la técnica o se prepararon de un modo análogo a las vías descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados más adelante se aislaron inicialmente como la base libre y se convirtieron en su correspondiente sal clorhidrato para su análisis.

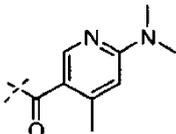
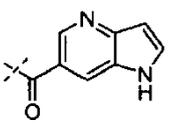
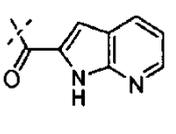
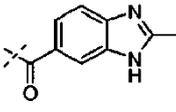
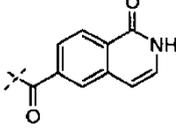
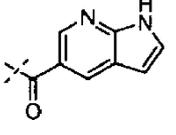
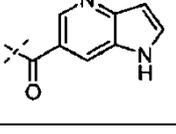
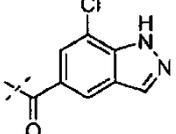
Tabla 2

				
Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
2A-2		H		+APCI EM (M+H) 442,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7,42 - 7,49 (m, 2 H) 7,37 (d, <i>J</i> = 1,76 Hz, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 4,51 (dd, <i>J</i> = 1 3,27, 7,22 Hz, 1 H) 4,32 (dd, <i>J</i> = 1 3,36, 5,37 Hz, 1 H) 4,07 - 4,17 (m, 1 H) 3,62 - 3,75 (m, 2 H) 3,53 - 3,62 (m, 2 H) 3,24 - 3,33 (m, 2 H) 2,80 (s, 2 H) 2,60 (s, 2 H) 2,34 (s, 3H) 1,68- 1,91 (m, 3 H) 1,37 - 1,66 (m, 5 H).
2A-3	CH(CH <sub>3</sub> ) CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H		+ESI EM (M+H) 430,1; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ ppm 7,41 - 7,51 (m, 2 H) 7,37 (d, <i>J</i> = 2,15 Hz, 1 H) 7,21 (dd, <i>J</i> = 7,90, 1,85 Hz, 1 H) 4,51 (dd, <i>J</i> = 1 3,27, 7,22 Hz, 1 H) 4,32 (dd, <i>J</i> = 1 3,46, 5,27 Hz, 1 H) 4,09- 4,17 (m, 1H) 3,62- 3,74 (m, 2 H) 3,44 - 3,61 (m, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 2,80 (s, 2 H) 2,59 (s, 2 H) 2,34 (s, 3 H) 1,67- 1,90 (m, 2H) 1,37- 1,65 (m, 5 H)
2A-4	CH <sub>3</sub>	H		+ESI (EM) 372,1; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,43 (d, <i>J</i> = 8,19 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,34 (d, <i>J</i> = 1,56 Hz, 1 H) 7,22 (d, <i>J</i> = 1,56 Hz, 1 H) 4,07 (s, 3 H) 3,56 - 3,95 (m, 2 H) 3,35 - 3,55 (m, 2 H) 2,87 (s, 2 H) 2,63 (d, <i>J</i> = 1,95 Hz, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 1,41 - 1,83 (m, 4 H)
2A-5	CH <sub>2</sub> CH(C H <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 414,4; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,30 - 7,43 (m, 2 H) 7,28 (s, 1 H) 7,14 (dd, <i>J</i> = 8,11, 2,05 Hz, 1 H) 4,31 (d, <i>J</i> = 7,43 Hz, 2 H) 3,16 - 3,99 (m, 4 H) 2,81 (s, 2 H) 2,58 (s, 2 H) 2,39 (s, 3 H) 2,07 - 2,28 (m, 1 H) 1,66 (s, 4 H) 0,87 (d, <i>J</i> = 6,84 Hz, 6 H)
2A-6		H		+ESI EM 462,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,40 (s, 1 H) 7,14 - 7,36 (m, 7 H) 7,10 (dd, <i>J</i> = 8,11, 1,86 Hz, 1 H) 6,42 (q, <i>J</i> = 7,04 Hz, 1 H) 3,10 - 3,97 (m, 4 H) 2,64- 2,88 (m, 2 H) 2,42 - 2,63 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 1,86 (d, <i>J</i> = 7,04 Hz, 3 H) 1,61 (s, 4 H)
2A-7	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H		+ESI (EM) 386,5
2A-8	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H		+APCI EM (M+H) 46,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,40 (s, 1 H) 7,36 (d, <i>J</i> = 8,19 Hz, 1 H) 7,28 (d, <i>J</i> = 1,76 Hz, 1 H) 7,14 (dd, <i>J</i> = 8,00, 1,76 Hz, 1 H) 4,69 (t, <i>J</i> = 5,56 Hz, 2 H) 3,75 (t, <i>J</i> = 5,56 Hz, 4 H) 3,33 - 3,54 (m, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 2,81 (s, 2 H) 2,59 (s, 2 H) 2,39 (s, 3 H) 1,62 (s, 4 H)
2A-9	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H		+APCI EM (M+H) 400,2; ; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7,39 - 7,49 (m, 2 H) 7,33 - 7,36 (m, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 1 H) 4,43 (t, <i>J</i> = 7,02 Hz, 2 H) 3,76 - 3,95 (m, 1 H) 3,60 - 3,76 (m, 1 H) 3,36 - 3,54 (m, 2 H) 2,89 (s, 2 H) 2,64 (d, <i>J</i> = 1,95Hz, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 1,79 (sxt, <i>J</i> = 7,26 Hz, 2 H) 1,47 - 1,73 (m, 4 H) 0,85 (t, <i>J</i> = 7,41 Hz, 3 H)

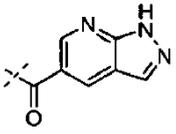
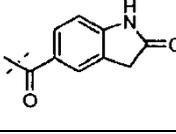
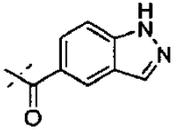
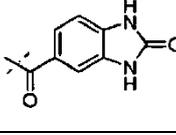
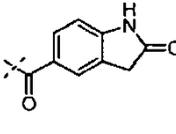
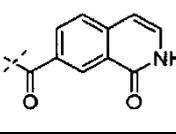
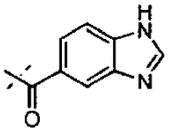
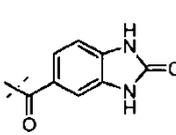
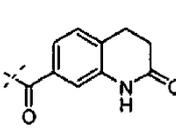
(continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
2A-10	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 406,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,98 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 7,71 (d, J = 7,82 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 5,30- 5,39 (m, 1 H) 4,07 (s, 3 H) 3,80 (s a, 2 H) 3,42 (s a, 2 H) 2,79 (s, 2 H) 2,58 (s, 2 H) 1,69 (s a, 2 H) 1,54 (s a, 2 H) 1,43 (d, J = 6,64 Hz, 6 H).
2A-11	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 406,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,00 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,32 - 7,47 (m, 3 H) 5,30- 5,41 (m, 1 H) 4,07 (s, 3 H) 3,61 (br. s., 4 H) 2,79 (s, 2 H) 2,58 (s, 2 H) 1,61 (s a, 2 H) 1,53 (s a, 2 H) 1,43 (d, J = 6,84 Hz, 6 H)
2A-12	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 392,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,99 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,58 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,29 (dd, J = 8,19, 1,37 Hz, 1 H) 5,38 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 3,35 - 3,97 (m, 4 H) 2,82 (d, J = 1,95 Hz, 2 H) 2,61 (s, 2 H) 1,50 - 1,82 (m, 4 H) 1,46 (d, J = 6,63 Hz, 6 H)
2A-13	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM 419,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 9,59 (s a, 1 H) 8,41 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J = 8,19, 1,76 Hz, 1 H) 7,61 (d, J = 8,00 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,15 (dd, J = 7,12, 5,76 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 7,41 Hz, 1 H) 5,38 (cd, J = 6,63, 6,44 Hz, 1 H) 3,64 - 4,02 (m, 2 H) 3,34 - 3,64 (m, 2 H) 2,82 (s, 2 H) 2,61 (s, 2 H) 1,52 - 1,91 (m, 4 H) 1,46 (d, J = 6,44 Hz, 6 H)
2A-14	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM 419,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,44 (d, J = 8,19 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 1,37 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J = 8,19, 1,56 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,18 (ddd, J = 7,07, 1,90, 1,17 Hz, 1 H) 6,58 (d, J = 7,22 Hz, 1 H) 5,38 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 3,66 - 3,96 (m, 2 H) 3,40 (s a, 2 H) 2,82 (s, 2 H) 2,61 (s, 2 H) 1,72 (s a, 2 H) 1,51- 1,61 (m, 2 H) 1,45 (s, 6 H)
2A-15	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM 380,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,05 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 5,24 - 5,58 (m, 1 H) 3,37 - 3,96 (m, 4 H) 2,87 (s, 2 H) 2,63 (s, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 1,63 (br. s., 4 H) 1,42 (d, J = 6,64 Hz, 6 H).
2A-16	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 42 6,4; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 10,57 (s a, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 7,72 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 5,30 - 5,42 (m, 1 H) 3,59 (s a, 4 H) 2,80 (s, 2 H) 2,59 (s, 2 H) 1,62 (s a, 4 H) 1,44 (d, J = 6,63 Hz, 6 H)
2A-17	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 382,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,20 (dd, J = 2,34, 0,59 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 8,58, 2,34 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H), 6,39 (dd, J = 8,68, 0,68 Hz, 1H) 5,31 - 5,47 (m, 1 H), 4,83 (q, J = 5,14 Hz, 1 H), 3,51- 3,69 (m, 4 H), 2,96 (d, J = 5,27 Hz, 3 H), 2,80 (s, 2 H) 2,59 (s, 2 H), 1,53 - 1,75 (m, 4 H)

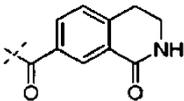
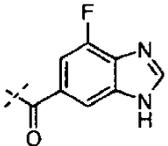
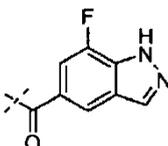
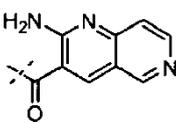
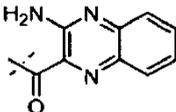
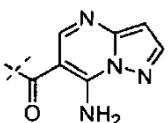
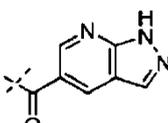
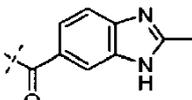
(continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
2A-18	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 410,5; RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,94 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 6,30 (s, 1 H) 5,30 - 5,40 (m, 1 H) 3,26 - 3,83 (br. m, 4 H) 3,06 (s, 6 H) 2,77 (s, 2 H) 2,55 (s, 2 H) 2,23 (s, 3 H) 1,56 (br. s., 4 H) 1,37 - 1,47 (m, 6 H)
2A-19	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+APCI EM (M+H) 392,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,76 (s a, 1 H), 8,43 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,86 (t, J = 2,93 Hz, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 6,65 (ddd, J = 2,98, 1,90, 0,78 Hz, 1 H) 5,27 (quin, J = 6,58 Hz, 1 H) 3,26 - 3,86 (m, 4 H) 2,82 (s, 2 H) 2,63 (s, 2 H) 1,41 - 1,66 (m, 4 H)
2A-20	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 392,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1 2,05 (s, 1 H) 8,30 (dd, J = 4,69, 1,56 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J = 7,82, 1,56 Hz, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 7,03 - 7,16 (m, 1 H) 6,71 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 5,28 (quin, J = 6,64 Hz, 1 H) 3,57 - 3,82 (m, 4 H) 2,83 (s, 2 H) 2,64 (s, 2 H) 1,52 - 1,61 (m, 4 H) 1,37 (d, J = 6,64 Hz, 6 H)
2A-21	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI EM (M+H) 420,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7,56 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,27 (dd, J = 8,21, 1,56 Hz, 1 H) 3,88 (s a, 1 H) 3,71 (s a, 1 H) 3,45 - 3,58 (m, 2 H) 2,90 (s, 2 H) 2,66 (s, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 1,65 - 1,81 (m, 2 H) 1,63 (s, 9 H) 1,51- 1,60 (m, 2 H)
2A-22	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI EM 433,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 11,53 (s a, 1 H) 8,39 (d, J = 8,21 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 7,34 - 7,48 (m, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,11- 7,22 (m, 1 H) 6,52 (d, J = 7,23 Hz, 1 H) 3,58 - 3,98 (m, 2 H) 3,19 - 3,53 (m, 2 H) 2,79 (s, 2 H) 2,59 (s, 2 H) 1,63 - 1,79 (m, 2 H) 1,61 (s, 9 H) 1,39- 1,55 (m, 2 H)
2A-23	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI (EM) 406,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 10,95 (s a, 1 H) 8,44 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 7,38 - 7,50 (m, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 6,55 (dd, J = 3,52, 1,95 Hz, 1 H) 3,22 - 4,13 (m, 4 H) 2,83 (s, 2 H) 2,63 (s, 2 H) 1,65 (s, 13 H)
2A-24	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI (EM) 406,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 10,05 (s a, 1 H) 8,49 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,68 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 7,49 (t, J = 3,02 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 6,70 (ddd, J = 3,07, 2,00, 0,78 Hz, 1 H) 3,29 - 4,03 (m, 4 H) 2,83 (s, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 1,66 (s, 13 H)
2A-25	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+APCI (M+H) 440,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,16 (s, 1 H) 7,74 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 3,64 (s a, 4 H) 2,84 (s, 2 H) 2,64 (s, 2 H) 1,67 (s a, 13 H)

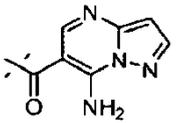
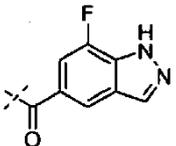
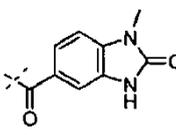
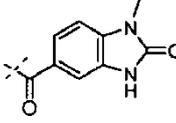
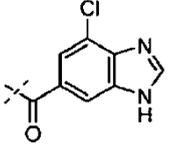
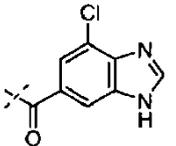
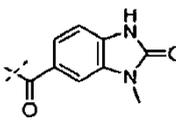
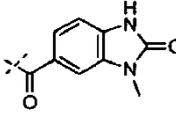
(continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
2A-26	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+APCI (M+H) 392,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 1,40 (d, J = 6,63 Hz, 6 H), 1,53 - 1,74(m,4H), 2,64(s,2H), 2,88 (s, 2 H), 3,48 - 3,91 (m, 4 H), 5,32 - 5,41 (m, 1 H), 6,56 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 3,51 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 1,95 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 1,76 Hz, 1 H).
2A-27	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+APCI (M+H) 407,2; ; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,43 (d, J = 6,64 Hz, 6 H), 2,57 (s, 2 H), 2,78 (s, 2 H), 3,47 (d, J = 5,28 Hz, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 5,31 - 5,40 (m, 1 H), 6,84 (d, J = 8,01 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,40 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H)
2A-28	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+APCI (M+H) 406,3; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,54 - 1,59 (m, 4 H), 1,61 - 1,66 (m, 9 H), 2,61 (s, 2 H), 2,81 (s, 2 H), 3,46 (m, 4 H), 7,29 (s, 1 H), 7,43 (dt, J = 8,60, 1,37 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,08 - 8,12 (m, 1 H)
2A-29	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI (M+H) 422,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,58 (s, 4 H), 1,63 (s, 9 H), 2,60 (s, 2 H), 2,80 (s, 2 H), 3,30 - 3,92 (m, 4 H), 6,98 (d, J = 7,82 Hz, 1 H), 7,06 (dt, J = 8,01, 1,37 Hz, 1 H), 7,08 - 7,12 (m, 1 H), 7,29 (s, 1 H)
2A-30	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI EM (M+H) 421,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,96 (s a, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,31(d, J = , 0,87 Hz, 1 H) 7,28 (dd, J = 8,00, 1,78 Hz, 1 H) 6,92 (d, J = 8,00 Hz, 1 H) 3,55 (s, 2 H) 3,29 (m(5), J = 1,67Hz, 2 H) 2,98 (d., J = 0,78 Hz, 1 H) 2,88 (s, 2 H) 2,85 (d., J = 0,78 Hz, 1 H), 2,64 (s, 2 H), 1,64 (s, 9 H), 1,56 (m a, 2 H)
2A-31	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI EM (M+H) 433,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,33 (s, 1 H) 7,75 (s, 2 H) 7,34 (s, 1 H) 7,24 (d, J = 7,23 Hz, 1 H) 6,71 (d, J = 7,04 Hz, 1 H) 3,90 (s a, 1 H) 3,83 - 3,95 (m, 1 H) 3,70 (s a, 1 H) 3,49 (s a, 2 H) 2,91 (s, 2 H) 2,67 (s a, 2 H) 1,66 - 1,72 (m, 2 H) 1,63 (s, 9 H) 1,53 - 1,60 (m, 2 H)
2A-32	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI (M+H) 406,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1,62 (s a, 13 H), 2,59 (s a, 2 H), 2,80 (s a, 2 H), 3,30 - 3,95 (m, 4 H), 7,19 (d, J = 8,00 Hz, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 7,61 Hz, 1 H), 7,59 (s a, 1 H), 7,85 (s, 1 H)
2A-33	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 408,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,77 (s, 1 H) 10,70 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 6,86 - 7,02 (m, 3 H) 5,27 (quin, J = 6,60 Hz, 1 H) 3,45 (s a, 4 H) 3,07 - 3,14 (m, 1 H) 2,79 (s, 2 H) 2,60 (s, 2 H) 1,48 (s a, 4 H) 1,35 (d, J = 6,64 Hz, 6 H).
2A-34	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI EM (M+H) 435,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,15 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,20 (d, J = 7,62 Hz, 1 H) 6,91 (dd, J = 7,62, 1,56 Hz, 1 H) 6,85 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 3,69 (br. s., 1 H) 3,48 (s a, 1 H) 3,05 - 3,17 (m, 1 H) 2,89 (t, J = 7,62 Hz, 2 H) 2,82 (s, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 2,45 (dd, J = 8,70, 6,55 Hz, 2 H) 1,57 (s, 9 H) 1,46 (s a, 4 H); ESI+ EM (M+H) 435,5.

(continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
2A-35	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		<sup>1</sup> H +ESI EM (M+H) 421,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,15 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,20 (d, J = 7,61 Hz, 1 H) 6,91 (dd, J = 7,51, 1,66 Hz, 1 H) 6,85 (d, J = 1,56 Hz, 1 H) 5,27 (quin, J = 6,58 Hz, 1 H) 3,65 (s a, 1 H) 3,53 (s a, 1 H) 2,89 (t, J = 7,61 Hz, 2 H) 2,79 (s a, 2 H) 2,60 (s, 2 H) 2,45 (dd, J = 8,78, 6,44 Hz, 3 H) 1,48 (s a, 4 H) 1,36 (d, J = 6,63 Hz, 6 H)
2A-36	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 410,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,94 (s, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 1 H) 7,00 (d, J = 1 0,36 Hz, 1 H) 5,38 (quin, J = 6,64 Hz, 1 H) 3,26- 4,02 (m, 4 H) 2,83 (s, 2 H) 2,61 (s,2H) 1,70 (s a, 4H) 1,46 (d, J = 6,45 Hz, 6 H).
2A-37	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI (M = 1) 410,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 9,18 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 6,24 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 7,69 (d, J = 6,44 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 5,37 (dt, J = 1 3,27, 6,63 Hz, 1 H) 3,54 - 3,88 (m, 2 H) 3,17 (cd, J = 7,28, 3,90 Hz, 2 H) 2,86 (s, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 1,57 - 1,83 (m, 4 H)
2A-38	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 419,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 9,18 (s, 1 H) 8,56 (d, J = 6,24 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 7,69 (d, J = 6,44 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 5,37 (m, 6,63 Hz, 1 H) 3,54- 3,88 (m, 2 H) 3,17 (cd, J = 7,28, 3,90 Hz, 2 H) 2,86 (s, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 1,57 - 1,83 (m, 4 H)
2A-39	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI EM (M+H) 433,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,80 - 7,88 (m, 1 H) 7,59 - 7,71 (m, 2 H) 7,40 - 7,49 (m, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 5,78 (br. s., 2 H) 3,87 - 3,98 (m, 1 H), 3,76 - 3,86 (m, 1 H) 3,60 - 3,75 (m, 2 H) 2,87 (s, 2 H), 2,66 (s, 2 H) 1,68 - 1,79 (m, 4 H)
2A-40	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 408,0; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,15 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 6,45 (s, 1 H) 5,26 - 5,45 (m, 1 H) 3,58- 3,77 (m, 4 H) 2,88 (s, 2 H) 2,65 (s, 2 H) 1,61 - 1,67 (m, 4 H) 1,42 (d, J = 6,64 Hz, 6 H)
2A-41	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		ESI+ EM (M+H) 407,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13,84 (s, 1 H) 8,55 (d, J = 1,95 Hz, 1 H) 8,30 (d, J = 1,37 Hz, 1 H) 8,21 (d, J = 1,17 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 3,75 (s a, 1 H) 3,44 (s a, 4 H) 3,05- 3,17 (m, 3 H) 2,84 (s, 2 H) 2,66 (s, 2 H) 1,57 (s, 9 H) 1,50 (s a, 4 H)
2A-42		H		+ESI EM (M+H) 420,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 1,54 (s a, 4 H), 2,56 (s, 3 H), 2,62 (s, 2 H), 2,89 (s, 2 H), 3,38 - 3,90 (m, 4 H), 4,95 - 5,04 (m, 4 H), 6,10- 6,18 (m, 1 H), 7,24 (dd, J = 8,29, 1,46 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,19 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H)

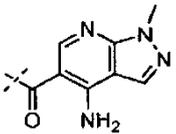
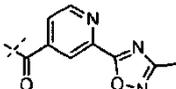
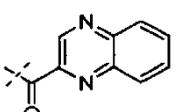
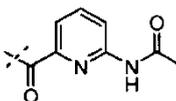
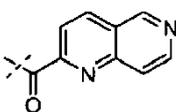
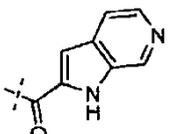
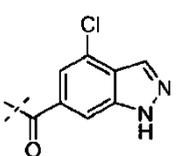
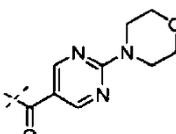
(continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
2A-43	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		ESI+EM (M+H) 422,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,15 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,85 (s, 2 H) 7,40 (s, 1 H) 6,46 (d, J = 2,35 Hz, 1 H) 3,42 - 3,65 (m, 4 H) 2,82 (s, 2 H) 2,63 (s, 2 H) 1,58 (s, 9H) 1,48 - 1,55 (m, 4 H)
2A-44	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI EM (M+H) 424,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,15 (d, J = 3,32 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 0,98 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,19 (dd, J = 1 0,75, 0,98 Hz, 1 H) 3,64 (s a, 4 H) 2,84 (s, 2 H) 2,64 (s, 2 H) 1,66 (s, 4 H) 1,59 (s, 9H)
2A-45	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI EM (M+H) 436,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 10,10 (s, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 7,12 (dd, J = 7,91, 1,27 Hz, 1 H) 6,92 (d, J = 8,01 Hz, 1 H) 3,64 (s a, 4 H) 3,39 (s, 3 H) 2,78 (s, 2 H) 2,58 (s, 2 H) 1,62 (s, 9 H) 1,55 (s a, 4 H).
2A-46	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 422,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 9,82 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,13 (dd, 1 H) 6,93 (d, J = 8,01 Hz, 1 H) 5,35 (m, 1 H) 3,58 (s a, 4 H) 3,40 (s, 3 H) 2,78 (s, 2 H) 2,57 (s, 2 H) 1,58 (s a, 4 H) 1,43 (d, J = 6,64 Hz, 6 H).
2A-47	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 426,4; ; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,30 (s, 1 H) 7,58 (s a, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,34 (s, 1H) 5,34 (m, 1 H) 3,83 (s a, 1 H) 3,65 (s a, 1 H) 3,46 (s a, 2 H) 2,85 (s, 2 H) 2,61 (s, 2 H) 1,43 - 1,73 (m, 4 H) 1,38 (d, J = 6,63 Hz, 6 H)
2A-48	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI EM (M+H) 440,4; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,30 (s, 1 H) 7,59 (s a, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 3,81 (s a, 1 H) 3,65 (s a, 1 H) 3,47 (s a, 2 H) 2,86 (s, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 1,62 - 1,75 (m, 2 H) 1,59 (s, 9 H) 1,49 - 1,56 (m, 2 H)
2A-49	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI EM (M+H) 436,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,36 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,06 - 7,10 (m, 2 H) 7,00 (d, 1 H) 3,57 (br. s., 4 H) 3,40 (s, 3 H) 2,80 (s, 2 H) 2,60 (s, 2 H) 1,63 (s, 9 H) 1,58 (s a, 4 H)
2A-50	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 422,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 9,55 (s a, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,00 - 7,10 (m, 3 H) 5,35 (quin, J = 6,55 Hz, 1 H) 3,58 (s a, 4 H) 3,41 (s, 3 H) 2,79 (s, 2 H) 2,58 (s, 2 H) 1,59 (s a, 4 H) 1,43 (d, J = 6,45 Hz, 6 H)

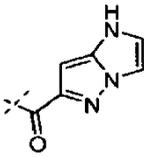
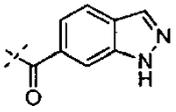
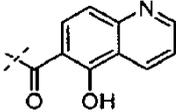
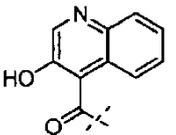
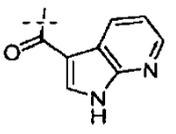
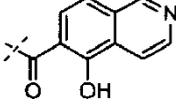
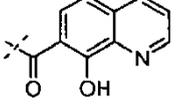
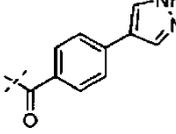
(continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
2A-51	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI EM (M+H) 424,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,99 (s, 1 H) 7,39 (s a, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,01 (d, J = 1 2,12 Hz, 1 H) 3,41 - 3,94 (m, 4 H) 2,83 (s, 1 H) 2,82 (s, 2 H) 2,61 (s, 2 H) 1,47 - 1,78 (m, 13 H)
2A-52	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 440,4; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7,43 - 7,55 (m, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 5,30 - 5,43 (m, 1 H) 3,86 (s a, 1 H) 3,68 (s a, 1 H) 3,51 (s a, 2 H) 2,89 (s, 2 H) 2,65 (s, 2 H) 2,61 (s, 3 H) 1,52 - 1,73 (m, 4 H) 1,42 (d, J = 6,64 Hz, 6 H)
2A-53	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI EM (M+H) 454,4; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7,49 (s, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,30 (d, J = 1,37 Hz, 1 H) 3,40 - 3,97 (m, 4 H) 2,90 (s, 2 H) 2,66 (s, 2 H) 2,61 (s, 3 H) 1,54 - 1,71 (m, 13 H)
2A-54	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 424,4; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7,42 (s, 1 H) 7,36 (s, a, 1 H) 7,03 (d, J = 1 0,36 Hz, 1 H) 5,29 - 5,45 (m, 1 H) 3,38 - 4,07 (m, 4 H) 2,88 (s, 2 H) 2,64 (s a, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 1,48 - 1,82 (m, 4 H) 1,42 (d, J = 6,64 Hz, 6 H)
2A-55	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI EM (M+H) 438,3; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 7,35 (s, 2 H) 7,05 (d, J = 1 0,36 Hz, 1 H) 3,38 - 4,10 (m, 4 H) 2,92 (s, 2 H) 2,68 (s, 2 H) 2,61 (s, 3 H) 1,65 (s, 13 H)
2A-56	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		+ESI EM (M+H) 456,4; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7,39 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H) 6,84 (s, 1 H), 3,03 - 3,76 (m, 4 H) 2,82 (s, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 1,58 (s, 9 H)
2A-57	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+APCI EM (M+H) 442,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 7,38 (s, 1 H) 7,07 - 7,26 (m, 1 H) 7,03 (s, a, 1 H) 5,31 - 5,45 (m, 1 H) 3,25 - 3,92 (m, 4 H) 2,80 (s, 2 H), 2,60 (s, 2 H) 1,50 - 1,77 (m, 4 H)
2A-58	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 422,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,18 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 6,98 (s, a, 2 H) 5,27 (quin, J = 6,63 Hz, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,48 (s a, 4 H) 2,79 (s, 2 H) 2,60 (s, 2 H) 1,46 - 1,56 (m, 4 H) 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 6 H).

(continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
2A-59	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H		ESI+EM (M+H) 436,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8,18 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 6,98 (s a, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,38 - 3,62 (m, 4 H) 2,81 (s, 2 H) 2,62 (s, 2 H) 1,58 (s, 9 H) 1,45 - 1,52 (m, 4 H)
2A-60	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		ESI+EM (M+H) 435,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,64 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,46 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,17 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,70 (s, 2H), 2,45 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,20 (m, 6H)
2A-61	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		ESI+EM (M+Na) 426,4; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9,09 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 1,70- 1,80 (m, 4H), 1,43 (m, 6H)
2A-62	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		ESI+EM (M+H) 410,6; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,36 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,65 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,71- 1,62 (m, 4H), 1,42 (m, 6H)
2A-63	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		ESI+EM (M+H) 404,3; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9,43 (s, 1H), 8,78 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,39 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,78- 1,65 (m, 4H), 1,42 (m, 6H)
2A-64	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		ESI+EM (M+H) 392,4; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,18 (d, J = 6 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,39 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,78- 1,65 (m, 4H), 1,71 (m, 6H)
2A-65	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		ESI+EM (M+H) 426,2; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,37 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,59- 1,81 (m, 4H), 1,30 (m, 6H)
2A-66	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		ESI+EM (M+H) 439,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,47 (s, 2H), 7,45 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 3,65- 3,88 (m, 10 H), 3,15- 3,25 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,67 (s, 2H), 1,65- 1,80 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 6H)

(continuación)

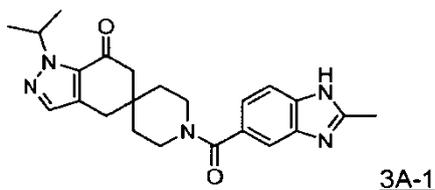
Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
2A-67	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		ESI+EM (M+H) 381,7; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,38 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,31 (m, 1 H), 3,91 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,58 (m, 4H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 6H)
2A-68	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		ESI+EM (M+H) 392,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,39 (m, 1 H), 3,51- 3,99 (m, 4H), 2,92 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,61- 1,70 (m, 4H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 6H)
2A-69	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		ESI+EM (M+H) 419,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,99 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56- 7,72 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 5,51 (m, 1 H), 3,77- 3,83 (m, 4H), 3,02 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 6H)
2A-70	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		ESI+EM (M+H) 419,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,99 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56- 7,72 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 5,51 (m, 1 H), 3,77- 3,83 (m, 4H), 3,02 (s, 2H), 2,78 (s, 2H), 1,79 (m, 4H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 6H)
2A-71	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		ESI+EM (M+H) 392,4; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,30 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,40 (m, 1 H), 3,73- 3,88 (m, 4H), 2,93 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,67 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 6H)
2A-72	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		ESI+EM (M+H) 419,4; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,48 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,40 (m, 1 H), 3,24- 3,80 (m, 4H), 2,91 (s, 2H), 2,67 (s, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 6H)
2A-73	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		ESI+EM (M+23) 419,4; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 9,00 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,857 (m, 1H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,40 (m, 1 H), 3,58 (m, 4H), 2,92 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,69 (m, 4H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 6H)
2A-74	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H		+ESI EM (M+H) 418,6; ; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,00 (s, 2H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,36 (m, 1 H), 3,48- 3,90 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,64 (s, 2H), 1,56- 1,68 (m, 4H), 1,40 (d, J = 4,4 Hz, 6H)

(continuación)

Ej.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
2A-75	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		+ESI EM (M+H) 406,6; ; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 1 0,28 (br. s., 1 H) 8,12 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,41 - 7,61 (m, 2 H) 5,21 - 5,50 (m, 1 H) 3,29 - 4,02 (m, 4 H) 2,69 (s, 2 H) 2,58 (s, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 1,49- 1,77 (m, 4 H) 1,44 (d, J = 6,64 Hz, 6H)
2A-76	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CN		+ESI EM (M+H) 417,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,11 (s, 1 H) 7,89 (d, J = 0,78 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J = 8,60, 0,78 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J = 8,60, 0,78 Hz, 1 H) 5,42 (dt, J = 1 3,24, 6,57 Hz, 1 H) 3,79 (s a, 2 H) 3,54 (s a, 2 H) 2,96 (s, 2 H) 2,71 (s, 2 H) 1,48 - 1,81 (m, 4 H) 1,44 (d, J = 6,64 Hz, 6 H)
2A-77	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CN		+ESI EM (M+H) 431,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,26 (s, 1 H) 7,68 (s a, 2 H) 7,34 (d, J = 8,60 Hz, 1 H) 3,80 (s a, 2 H) 3,52 (s a, 2 H) 2,98 (s, 2 H) 2,74 (s, 2 H) 1,46 - 1,80 (m, 13 H)
2A-78	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CN		+ESI EM (M+H) 431,5; RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8,11 (d, J = 0,98 Hz, 1 H) 7,89 (dd, J = 1,46, 0,88 Hz, 1 H) 7,59 (dt, J = 8,58, 0,88 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J = 8,68, 1,46 Hz, 1 H) 3,78 (s a, 2 H) 3,54 (s a, 2 H) 2,98 (s, 2 H) 2,74 (s, 2 H) 1,52 - 1,82 (m, 13 H)

**Ejemplo 3**

Preparación de 1-isopropil-1'-(2-metil-1H-benzod[imidazol-5-carbonil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (3A-1):



5

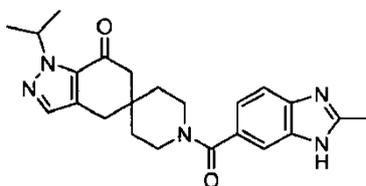
El ácido 2-metil-1H-benzimidazol-5-carboxílico (15 g) se suspendió en tetrahidrofurano (500 ml), se añadió dimetilformamida (329 ul) y cloruro de oxalilo (22,1 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentró al vacío y el residuo se suspendió en diclorometano y se concentró (x 2) a presión reducida. Al cloruro ácido resultante se añadió tetrahidrofurano (500 ml), la preparación 1-1A-1e (2 5,9 g) y trietilamina (71,2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la reacción se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (250 ml) y la solución se agitó durante 5 minutos. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo / tetrahidrofurano en una proporción de 1:1. Las capas orgánicas se combinaron, se diluyeron con acetato de etilo (1 l) y se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml) y cloruro sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido amarillo claro. El sólido se disolvió en metanol caliente (300 ml) y después se calentó hasta reflujo. A la solución se añadieron 350 ml de acetato de etilo y 300 ml de disolvente se eliminaron mediante destilación. Gota a gota se añadió acetato de etilo adicional hasta alcanzar una temperatura interna de 70°C. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente durante 3 horas. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se secaron en un horno de vacío (40°C) durante 16 horas, dando el compuesto del título como un sólido blanco (20,5 g, 59%). +ESI EM (M+H) 406,5; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1 - 2,25 (m, 1 H), 7,35 (s a, 4 H), 7,05 (s, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 5,31 (s, 3 H), 3,32 (s a, 4 H), 2,57 (d, J = 6,45 Hz, 6 H).

10

15

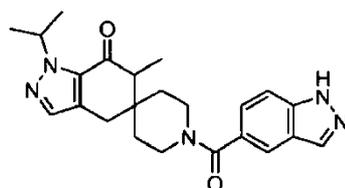
20

- En el presente ejemplo debe entenderse que el material de partida, ácido 2-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico, usado en este ejemplo también existe en su forma tautomérica ácido 2-metil-1H-bencimidazol-6-carboxílico (también conocido como ácido 2-metil-3H-bencimidazol-5-carboxílico) y cada uno está designado con el mismo número CAS 709-19-3. También debe entenderse que el presente ejemplo se ha representado anteriormente como una de dos formas tautoméricas del compuesto con respecto al grupo 2-metil-bencimidazolilo y que el compuesto del título es sinónimo de la forma tautomérica 1-isopropil-1'-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona, que se representa como:



#### 10 Ejemplo 4

Preparación de 1'-(1H-indazol-5-carbonil)-1-isopropil-6-metil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (4A-1):

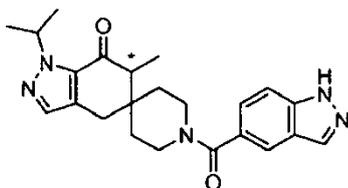


**4A-1**

- La preparación I-4A-1e (177 mg, 0,677 mmol), ácido 1-H-indazol-5-carboxílico (110 mg, 0,677 mmol), hexafluorofosfato de O-(azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (257 mg, 0,677 mmol) y trietilamina (138 mg, 1,35 mmol) se combinaron en 3 ml de dimetilformamida y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. A la reacción se añadió una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (2 ml). La reacción se repartió entre acetato de etilo (80 ml) y agua (20 ml). Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron, dando un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 0 - 5% de metanol en diclorometano como eluyente, dando el compuesto del título como un sólido (196 mg, 72%): +APCI EM (M+H) 406,2; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1 3,21 (s a, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,60, 1,37 Hz, 1 H), 5,25 (m, 1 H), 3,21 - 3,39 (m, 4 H), 3,01 - 3,19 (m, 1 H), 2,74 - 2,94 (m, 2 H), 1,41 - 1,62 (m, 4 H), 1,34 (d, J = 6,64 Hz, 6 H), 1,07 (d, J = 7,23 Hz, 3 H).

#### Ejemplo 5

Preparación de (+)-1'-(1H-indazol-5-carbonil)-1-isopropil-6-metil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (5A-1) y (-)-1'-(1H-indazol-5-carbonil)-1-isopropil-6-metil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (5A-2):



**! 5A-1 y 5A-2**

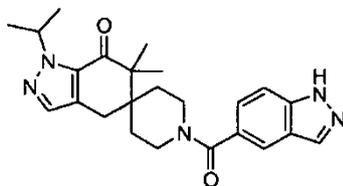
- El compuesto racémico del ejemplo 4 (compuesto 4A-1) se separó, dando los dos enantiómeros correspondientes usando HPLC quiral. [Chiralpakl AD-H (10x250); fase móvil: 70:30 (CO<sub>2</sub>/Etanol); caudal = 10 ml/min]. Compuesto 5A-1: tiempo de retención = 4,17 min; resultados de la rotación óptica: c = 0,0053 g/ml en etanol; longitud del recorrido = 1 dcm; rotación observada = + 0,202 (línea D de una lámpara de sodio (589 nm) a 20 °C); rotación específica = +38,1. Compuesto 5A-2: tiempo de retención = 5,47 min; resultados de la rotación óptica: c = 0,0053 g/ml en etanol; longitud del recorrido = 1 dcm; rotación observada = - 0,184 (línea D de una lámpara de sodio (589

nm) a 20 °C); rotación específica = -34,1.

### Ejemplo 6

Preparación de 1'-(1H-indazol-5-carbonil)-1-isopropil-6,6-dimetil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (6A-1):

5



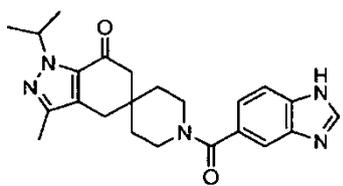
6A-1

Una solución de ácido 1H-indazol-5-carboxílico (27 mg, 0,167 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se trató con N-metilmorfolina (51 mg, 0,167 mmol), seguido de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazona (29 mg, 167 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A la reacción se añadió la preparación I-6A-1b (46 mg, 0,17 mmol) y N-metilmorfolina (34 mg, 0,334 mmol) como una solución en dimetilformamida (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la reacción se añadió cloruro sódico acuoso saturado (1 ml). La reacción se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (5 ml). Se separaron las fases y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron, dando un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 0 - 5% de metanol en diclorometano como eluyente, dando el compuesto del título como un sólido (39 mg, 56%): +APCI EM (M+H) 420,3; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13,18 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 8,78 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,34 (dd, J = 8,58, 1,37 Hz, 1 H), 5,24 (m, 1 H), 3,84 (br. s., 6 H), 1,38 - 1,72 (m, 4 H), 1,32 (d, J = 6,63 Hz, 6 H).

### Ejemplo 7

Preparación de 1'-(1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-1-isopropil-3-metil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (7A-1):

25



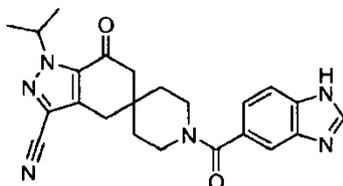
7A-1

La preparación I-2A-75f (150 mg, 0,50 mmol), ácido 1-H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (82 mg, 0,50 mmol), hexafluorofosfato de O-(azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (198 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (103 mg, 1,01 mmol) se combinaron en 3 ml de dimetilformamida y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se repartió entre 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó y después se concentró, dando un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 5 - 10% de etanol en diclorometano como eluyente, dando el compuesto del título como un sólido (82 mg, 40%): +APCI EM (M+H) 406,2; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,05 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 5,35 (m, 1 H), 3,62 (m, 4 H), 2,82 (s, 2 H), 2,57 (s a, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,49 - 1,89 (m, 4 H), 1,44 (d, J = 6,64 Hz, 6H).

30

**Ejemplo 8**

Preparación de 1'-(1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-3-carbonitrilo (8A-1):

**8A-1**

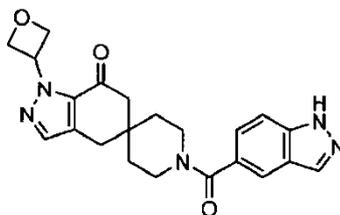
5

La preparación I-2A-76b (50 mg, 0,18 mmol), ácido 1-H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (30 mg, 0,18 mmol), hexafluorofosfato de O-(azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (77 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (56 mg, 0,55 mmol) se combinaron en 2,3 ml de diclorometano y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. A la reacción se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (3 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con una porción adicional de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron, dando un residuo. El residuo se disolvió en metanol y se añadió carbonato potásico (49 ml, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La reacción se inactivó con la adición de cloruro amónico acuoso saturado (2 ml) y el metanol se concentró al vacío, dando un residuo. El residuo se repartió entre agua y diclorometano y después se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró al vacío, dando un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 0 - 10% de metanol en acetato de etilo en heptano como eluyente, dando el compuesto del título como un sólido (17 mg, 22%): +ESI EM (M+H) = 417,5; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,26 (s, 1 H), 7,51 - 7,88 (m, 2 H), 7,33 (d, J = 9,77 Hz, 1 H), 5,35 - 5,47 (m, 1 H), 3,33 - 3,91 (m, 4 H), 2,96 (s, 2 H), 2,71 (s, 2 H), 1,48 - 1,83 (m, 4 H), 1,44 (d, J = 6,64 Hz, 6 H).

20

**Ejemplo 9**

Preparación de 1'-(1H-indazol-5-carbonil)-1-(oxetan-3-il)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (9A-1):

**9A-1**

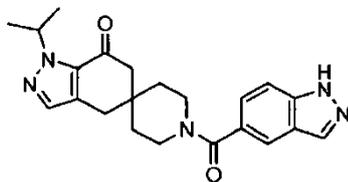
25

La preparación I-2A-42g (12,4 mg, 0,042 mmol), ácido 1-H-indazol-5-carboxílico (7 mg, 0,043 mmol), hexafluorofosfato de O-(azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (16 mg, 0,042 mmol) y trietilamina (14 mg, 0,14 mmol) se combinaron en 3 ml de dimetilformamida y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido cítrico (0,5M en agua), cloruro sódico acuoso saturado y bicarbonato sódico acuoso saturado una vez cada uno. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró, dando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 0 - 20% de metanol en acetato de etilo como eluyente, dando el compuesto del título como un aceite (7 mg, 40%): +APCI EM (M+H) 406,2; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,15 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,63 (d, J = 8,60 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,46 (dd, J = 8,70, 1,47 Hz, 1 H), 6,10 - 6,25 (m, 1 H), 4,95 - 5,13 (m, 4 H), 3,41 - 4,06 (m, 4 H), 2,93 (s, 2 H), 2,66 (s, 2 H), 1,44 - 1,85 (m, 4 H).

35

**Ejemplo 10**

Preparación de 1'-(1H-indazol-5-carbonil)-1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (10A-1):

**10A-1**

5

La preparación I-1A-1e (30,3 g, 94,6 mmol) y el ácido 1H-indazol-5-carboxílico (16,96 g, 104,6 mmol) se suspendieron en dimetilacetamida (430 ml) y se añadió 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida clorhidrato (22,3 g, 115 mmol), seguido de la adición gota a gota de trietilamina (65 ml, 475 mmol). A continuación se añadió 1-hidroxibenzotriazol hidrato (16,2 g, 106 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. La reacción se vertió en cloruro amónico acuoso semisaturado (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1 x 1 l, 2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuosa (2 x 500 ml), agua (3 x 500 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (1 x 500 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida hasta obtener un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (1-6% de metanol en diclorometano), dando el producto deseado (27,1 g). Una pequeña cantidad se cristalizó usando acetato de etilo / heptano. Esto se usó para sembrar la siguiente cristalización. El producto se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se calentó hasta reflujo hasta que la solución se enturbió. Se añadió una pequeña cantidad de semillas de cristales. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se formó un precipitado y se agitó durante 80 horas. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con acetato de etilo frío (2 x 30 ml). El material se secó al aire y después se secó adicionalmente en alto vacío, dando el producto deseado en forma de un sólido blancuzco (23 g, 62%). +ESI EM (M+H) 392,5; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1 3,19 (s, 1 H), 8,08 - 8,12 (m, 1 H), 7,78 - 7,80 (m, 1 H), 7,49 - 7,57 (m, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,29 - 7,38 (m, 1 H), 5,17 - 5,31 (m, 1 H), 3,45 (s a, 4 H), 2,78 (s, 2 H), 2,59 (s, 2 H), 1,48 (s a, 4 H), 1,32 (d, J = 6,63 Hz, 6 H).

10

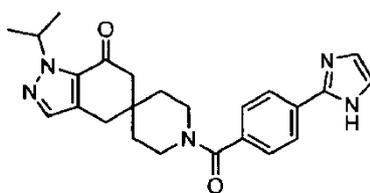
15

20

**Ejemplo 11**

Preparación de 1'-(4-(1H-imidazol-2-il)benzoil)-2-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (11A-1):

25

**11A-1**

30

El ácido 4-(1 H-imidazol-2-il)benzoico (1,4 mg, 75 umol), acetonitrilo anhidro (400 ul), la preparación I-1A-1f (1,9 mg, 75 ul), trietilamina (21 ul, 150 umol) y hexafluorofosfato de O-(azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2,9 mg, 75 umol) se combinaron y se calentaron hasta 30°C durante 14 horas. La solución de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa, dando el compuesto del título. Procedimiento de HPCL preparativa: columna = Luna 5u 100 x 21,2mm, fase de disolvente A = 0,1 % de ácido trifluoroacético en agua, fase B = acetonitrilo, caudal = 23 ml/min y detector = UV.

Gradiente:

Tiempo (min)	Fase B (%)	
0	20	
1,5	20	
8	50	lineal
8,2	100	
9,4	100	

35

Tiempo (min)	Fase B (%)	
9,6	20	
10	20	

5 Procedimiento de HPCL analítica: columna = materiales Welch XB-C18 2,1\*50mm, fase de disolvente A = H<sub>2</sub>O (1 l de H<sub>2</sub>O con 0,5 ml de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O), fase de disolvente B = acetonitrilo, caudal: 0,8 ml/min, tiempo de retención = 2,419 minutos.

Gradiente:

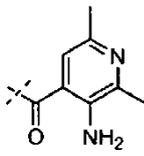
Tiempo (min)	Fase A (%)	Fase B (%)
0	95	5
0,5	95	5
3,4	0	100
4,2	0	100
4,21	95	5
4,70	95	5

10 Parámetro de masas: Intervalo de masas= 170 - 1000 Fragmentador = 50 flujo del gas = 10 l/min Temperatura del gas seco = 350 °C Tensión capilar (v) = 2.500 M+H = 418

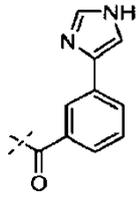
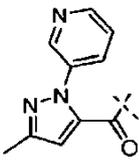
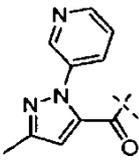
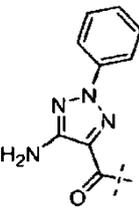
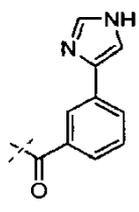
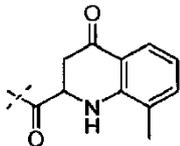
15 Los compuestos enumerados en la Tabla 3 siguiente se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis del Ejemplo 11, compuesto 11A-1, usando los materiales de partida adecuados que están disponibles comercialmente, se prepararon usando preparaciones bien conocidas para los expertos en la técnica o se prepararon de un modo análogo a las vías descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos enumerados más adelante se aislaron inicialmente como la base libre y se convirtieron en su correspondiente sal clorhidrato para su análisis. Los compuestos se caracterizaron mediante el mismo procedimiento de HPLC analítica al que se hace referencia en el Ejemplo 11, Compuesto 11A-1 (procedimiento A) o mediante un procedimiento en el que 0,05% de ácido trifluoroacético en agua se sustituyó por la fase de disolvente A (procedimiento B).

20

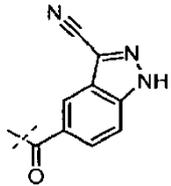
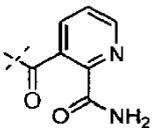
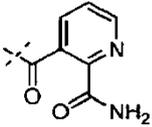
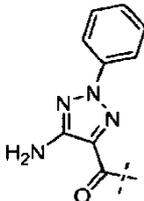
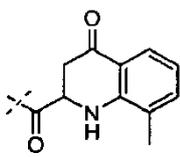
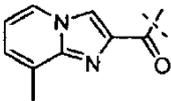
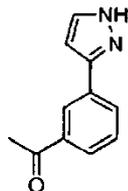
**Tabla 3**

Ejemplo	R <sup>1</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
11A-2	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 396; Procedimiento A HPLC= 2,504 min

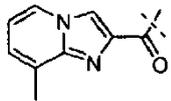
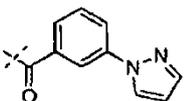
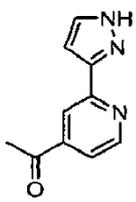
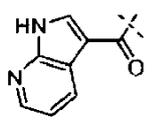
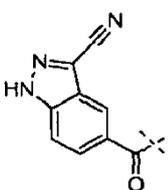
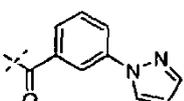
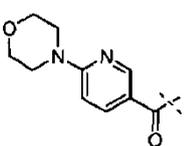
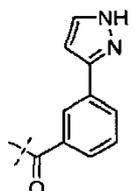
(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
11A-3	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 418; Procedimiento B HPLC= 2,490 min
11A-4	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 433; Procedimiento A HPLC= 2,649 min
11A-5	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 447; Procedimiento A HPLC= 2,817 min
11A-6	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 434; Procedimiento B HPLC= 3,356 min
11A-7	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 432; Procedimiento B HPLC= 2,637 min
11A-8	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 447; Procedimiento A HPLC= 2,560 min

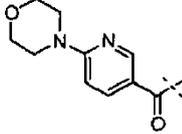
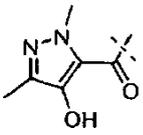
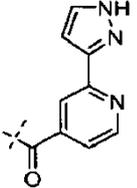
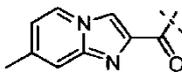
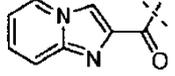
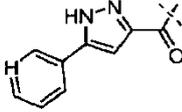
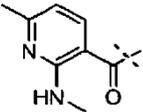
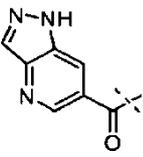
(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
11A-9	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 417; Procedimiento B HPLC= 2,983 min
11A-10	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 396; Procedimiento B HPLC= 2,584 min
11A-11	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 410; Procedimiento B HPLC= 2,814 min
11A-12	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 448; Procedimiento B HPLC= 2,291 min
11A-13	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 432; Procedimiento A HPLC= 2,369 min
11A-14	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 406; Procedimiento B HPLC= 2,489 min
11A-15	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 418; Procedimiento B HPLC= 2,944 min

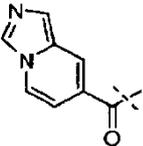
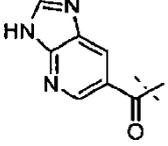
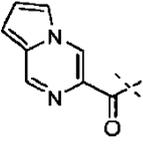
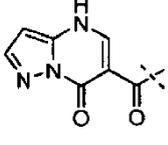
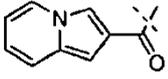
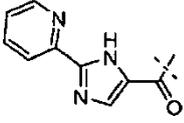
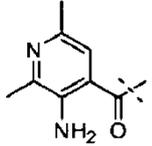
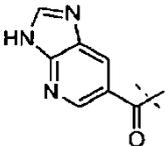
(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
11A-16	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 420; Procedimiento A HPLC= 2,945 min
11A-17	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 432; Procedimiento B HPLC= 2,781 min
11A-18	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 419; Procedimiento B HPLC= 2,609 min
11A-19	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 406; Procedimiento B HPLC= 2,845 min
11A-20	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 431; Procedimiento B HPLC= 3,164 min
11A-21	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 418; Procedimiento B HPLC= 3,098 min
11A-22	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 452; Procedimiento A HPLC= 2,869 min
11A-23	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 432; Procedimiento A HPLC= 2,949 min

(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
11A-24	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 438; Procedimiento B HPLC= 2,578 min
11A-25	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 400; Procedimiento B HPLC= 2,883 min
11A-26	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 433; Procedimiento A HPLC= 2,696 min
11A -27	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 420; Procedimiento B HPLC= 2,622 min
11A-28	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 392; Procedimiento B HPLC= 2,406 min
11A-29	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 433; Procedimiento B HPLC= 2,614 min
11A-30	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 410; Procedimiento B HPLC= 2,591 min
11A-31	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 393; Procedimiento A HPLC= 2,377 min

(continuación)

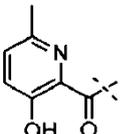
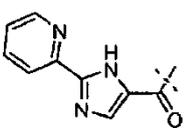
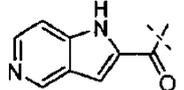
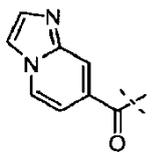
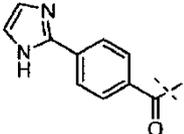
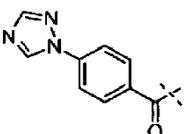
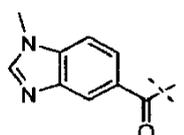
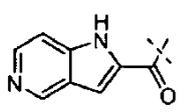
Ejemplo	R <sup>1</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
11A-32	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 406; Procedimiento A HPLC= 2,679 min
11A-33	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 393; Procedimiento A HPLC= 2,245 min
11A-34	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 392; Procedimiento A HPLC= 2,694 min
11A-35	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 409; Procedimiento A HPLC= 1,947 min
11A-36	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 405; Procedimiento B HPLC= 2,721 min
11A-37	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 419; Procedimiento B HPLC= 2,669 min
11A-38	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 410; Procedimiento B HPLC= 2,542 min
11A-39	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 407; Procedimiento A HPLC= 2,436 min

ES 2 444 543 T3

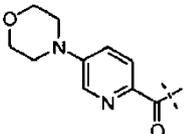
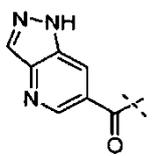
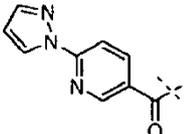
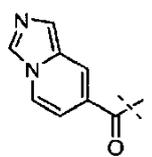
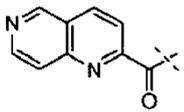
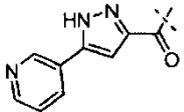
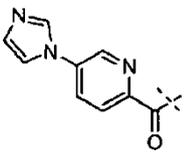
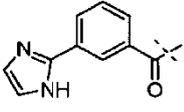
(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
11A-40	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 406; Procedimiento B HPLC= 2,431 min
11A-41	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 418; Procedimiento B HPLC= 2,424 min
11A-42	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		MS (M+H) 438; Procedimiento A HPLC= 2,595 min
11A-43	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		EM (M+H) 391; Procedimiento A HPLC= 2,909 min
11A-44	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 397; Procedimiento B HPLC= 2,787 min
11A-45	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 406; Procedimiento B HPLC= 2,858 min
11A-46	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		EM (M+H) 396; Procedimiento B HPLC= 2,391 min
11A-47	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		EM (M+H) 392; Procedimiento A HPLC= 2,704 min
11A-48	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		EM (M+H) 392; Procedimiento A HPLC= 2,522 min

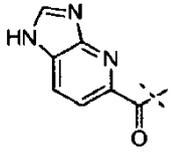
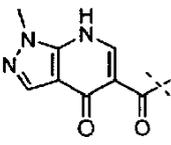
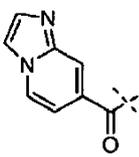
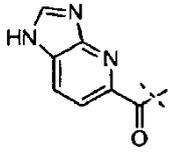
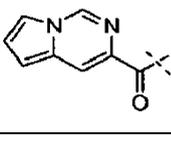
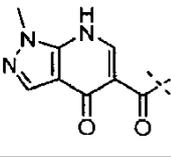
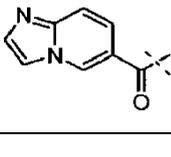
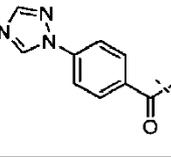
(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
11A-49	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		EM (M+H) 383; Procedimiento B HPLC= 2,546 min
11A-50	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 433; Procedimiento A HPLC= 2,823 min
11A-51	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 406; Procedimiento B HPLC= 2,554 min
11A-52	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		EM (M+H) 392; Procedimiento B HPLC= 2,309 min
11A-53	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 432; Procedimiento B HPLC= 2,603 min
11A-54	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		EM (M+H) 419; Procedimiento A HPLC= 2,577 min
11A-55	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		EM (M+H) 406; Procedimiento A HPLC= 2,509 min
11A-56	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		EM (M+H) 392; Procedimiento B HPLC= 2,353 min

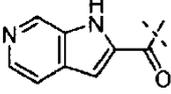
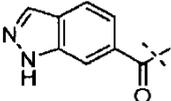
(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
11A-57	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 452; Procedimiento A HPLC= 2,798 min
11A-58	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 407; Procedimiento A HPLC= 2,572 min
11A -59	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		MS (M+H) 433; Procedimiento A HPLC= 3,026 min
11A-60	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		EM (M+H) 392; Procedimiento A HPLC= 2,480 min
11A-61	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 418; Procedimiento A HPLC= 2,732 min
11A-62	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		EM (M+H) 419; Procedimiento A HPLC= 2,514 min
11A-63	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		EM (M+H) 419; Procedimiento A HPLC= 2,445 min
11A-64	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 432; Procedimiento B HPLC= 2,613 min

(continuación)

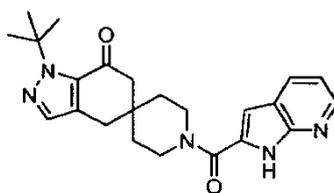
Ejemplo	R <sup>1</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
11A-65	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		EM (M+H) 393; Procedimiento A HPLC= 2,280 min
11A-66	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		EM (M+H) 423; Procedimiento B HPLC= 2,426 min
11A-67	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 406; Procedimiento A HPLC= 2,648 min
11A-68	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 407; Procedimiento A HPLC= 2,471 min
11A-69	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 406; Procedimiento B HPLC= 3,221 min
11A-70	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 437; Procedimiento A HPLC= 2,036 min
11A-71	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 392; Procedimiento A HPLC= 2,457 min
11A-72	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 433; Procedimiento A HPLC= 2,776 min

(continuación)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	C(O)R <sup>4</sup>	Datos analíticos
11A-73	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 406; Procedimiento B HPLC= 2,804 min
11A-74	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>		EM (M+H) 406; Procedimiento B HPLC= 2,800 min

**Ejemplo 12**

Preparación de 1-terc-butil-1'-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-carbonil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona:

**12A-1**

5

La preparación I-1a-2f (88 mg, 0,3 mmol), ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridina- (48 mg, 0,3 mmol), hexafluorofosfato de O-(azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (116 mg, 0,042 mmol) y trietilamina (14 mg, 0,83 mmol) se combinaron en 3 ml de dimetilformamida y se agitaron a temperatura ambiente durante 30 horas. La reacción se repartió entre 10 ml de acetato de etilo y 10 ml de cloruro amónico acuoso saturado. La fase orgánica se separó y después se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró, dando un sólido de color crema. El sólido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 0 - 20% de metanol en acetato de etilo como eluyente, dando el compuesto del título como un sólido blanco (91 mg, 76%): +ESI EM (M+H) 406,5; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 11,05 (s a, 1 H), 8,50 (dd, J = 4,69, 1,56 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J = 8,01, 1,56 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,11 (dd, J = 8,01, 4,69 Hz, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 3,91 (s a, 2 H), 3,86 (s a, 2 H), 2,83 (s, 2 H), 2,63 (s, 2 H), 1,65 (s a, 13 H).

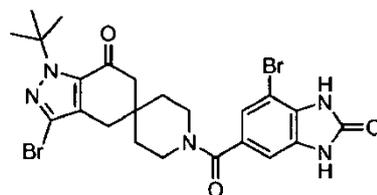
10

15

**Ejemplo 13**

Preparación de 3-bromo-1'-(7-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-1-terc-butil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona:

20

**13A-1**

25

La preparación I-13A-1c (190 mg, 0,504 mmol), 7-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (130 mg, 0,506 mmol), hexafluorofosfato de O-(azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (205 mg, 0,52 mmol) y trietilamina (100 mg, 1,0 mmol) se combinaron en diclorometano (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo (30 ml). La solución de reacción se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% en peso/peso (5 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml) y cloruro sódico acuoso

saturado (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico y se concentró, dando un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un gradiente de 2-8% de metanol en diclorometano, dando 13A-1 (52 mg, 18 %): +ESI EM (M+H) 580,4; RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10,05 (s a, 1 H), 9,74 (s a, 1 H), 6,95 - 7,37 (m, 2 H), 3,17 - 4,03 (m, 4 H), 2,70 (s a, 2 H), 2,60 (s a, 2 H), 1,62 (s a, 13 H).

## 5 Datos farmacológicos

### Protocolos biológicos

La utilidad de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de enfermedades (tal como se detallan en el presente documento) en animales, en particular mamíferos (p. ej., seres humanos) se puede demostrar mediante la actividad de los mismos en ensayos convencionales conocidos para un experto en la técnica, incluidos los ensayos *in vitro* e *in vivo* descritos a continuación. Dichos ensayos también proporcionan un medio por el cual las actividades del compuesto de la presente invención se pueden comparar con las actividades de otros compuestos conocidos.

### Inhibición directa de las actividades de ACC1 y ACC2

La actividad inhibidora de la ACC del compuesto de la presente invención se demostró mediante procedimientos basados en procedimientos convencionales. Por ejemplo, la inhibición directa de la actividad de la ACC para el compuesto de fórmula (1) se determinó usando preparaciones de la ACC1 humana recombinante (rhACC1) y la ACC2 humana recombinantes (rhACC2). Secuencias representativas de la ACC1 y ACC2 humanas recombinantes que se pueden usar en el ensayo se proporcionan en la Figura 1 (SEC ID N° 1) y la Figura 2 (SEC ID N° 2), respectivamente.

[1] Preparación de rhACC1. Se suspendieron dos litros de células SF9 infectadas con baculovirus recombinantes que contienen ADNc de la ACC1 humana de longitud completa en tampón de lisis helado (Tris 25 mM; NaCl 150 mM; 10% de glicerol; imidazol 5 mM (EMD Bioscience; Gibbstown, NJ); TCEP 2mM (BioVectra; Charlottetown, Canadá); benzonasa nucleasa (10.000 U/100 g de pasta celular; Novagen; Madison, WI); cóctel del inhibidor de la proteasa sin EDTA (1 comp./50 ml; Roche Diagnostics; Mannheim, Alemania). Las células se lisaron mediante 3 ciclos de congelación-descongelación y se centrifugaron a 40.000 g durante 40 minutos (4 °C). El sobrenadante se cargó directamente en una columna bruta de HisTrap FF (GE Healthcare; Piscataway, NJ) y se eluyó con un gradiente de imidazol hasta 0,5M sobre 20 volúmenes de columna (VC). Las fracciones que contienen ACC1 se combinaron y se diluyeron a 1:5 con Tris 25 mM a pH 7,5, TCEP 2mM, 10% de glicerol y se cargaron directamente en una columna CaptoQ (GE Healthcare) y se eluyeron con un gradiente de NaCl hasta 1M en 20 VC. Los grupos fosfato se eliminaron de la ACC1 purificada mediante incubación con lambda fosfatasa (100 U/10 μM de proteína diana; New England Biolabs; Beverly, MA) durante 14 horas a 4°C; se añadió ácido ocaico (concentración final 1 μM; Roche Diagnostics) para inhibir la fosfatasa. La ACC1 purificada se intercambió en Tris 25 mM, a pH 7,5, TCEP 2 mM, 10% de glicerol, NaCl 0,5 M mediante diálisis de 6 horas a 4 °C. Se prepararon partes alícuotas y se congelaron a -80°C.

[2] Medición de la inhibición de la rhACC1. La hACC1 se analizó en una placa de 384 pocillos Costar n° 3676 (Costar, Cambridge, MA) usando el kit de ensayo FP de detección de Transcreener (Bellbrook Labs, Madison, Wisconsin) usando las condiciones recomendadas por el fabricante para una reacción de ATP 50 μM. Las condiciones finales del ensayo fueron HEPES 50 mM, pH 7,2, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, citrato tripotásico 7,5 mM, DTT 2Mm, 0,1 mg/ml de BSA, acetyl-CoA 30 μM, ATP 50 μM y KHCO<sub>3</sub> 10 mM. Normalmente se realizó una reacción de 10 μl durante 120 minutos a 25°C y se añadieron 10 μl de tampón de detección y detención Transcreener y la combinación se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. Los datos se adquirieron en un lector de fluorescencia Envision (Perkinelmer) usando un espejo doble general de Cy5 FP a una excitación de 620, filtro Cy5 FP a una excitación de 620, emisión a 688 (S) y un filtro de emisión a 688 (P).

[3] Preparación de rhACC2. La inhibición de la ACC2 humana se midió usando ACC2 humana recombinante purificada (hrACC2). En resumen, el clon Cytomax de longitud completa de la ACC2 se adquirió en Cambridge Bioscience Limited y se secuenció y subclonó en pCDNA5 FRT TO-TOPO (Invitrogen, Carlsbad, CA). La ACC2 se expresó en células CHO mediante inducción con tetraciclina y se recolectó en 5 litros de DMEM/F12 con glutamina, biotina, higromicina y blasticidina con 1 μg/ml de tetraciclina (Invitrogen, Carlsbad, CA). El medio acondicionado que contenía ACC2 se aplicó después a una columna de liberación suave de avidina Softlink (Promega, Madison, Wisconsin) y eluyó con biotina 5 mM. Se eluyeron 4 mg de ACC2 a una concentración de 0,05 mg/ml (determinado mediante A280) con una pureza estimada del 95% (determinada mediante A280). La ACC2 purificada se dializó en Tris 50 mM, NaCl 200 mM, DTT 4 mM, EDTA 2 mM y 5% de glicerol. La proteína combinada se congeló y se almacenó a -80°C sin pérdida de actividad después de la descongelación. Para medir la actividad de la ACC2 y evaluar la inhibición de la ACC2, los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se añadieron a la enzima rhACC2 como reserva 5x con una concentración final de DMSO del 1%.

[4] Medición de la inhibición de la ACC2 humana. La hACC2 se analizó en una placa de 384 pocillos Costar n° 3676 (Costar, Cambridge, MA) usando el kit de ensayo FP de detección de Transcreener (Bellbrook Labs, Madison, Wisconsin) usando las condiciones recomendadas por el fabricante para una reacción de ATP 50 μM. Las condiciones finales del ensayo fueron HEPES 50 mM, pH 7,2, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, citrato tripotásico 5 mM, DTT 2Mm, 0,1

## ES 2 444 543 T3

5 mg/ml de BSA, acetil-CoA 30  $\mu$ M, ATP 50  $\mu$ M y  $\text{KHCO}_3$  8 mM. Normalmente se realizó una reacción de 10  $\mu$ l durante 50 minutos a 25°C y se añadieron 10  $\mu$ l de tampón de detección y detención Transcreener y la combinación se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. Los datos se adquirieron en un lector de fluorescencia Envision (Perkinelmer) usando un espejo doble general de Cy5 FP a una excitación de 620, filtro Cy5 FP a una excitación de 620, emisión a 688 (S) y un filtro de emisión a 688 (P).

Los resultados usando los ensayos Transcreener hACC1 recombinante y la hACC2 recombinante descritos anteriormente se resumen en la tabla siguiente para los compuestos de fórmula (I) ilustrados en los ejemplos anteriores.

<b>Ejemplo</b>	<b>hACC1 (nM)</b>	<b>n</b>	<b>hACC2 (nM)</b>	<b>n</b>
1A-1	267	3	68	3
1A-2	444	3	62,3	3
1A-3	646	3	155	6
1A-4	2980	3	719	3
1A-5	800	3	127	3
2A-1	282	3	69,7	4
2A-2	8300	3	3570	3
2A-3	2720	2	680	3
2A-4	8730	3	2530	3
2A-5	1220	3	481	3
2A-6	640	3	88,8	4
2A-7	4340	3	965	4
2A-8	16000	2	4890	3
2A-9	4260	1	1850	3
2A-10	188	3	29,2	3
2A-11	261	3	33,5	3
2A-12	94	3	32,2	9
2A-13	95,3	3	28	5
2A-14	172	3	27	7
2A-15	2030	3	775	3
2A-16	46,9	3	13,6	7
2A-17	795	3	287	3
2A-18	1010	2	458	3
2A-19	57,4	3	22,1	9
2A-20	121	4	93	5
2A-21	93,3	2	32,7	4
2A-22	1890	1	334	3
2A-23	32,3	3	23,3	9
2A-24	30,7	3	15,8	5
2A-25	69,5	3	22,7	6
2A-26	43,8	3	42,4	4
2A-27	308	1	91,8	4
2A-28	47,8	3	17	5

ES 2 444 543 T3

(continuación)

<b>Ejemplo</b>	<b>hACC1 (nM)</b>	<b>n</b>	<b>hACC2 (nM)</b>	<b>n</b>
2A-29	24,1	3	9,81	10
2A-30	170	2	51	3
2A-31	43,5	3	28,8	4
2A-32	37	3	28,6	6
2A-33	53,7	3	14,5	10
2A-34	72,4	2	32,1	3
2A-35	97,3	2	34,1	4
2A-36	123	2	29,6	4
2A-37	87,4	2	34,5	3
2A-38	297	2	99,7	3
2A-39	527	2	122	6
2A-40	262	2	116	3
2A-41	176	2	90	3
2A-42	1300	3	766	3
2A-43	304	2	149	3
2A-44	106	2	30,2	3
2A-45	73,7	2	32,9	3
2A-46	167	3	29,5	6
2A-47	48,2	3	15,9	5
2A-48	51,1	3	17,2	8
2A-49	92,1	2	71,6	3
2A-50	269	5	64,1	7
2A-51	72,7	2	29,9	3
2A-52	54,2	3	19,3	7
2A-53	39,6	3	17,2	8
2A-54	214	2	51,5	3
2A-55	266	2	105	3
2A-56	31,2	3	15,1	4
2A-57	66,5	4	20,8	5
2A-58	280	2	74,1	3
2A-59	115	3	69,2	4
2A-60	8240	1	3990	1
2A-61	2320	1	2190	1
2A-62	4210	1	1280	1
2A-63	9330	1	3200	1
2A-64	229	1	253	1
2A-65	74,9	1	51,5	1

# ES 2 444 543 T3

(continuación)

<b>Ejemplo</b>	<b>hACC1 (nM)</b>	<b>n</b>	<b>hACC2 (nM)</b>	<b>n</b>
2A-66	30000	1	14000	1
2A-67	799	4	653	3
2A-68	68,4	4	51,2	3
2A-69	122	4	42,9	3
2A-70	9790	4	3760	3
2A-71	1060	4	387	3
2A-72	599	4	290	3
2A-73	516	4	139	3
2A-74	128	4	47,3	3
2A-75	113	3	37,7	6
2A-76	6620	1	1500	3
2A-77	6160	1	1300	3
2A-78	3840	1	1270	3
3A-1	96,1	8	48,6	17
4A-1	399	2	125	3
5A-1	4480	1	866	3
5A-2	175	1	80,7	4
6A-1	1530	1	373	3
7A-1	63,2	1	39,8	4
8A-1	7620	1	1660	3
9A-1	704	3	264	3
10A-1	43,8	3	22,3	5
11A-1	147	4	31,8	4
11A-2	1480	2	658	4
11A-3	74,7	3	25,4	4
11A-4	19600	1	5800	3
11A-5	16400	1	13200	3
11A-6	989	1	459	3
11A-7	36,8	3	10,4	3
11A-8	40,9	1	26,8	3
11A-9	34,4	3	19,7	5
11A-10	6670	1	789	3
11A-11	10600	1	1450	3
11A-12	152	1	850	3
11A-13	37,6	1	35,7	3
11A-14	418	1	253	3
11A-15	112	4	43,8	5
11A-16	621	1	190	3

# ES 2 444 543 T3

(continuación)

<b>Ejemplo</b>	<b>hACC1 (nM)</b>	<b>n</b>	<b>hACC2 (nM)</b>	<b>n</b>
11A-17	129	2	48,4	3
11A-18	235	2	56,3	4
11A-19	242	2	71,6	3
11A-20	25,5	3	8,46	3
11A-21	112	1	73,4	3
11A-22	1260	1	539	3
11A-23	87,1	3	20,4	5
11A-24	6060	1	836	3
11A-25	331	1	745	3
11A-26	130	2	41,5	4
11A-27	584	1	309	3
11A-28	917	1	391	3
11A-29	151	1	64,5	5
11A-30	224	2	106	4
11A-31	117	1	83,4	3
11A-32	155	1	96,4	3
11A-33	272	2	93,1	4
11A-34	2140	1	638	3
11A-35	3340	1	2130	3
11A-36	194	2	75,6	4
11A-37	1030	1	463	3
11A-38	2170	2	1030	4
11A-39	69	2	81,3	4
11A-40	1140	2	588	4
11A-41	122	4	30,1	5
11A-42	11700	1	2850	3
11A-43	143	1	45,6	3
11A-44	4170	1	4600	3
11A-45	1500	1	745	3
11A-46	391	2	97,1	4
11A-47	850	1	373	3
11A-48	78,9	2	41,2	4
11A-49	13500	1	4910	3
11A-50	581	1	371	3
11A-51	110	1	108	3
11A-52	550	1	176	3
11A-53	68,3	3	22,8	5
11A-54	1500	1	295	3

(continuación)

Ejemplo	hACC1 (nM)	n	hACC2 (nM)	n
11A-55	213	2	60,4	4
11A-56	1010	1	359	3
11A-57	9230	1	2330	3
11A-58	131	1	73,6	3
11A-59	86,8	1	80,1	3
11A-60	404	1	171	3
11A-61	2570	1	1350	3
11A-62	338	2	112	4
11A-63	8720	1	2550	3
11A-64	105	3	24,4	4
11A-65	1080	1	388	3
11A-66	4080	1	1390	3
11A-67	203	1	139	3
11A-68	825	2	285	4
11A-69	580	2	288	4
11A-70	1860	1	1040	3
11A-71	1560	1	285	3
11A-72	867	1	153	3
11A-73	37,4	1	37,4	3
11A-74	23,7	3	16,8	4
12A-1	39,5	3	67,3	4
13A-1	264	3	316	3

#### Evaluación aguda *in vivo* de la inhibición de la ACC en animales experimentales

5 La actividad inhibidora de a ACC de los compuestos de la presente invención se puede confirmar *in vivo* mediante la evaluación de su capacidad para reducir los niveles de malonil-CoA en tejido hepático y muscular de animales tratados.

10 Medición de la inhibición de la producción de malonil-CoA en animales experimentales. En este procedimiento, ratas macho Sprague-Dawley, mantenidas con dieta estándar y agua a demanda (225 – 275 g), se aleatorizaron antes del estudio. Los animales recibieron alimento o se mantuvieron en ayuna durante 18 horas antes de comenzar el experimento. A las dos horas de ciclo de luz, los animales recibieron dosis orales con un volumen de 5 ml/kg (0,5% de celulosa de metilo; vehículo) o del compuesto adecuado (preparado en vehículo). Los controles vehículo alimentados se incluyeron para determinar los niveles de malonil-CoA tisular basales mientras que los animales mantenidos en ayunas se incluyeron para determinar el efecto de las ayunas sobre los niveles de malonil-CoA. Una hora después de la administración del compuesto, se asfixió a los animales con CO<sub>2</sub> y se extrajeron los tejidos. Específicamente, se extrajo sangre mediante punción cardíaca y se introdujo en tubos BD Microtainer que contenían EDTA (BD Biosciences, NJ), se mezcló y se introdujo en hielo. El plasma se usó para determinar la exposición al fármaco. Se extrajeron el hígado y los cuádriceps, se pinzaron en congelación inmediatamente, se envolvieron en papel de aluminio y se almacenaron en nitrógeno líquido.

20 Los tejidos se pulverizaron en N<sub>2</sub> líquido para garantizar la uniformidad en la toma de muestras. Se extrajo el malonil-CoA del tejido (150 - 200 mg) con 5 volúmenes de ácido tricarbóxico al 10% en la matriz de lisado A (MP Biomedicals, PN 6910) en un FastPrep FP120 (Thermo Scientific, velocidad = 5,5, durante 45 segundos). El sobrenadante que contenía malonil-CoA se retiró del residuo celular después de centrifugar a 15.000 x g durante 30 minutos (centrífuga Eppendorf 5402). Las muestras se congelaron de forma estable a -80°C hasta que se completó el análisis.

El análisis de los niveles de malonil CoA en tejido hepático y muscular se puede evaluar usando la siguiente metodología.

5 El procedimiento usa los siguientes materiales: se usaron sal de tetralitio de malonil-CoA y sal de tetralitio de malonil-CoA -<sup>13</sup>C<sub>3</sub> que se adquirieron de Isotec (Miamisburg, OH, USA), perclorato sódico (Sigma, nº de cat. 410241), ácido tricloroacético (ACROS, nº de cat. 42145), ácido fosfórico (J.T. Baker, nº de cat. 0260-01), formiato amónico (Fluka, nº de cat. 17843), metanol (de calidad para HPLC, J.T. Baker, nº de cat. 9093-33) y agua (de calidad para HPLC, J.T. Baker, 4218-03) para elaborar las fases móviles necesarias. Las columnas de extracción de fase sólida on-line Strata-X 25 µm, 20 mm x 2,0 mm I.D (nº de cat. 00M-S033-B0-CB) se obtuvieron de Phenomenex (Torrance, CA, EE.UU.). Las columnas de fase inversa SunFire C18 3,5 µm, 100 mm x 3,0 mm D. I. (nº de cat. 186002543) se adquirieron en Waters Corporation (Milford, MA, EE.UU.).

10 Este procedimiento se puede realizar usando el siguiente equipo. Cromatografía bidimensional usando una bomba binaria Agilent 1100, una bomba cuaternaria Agilent 1100 y dos válvulas de posición de dos puertos Valco Cheminert 6. Las muestras se introdujeron mediante un automuestreador LEAP HTC PAL con apilación refrigerada Peltier mantenida a 10°C y un bucle de toma de muestras de 20 µl. Las soluciones de lavado con aguja para el automuestreador son 10% de ácido tricloroacético en agua (peso/volumen) para el lavado 2 y metanol:agua a 90:10 para el lavado 2. La columna analítica (Sunfire) se mantuvo a 35 °C usando un horno de columna MicroTech Scientific Micro-LC. El eluyente se analizó en un espectrómetro de masas de triple cuadrupol ABI Sciex AP13000 con pulverizador de iones Turbo.

15 La cromatografía bidimensional se realizó en paralelo usando distintas condiciones de elución en gradiente para una extracción en fase sólida *online* y cromatografía de fase inversa. El diseño general del procedimiento fue tal que la primera dimensión se usó para limpiar la muestra y capturar el analito de interés, seguido de un breve acoplamiento de ambas dimensiones para la elución desde la primera dimensión a la segunda dimensión. Las dimensiones se desacoplaron después, permitiendo la elución en gradiente del analito desde la segunda dimensión para la cuantificación al mismo tiempo que se prepara de forma simultánea la primera dimensión para la siguiente muestra en la secuencia. Cuando ambas dimensiones se acoplaron brevemente, el flujo de la fase móvil en la primera dimensión se invirtió para la elución del analito en la segunda dimensión, permitiendo una anchura óptima del pico, la forma del pico y el tiempo de elución.

20 La primera dimensión del sistema HPLC usó la columna de extracción en fase sólida *online* Phenomenex strata-X y la fase móvil consistía en perclorato sódico 100 mM / 0,1% (v/v) de ácido fosfórico para el disolvente A y metanol para el disolvente B.

25 La segunda dimensión del sistema HPLC usó la columna de fase inversa Waters SunFire C18 y la fase móvil consistía en formiato amónico 100 mM para el disolvente A y metanol para el disolvente B. La condición inicial del gradiente se mantuvo durante 2 minutos y durante este tiempo el analito se transfirió a la columna analítica. Era importante que la condición inicial tenía una fuerza suficiente para eluir el analito de la columna *online* SPE reteniéndolo en la analítica. Después, el gradiente se elevó linealmente a 74,5% de A en 4,5 minutos antes de una etapa de lavado y reequilibrado.

30 La espectrometría de masas cuando se acopló con HPLC puede ser un procedimiento sensible y altamente selectivo para medir de forma cuantitativa los analitos en matrices complejas pero todavía sujeto a interferencias y supresión. Acoplando una HPLC bidimensional al espectrómetro de masas, estas interferencias se redujeron significativamente. Adicionalmente, usando la característica de monitorización de reacción múltiple (MTM) del espectrómetro de masas de triple cuadrupol se mejoró significativamente la proporción señal-ruido.

35 Para este ensayo, el espectrómetro de masas se accionó en modo de ion positivo con una tensión de TurbolonSpray de 2250 V. El gas de nebulización se calentó hasta 450 °C. El potencial de desagrupamiento (DP), el potencial de enfocado (FP) y la energía de colisión (CE) se fijaron en a 60, 340, y 42 V, respectivamente. La resolución del cuadrupol 1 (Q1) se fijó en una resolución unitaria con el cuadrupol 3 (Q3) fijado en bajo. El gas CAD se fijó en 8. Las transiciones de la RMN monitorizadas fueron para el malonil-CoA: 854,1→347,0 m/z (L. Gao y col., (2007) J. Chromatogr. B 853.303-313); y para malonil-<sup>13</sup>C<sub>3</sub>-CoA: 857,1→350,0 m/z con tiempos de permanencia de 200 ms. El eluyente se desvió al espectrómetro de masas cerca del tiempo de elución previsto para el analito, por otro lado se desvió a los residuos para ayudar a conservar la fuente y mejorar la solidez de los instrumentos. Los cromatogramas resultantes se integraron usando el software Analyst (Applied Biosystems). Las concentraciones tisulares de malonil CoA se calcularon a partir de una curva estándar preparada en una solución al 10% de ácido tricloroacético en agua.

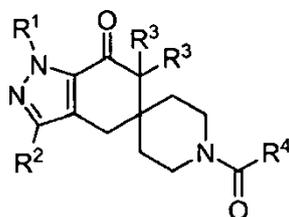
40 Las muestras que comprenden la curva estándar para la cuantificación de malonil-CoA en los extractos tisulares se prepararon en 1% (peso/volumen) de ácido tricloroacético (TCA) y variaron de 0,01 a 1 pmol/µl. A cada componente de la curva estándar y la muestra como patrón interno se añadió malonil-<sup>13</sup>C<sub>3</sub>-CoA (concentración final de 0,4 pmol/µl).

45 Se prepararon seis controles de calidad intraensayos; tres de un extracto combinado preparado a partir de animales en ayunas y tres de un grupo compuesto por animales alimentados. Estos se realizaron como muestras independientes enriquecidas con 0, 0,1 o 0,3 pmol/µl de <sup>12</sup>C-malonil-CoA así como malonil-<sup>13</sup>C<sub>3</sub>-CoA ( 0,4 pmol/µl).

5 Cada control de calidad intraensayos contenía 85% del extracto tisular acuoso y la porción restante a la que contribuyó el patrón interno (0,4 pmol/ $\mu$ l) y  $^{12}\text{C}$ -malonil-CoA. Los controles entre ensayos se incluyeron en cada ciclo; consistían en una muestra combinada de una muestra de cuádriceps de una animal ayunas y uno alimentado y/o una muestra de hígado de un animal en ayunas y de uno alimentado. Todos estos controles están enriquecidos con malonil- $^{13}\text{C}_3$ -CoA ( 0,4 pmol/ $\mu$ l).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5  $R^1$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), tetrahydrofuranilo u oxetanilo; en el que dicho alquilo ( $C_1-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de alcoxi ( $C_1-C_3$ ), hidroxilo, flúor, fenilo, tetrahydrofuranilo u oxetanilo;  
 $R^2$  es hidrógeno, halo, alquilo ( $C_1-C_3$ ) o ciano;  
 $R^3$  son cada uno de forma independiente hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_3$ );  
 10  $R^4$  es arilo ( $C_6-C_{10}$ ), heterocicloarilo de 5 a 12 miembros o de 8 a 12 miembros condensado; en el que dicho arilo ( $C_6-C_{10}$ ), heteroarilo de 5 a 12 miembros o heterocicloarilo de 8 a 12 miembros condensado están cada uno sustituido opcionalmente con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo ( $C_1-C_3$ ), alcoxi ( $C_1-C_3$ ), halo, amino, alquilamino ( $C_1-C_3$ ), dialquilamino ( $C_1-C_3$ ), hidroxilo, ciano, amido, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) o tetrahydrofuranilo; y  $R^2$  es hidrógeno o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

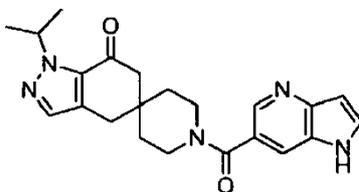
3. El compuesto de la reivindicación 2, en la que  $R^1$  es etilo, isopropilo o t-butilo; cada  $R^3$  es hidrógeno; y  $R^4$  es fenilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, benzopirazinilo, benzoimidazolilo, benzoimidazonilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, indazolilo, indolinonilo, naftiridinilo, quinolinilo, quinolinonilo, dihidroquinolinonilo, oxo-dihidroquinolinonilo, isoquinolinilo, isoquinolinonilo, dihidroisoquinonilo u oxo-dihidroisoquinonilo, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de flúor, cloro, metilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino, amido, ciano, fenilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo o morfolinilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que  $R^1$  es isopropilo o t-butilo;  $R^2$  es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que  $R^4$  es indazolilo, benzoimidazolilo, 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolinilo, 1H-pirolo[3,2-b]piridinilo, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazolilo, 1H-pirazolilfenilo, 1H-pirazolilpiridinilo o 1H-imidazolilfenilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con de uno a dos de metilo, cloro o flúor; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

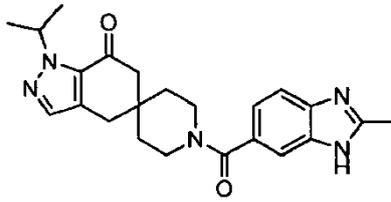
6. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-isopropil-1'-(1H-pirazolo[3,2-b]piridin-6-carbonil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula

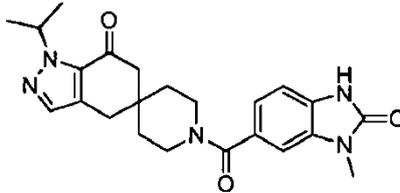


8. El compuesto de la reivindicación 1, que es 1-isopropil-1'-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula

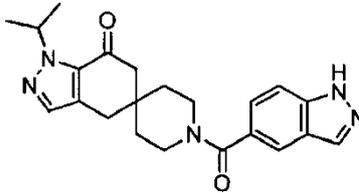


10. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula



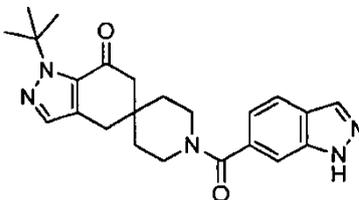
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 11. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula



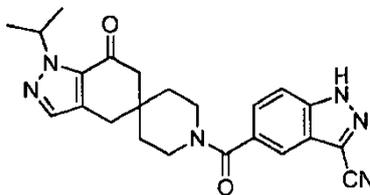
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula



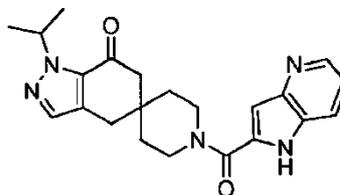
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 16. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, que además comprende un agente antidiabético adicional.

10 17. La composición de la reivindicación 16, en la que dicho agente antidiabético es seleccionado del grupo que consiste en metformina, acetohexamida, clorpropamida, diabinesa, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, tolbutamida, tendamistat, trestatin, acarbosa, adiposina, camiglibosa, emiglitalo, miglitol, voglibosa, pradimicin-Q, salbostatina, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, exendina-3, exendina-4, trodusquemina, reservatrol, extracto de hirtiosal, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 para su uso en el tratamiento o retraso de la progresión o inicio de la diabetes de tipo 2.

15 19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 para su uso en el tratamiento de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) o la resistencia a la insulina hepática.