

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 231**

51 Int. Cl.:

C07D 491/20 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 3/04 (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: **18.05.2009 E 09754182 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2297163**

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

30 Prioridad:

28.05.2008 US 56652

04.06.2008 US 58689

22.04.2009 US 171519

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.09.2015

73 Titular/es:

PFIZER INC. (100.0%)

235 East 42nd Street

New York, NY 10017, US

72 Inventor/es:

CORBETT, JEFFREY WAYNE;

ELLIOTT, RICHARD LOUIS;

FREEMAN-COOK, KEVIN DANIEL;

GRIFFITH, DAVID ANDREW y

PHILLION, DENNIS PAUL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 545 231 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 pirazoloespirocetona acetil-CoA carboxilasa

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un compuesto de pirazoloespirocetona sustituido que actúa como un inhibidor de acetil-CoA carboxilasas y a su uso en el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos modulados por la inhibición de (de los) enzima(s) acetil-CoA carboxilasa.

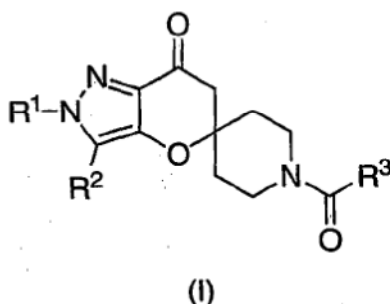
Antecedentes de la invención

- 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 β -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 también puede eliminar los almacenes de 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, y col., sugieren que la ACC2 desempeña un papel esencial en el control de la oxidación de los ácidos grasos y, por tanto la inhibición de ACC2, proporcionaría 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., "Acetil-CoA carboxylase 2 mutant mice are protected against obesity and diabetes induced by high-fat/highcarbohydrate diets" PNAS, 100(18) 10207-10212 (2003). Véase también, Choi, C.S., y col., "Continuous fat oxidation in acetil-CoA carboxylase 2 knockout mice increases total energy expenditure, reduces fat mass, and improves insulin sensitivity" PNAS, 104(42) 16480-16485 (2007). Cada vez está siendo más claro que la
- 25 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 estado alimentado, 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 de hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la resistencia a la insulina. Véase Savage, D.B., y col.,
- 30 "Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetil-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 acetil-CoA carboxylase 2 knockout mice" PNAS, 102(5) 1384-1389 (2005).

- 40 En consecuencia, existe la necesidad de medicamentos que contengan inhibidores de la ACC1 y 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

La presente invención se refiere a compuestos que presentan la estructura de fórmula (1)

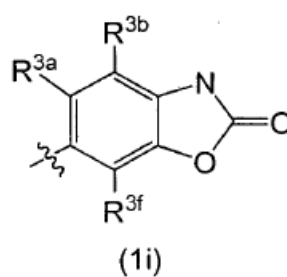
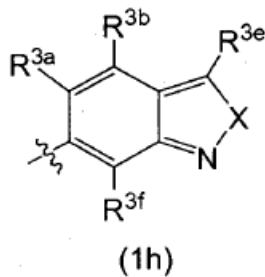
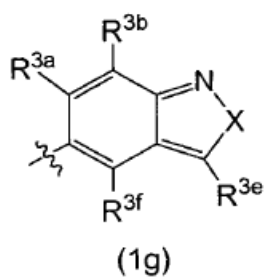
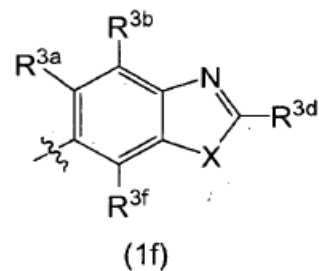
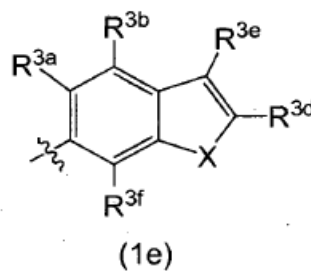
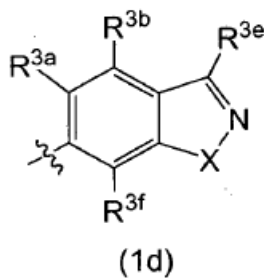
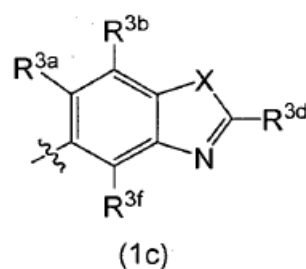
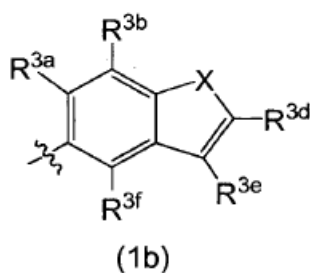
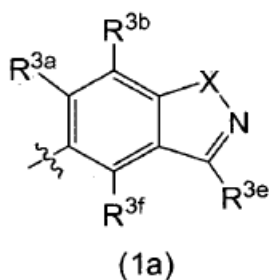


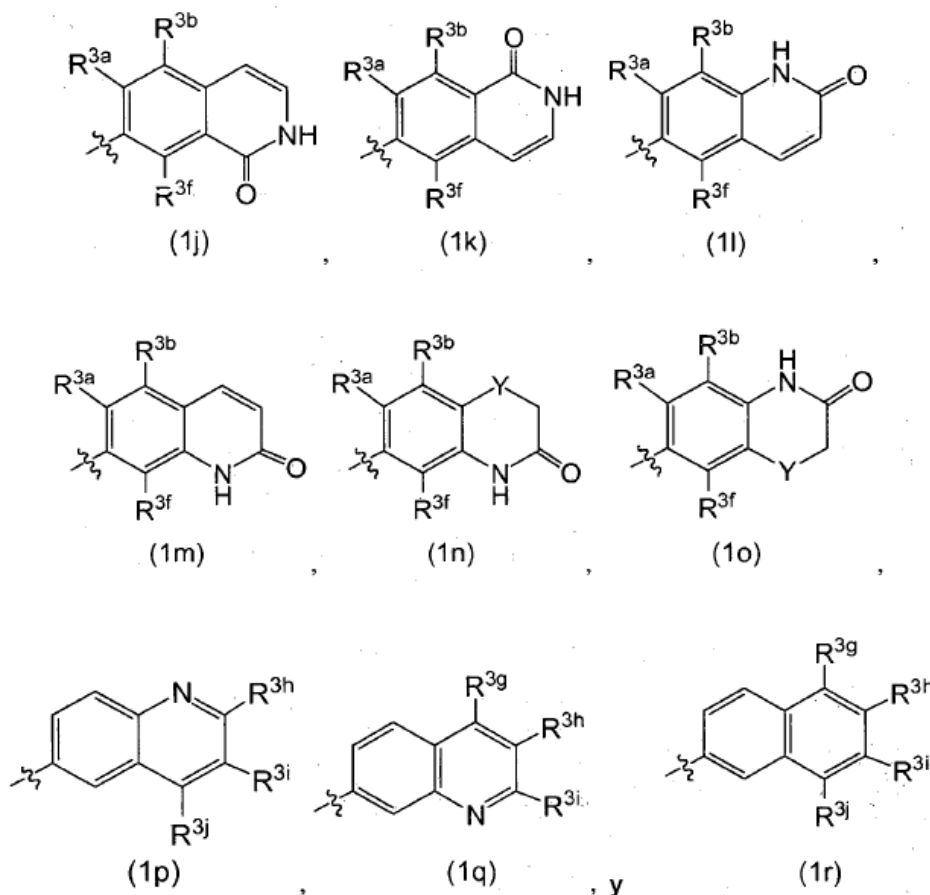
en la que

R^1 es alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), tetrahidrofurano, bencilo, piridilo, o fenilo opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de ciano y metoxi (preferiblemente R^1 es alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) o tetrahidrofurano, más preferiblemente, etilo, isopropilo o t-butilo, lo más preferiblemente t-butilo);

R^2 es hidrógeno, metilo o etilo (preferiblemente R^2 es hidrógeno o metilo, más preferiblemente hidrógeno);

R^3 es un resto químico seleccionado del grupo que consiste en





(preferiblemente, R³ es un resto químico de fórmula (1a), (1c), (1d), (1f), (1 i), (1j), (1 k), (1l), (1 m), (1n), (1o), (1 p) ó (1q), más preferiblemente, fórmula (1a), (1c), (1d), (1f), (1j) o (1k);

en las que X es O, S, o N-R^{3c}, (preferiblemente X es O o N-R^{3c}, más preferiblemente, N-R^{3c});

5 Y es CH₂ u O (preferiblemente Y es CH₂);

R^{3a} es hidrógeno o metilo (R^{3a} es preferiblemente hidrógeno);

10 R^{3b} es hidrógeno, metilo, etilo, halo, metoxi, o etoxi; (R^{3b} es preferiblemente hidrógeno, metilo, metoxi, cloro o fluoro, más preferiblemente cuando R³ es un resto químico de fórmula (1a), (1c), (1d), o (1f), entonces R^{3b} es hidrógeno, metilo o cloro, y cuando R³ es un resto químico de fórmula (1b), (1e), (1g), (1h), (1 i), (1j), (1k), (1m), (1n), o (1o), entonces R^{3b} es hidrógeno);

R^{3c} es hidrógeno, metilo, etilo, o cicloalquilo de 3 a 6 miembros (preferiblemente, R^{3c} es hidrógeno o metilo);

R^{3d} es hidrógeno, metilo, o hidroxilo (preferiblemente, R^{3d} es hidrógeno);

R^{3e} es hidrógeno, metilo, etilo, halo, o amino (preferiblemente, R^{3e} es hidrógeno o metilo, más preferiblemente, hidrógeno);

15 R^{3f} es hidrógeno, metilo, o metoxi (preferiblemente, R^{3f} es hidrógeno);

R^{3g} es hidrógeno, o metoxi (preferiblemente, R^{3g} es hidrógeno);

R^{3h} es hidrógeno, metilo, metoxi, o halo (preferiblemente, R^{3h} es hidrógeno);

R³ⁱ es hidrógeno, metilo, o metoxi (preferiblemente, R³ⁱ es hidrógeno); o

R^{3j} es hidrógeno, o metoxi (preferiblemente, R³ⁱ es hidrógeno);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de la presente invención, y (2) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. La composición puede también contener al menos un agente farmacéutico adicional (descrito en esta invención). Agentes preferidos incluyen agentes antiobesidad y/o agentes antidiabéticos (descritos más adelante en el presente documento).
- 10 En otro aspecto más de la presente descripción s un procedimiento de tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno mediado por la inhibición de la o las enzimas acetil-CoA carboxilasas en un mamífero que incluye la etapa de administrar a un mamífero, preferiblemente un humano, en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéutica del mismo.
- 15 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 de hígado graso no alcohólico (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, enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), resistencia a la insulina hepática, hiperglucemia, alteración de
- 20 la tolerancia a la glucosa, obesidad y síndrome de resistencia a la insulina. Más preferidos son diabetes de tipo II, enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), resistencia a la insulina hepática, hiperglucemia y obesidad. La más preferida es la diabetes de tipo II.
- Un aspecto preferido es un procedimiento para el tratamiento o retardo del progreso o comienzo de la diabetes de tipo 2 y trastornos relacionados con diabetes en animales que comprende las etapas de administración a un animal
- 25 en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición del mismo.
- Otro aspecto preferido es un procedimiento para el tratamiento de la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad en animales que comprende las etapas de administración a un animal en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición del mismo.
- 30 Aún otro aspecto preferido es un procedimiento para el tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) o resistencia a la insulina hepática en animales que comprende las etapas de administración a un animal en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición del mismo.
- 35 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 terapia de combinación se puede administrar en forma de (a) una única composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, 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
- 40 presente invención y un 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.

Definiciones

- 45 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención 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.
- 50 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.

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

Los términos “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.

Los términos “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) atención, 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 presente documento, inhibiendo la(S) enzima(s) acetil-CoA carboxilasas.

La expresión “compuestos de la presente invención” (a menos que específicamente se identifique 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.

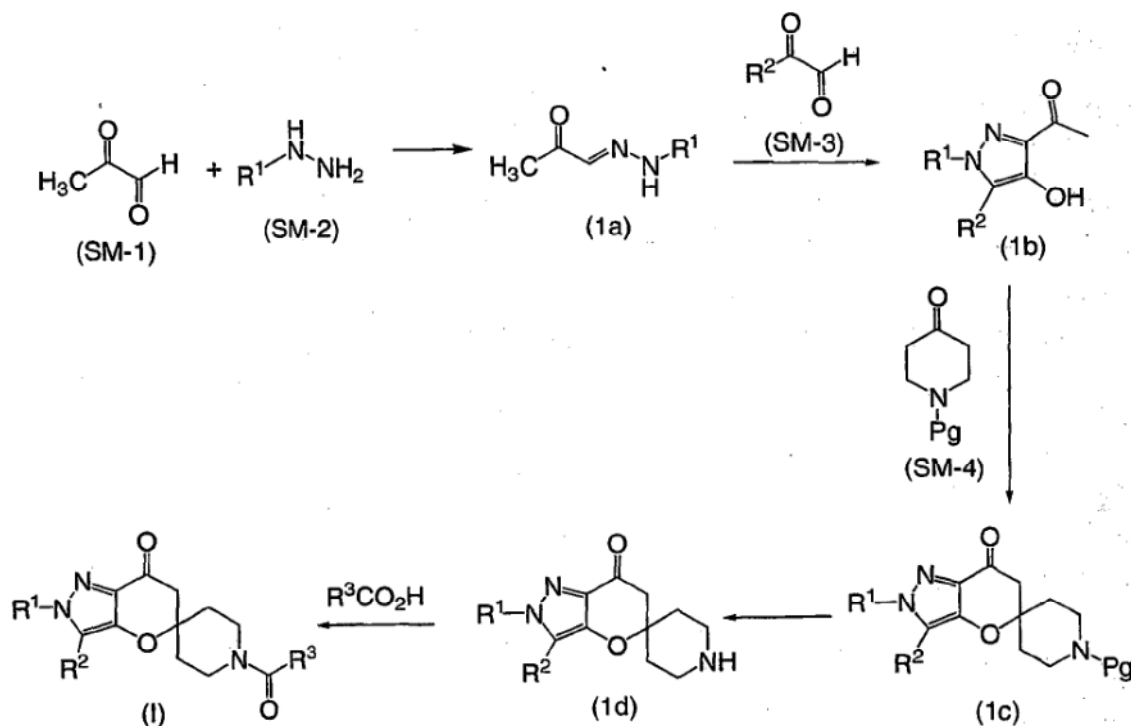
Descripción detallada

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, Nueva 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 clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección Ejemplos 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 aminoprotectores (NH-Pg) adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (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, Nueva York, 1991.

El esquema 1 describe los procedimientos generales que se podrían usar para proporcionar compuestos de la presente invención de fórmula (I)



Esquema I

El intermedio hidrazona (1a) puede formarse mediante tratamiento de metilglioxal (SM-1) con la hidracina deseada (SM-2) en un ambiente ácido, tal como ácido acético, a temperatura ambiente. El tratamiento de la hidrazona (1a) con el α -cetoaldehído (SM-3) en ácido acético acuoso a reflujo proporciona el intermedio 1-(4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)etanona (1b). De forma alternativa el intermedio 1H-pirazol (1b) puede formarse directamente mediante tratamiento del α -cetoaldehído (SM-3) deseado con el oxalato de hidrazina deseado en ácido acético acuoso a reflujo. El intermedio de pirazolespirocetona protegido con amino (1c) puede formarse con adición de una 4-piperidona protegida con amino (preferiblemente, un grupo protector BOC) con el intermedio (1b) de 1-(4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)etanona (1b) en presencia de una amina (preferiblemente, pirrolidina) a temperatura ambiente. El grupo protector se puede eliminar luego proporcionando el intermedio pirazolespirocetona (1d). Las condiciones usadas para eliminar el grupo protector amino dependerá de qué grupo protector se use. Por ejemplo, un grupo protector BOC se puede eliminar mediante tratamiento con un ácido fuerte (por ejemplo, HCl). El compuesto final (I) puede formarse usando una reacción de acoplamiento de péptido patrón con el ácido carboxílico deseado (R^3CO_2H). Por ejemplo, el intermedio de pirazolespirocetona (1d) y el ácido carboxílico (R^3CO_2H) se pueden acoplar formando un éster de ácido carboxílico activado, tal como poniendo en contacto el ácido carboxílico (R^3CO_2H) con un reactivo de acoplamiento a péptido, tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), en presencia o ausencia de un agente de activación, tal como hidroxibenzotriazol (HOBt) y en presencia de una base adecuada, tal como N,N-diisopropiletilamina (DIEA) o N-metilmorfolina (NMM), en un disolvente adecuado tal como THF y/o DMF y luego poner en contacto el éster de ácido carboxílico activado con el intermedio pirazolespirocetona (1d) para formar un compuesto de fórmula (I). De forma alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden formar convirtiendo primero el ácido carboxílico (R^3CO_2H) en un cloruro de ácido, tal como haciendo reaccionar con cloruro de tionilo y después haciendo reaccionar el cloruro ácido con el intermedio de pirazolespirocetona (1d) para formar un compuesto de fórmula (I). Otro procedimiento alternativo más conlleva tratar el ácido carboxílico (R^3CO_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 intermedio de pirazolespirocetona (1d) y la base, tal como N-metilmorfolina, en un disolvente adecuado, tal como THF y/o DMF.

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, palmitato, 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 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).
- 10 Ciertos 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
- 15 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.
- 20 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 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{129}I , ^{129}I y ^{18}F ,
- 25 respectivamente. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}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 tritados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C). Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) 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.
- 30 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
- 35 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.
- 40 Ciertos 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.
- 45 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); por tanto otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención 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 su 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, terc-butil-metil-éter, acetato de etilo, acetato de metilo, (S)-propilenglicol, (R)-propilenglicol, 1,4-butan-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 adecuados 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 descripción 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 descripción 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 (kg/m^2). Normalmente, el sobrepeso se define como un IMC de 25 - 29,9 kg/m^2 y normalmente la obesidad se define como un IMC de 30 kg/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 nº 98 – 4083 (1998).

Otro aspecto de la presente descripción 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).

Aún otro aspecto más de la presente descripción es el tratamiento de las co-morbididades 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 45 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 de hígado graso no alcohólico (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 antihiper glucémicos, agentes hipolipemiantes y agentes antihipertensores.

Agentes antiobesidad adecuados incluyen inhibidores de la 11β -hidroxi esteroide deshidrogenasa-1 (11β -HSD de tipo 1), inhibidor de la estearoil-CoA desaturasa-1 (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de la colecistoquinina-A (CCKA), 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 5HT_{2c}, 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), PYY3-36 (incluyendo análogos del mismos), 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 (Nº CAS 403987) y Nº 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 5HT_{2c} (p.ej., lorcaserina), agonista de MCR₄ (p.ej., compuestos descritos en el documento US 6.818.658), inhibidor de la lipasa (p.ej., Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (como se usa en el presente documento "PYY₃₋₃₆" incluye análogos, tales como PYY₃₋₃₆ pegilado, por ejemplo los descritos en la publicación de EE.UU. 2006/0178501), antagonistas de opioides (p.ej., naltrexona), oleoil-estrón (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, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida y tolbutamida), una meglitinida, un inhibidor de la α -amilasa (p.ej., tendamistat, trestatina y AL-3688), un inhibidor de la α -glucósido hidrolasa (p.ej., acarbosa), un inhibidor de la α -glucosidasa (p.ej., adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradamicina-Q y salbostatina), un agonista de PPAR γ (p.ej., balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona), un agonista de PPAR α/γ (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 Discov. 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).

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.

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. Todas las referencias citadas en este documento en adelante se incorporan a título de referencia.

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 μ M, 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.

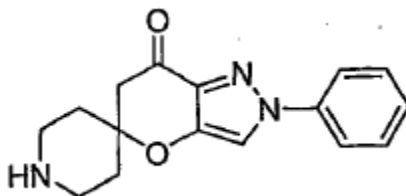
Preparación de materiales de partida e intermedios

Materiales de partida de pirazoloespirocetonas

Las pirazoloespirocetonas que se usaron para preparar los compuestos ejemplificados, se prepararon usando el procedimiento de una de las siguientes Preparaciones de Pirazoloespirocetonas 1-21.

Preparación de pirazoloespirocetona 1

2'-Fenil-2'H-espiro[piperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazon-7'(6'H)-ona



5

A una solución de fenilhidrazina (10,0 g, 92,5 mmol) en agua (30 ml) se añadió ácido acético (8,8 ml) seguido de la adición por goteo de piruvaldehído (16,7 g, 92,5 mmol) en agua (400 ml) durante un periodo de 15 minutos. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la reacción y se lavó el sólido resultante con agua (2 x 30 ml) proporcionando 2-oxopropanal fenilhidrazona como un sólido amarillo (15,2 g, 101%).

- 10 A 2-oxopropanal fenilhidrazona (5,00 g, 30,8 mmol) en ácido acético (60 ml) se añadió una solución acuosa al 40% de glioxal (5,9 g, 4,6 ml, 30,8 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 45 minutos. Se eliminó el ácido acético a presión reducida. Se diluyó la mezcla resultante con acetato de etilo (100 ml), se lavó con NaHCO₃ y NaCl ac. sat.. Se eliminaron los sólidos por filtración, se secó el filtrado sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto por CombiFlash (columna de 180 g, gradiente 0-20 de EtOAc/heptano) dando 1-(4-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etanona como un sólido amarillo (2,70 g, 43%).
- 15

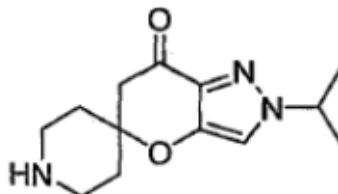
A una solución de 1-(4-hidroxi-1-fenil-1H-pirazol-3-il)etanona (2,70 g, 13,4 mmol) en metanol (25 ml) se añadió Boc-4-piperidona (2,66 g, 13,3 mmol) y pirrolidina (0,95 g, 1,1 ml, 13,3 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 días. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó el material bruto por CombiFlash (columna de 80 g, gradiente de CH₂Cl₂-heptano (1:1)/metanol) dando 7'-oxo-2'-fenil-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido pardo (1,33 g, 26%).

20

A una solución de 7'-oxo-2'-fenil-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (1,33 g, 3,47 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se eliminaron los disolventes a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un aceite pardo (0,98 g, 71%).

- 25 *Preparación de pirazoloespirocetona 2*

2'-Isopropil-2'H-espiro[piperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazon-7'(6'H)-ona



- Se añadió a una solución de clorhidrato de isopropilhidrazina (2,0 g, 18 mmol) en agua (100 ml) ácido acético (1,7 ml) seguido de la adición por goteo de piruvaldehído (2,6 g, 14,5 mmol) en agua. Se agitó la solución a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (4 veces) y se lavaron los extractos orgánicos reunidos con NaHCO₃ sat. ac. Se secó el extracto orgánico sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando 2-oxopropanal isopropilhidrazona (1,3 g, 56%).
- 30

Se añadió a una solución acuosa al 40% de glioxal (1,47 g, 1,16 ml, 10,1 mol) a una solución de 2-oxopropanal isopropilhidrazona (1,3 g, 10 mmol) en agua (90 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 veces). Se secaron los extractos orgánicos reunidos sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando 1-(4-hidroxi-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)etanona como un aceite amarillo (1,40 g, 82%).

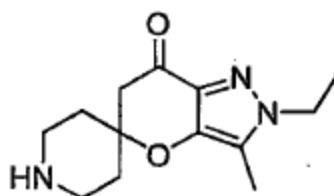
35

A una solución de 1-(4-hidroxi-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)etanona (1,40 g, 8,3 mmol) en metanol (13 ml) se añadió pirrolidina (0,59 g, 0,69 ml, 8,3 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la adición de Boc-4-piperidona (1,66 g, 8,32 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó el material bruto por CombiFlash (columna de 40 g, gradiente de 30-50% EtOAc/hexanos) dando 2'-isopropil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo como una espuma ámbar (1,08 g, 37%).

Se añadió a una solución de 2'-isopropil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (1,08 g, 3,09 mmol) en dioxano (10 ml) HCl 4M en dioxano (7,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se valoró con 2-metiltetrahydrofurano. Se filtraron los sólidos, se lavó con 2-metiltetrahydrofurano y se secaron los sólidos al aire. Los sólidos son higroscópicos y el material se recogió en CH₂Cl₂ y se concentró. Se secaron los sólidos resultantes a presión reducida dando el compuesto del título como una espuma parda (0,53 g, 68%).

Preparación de pirazoloespirocetona 3

2'-Etil-3'-metil-2'H-espiropiperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol-1-7'(6'H)-ona



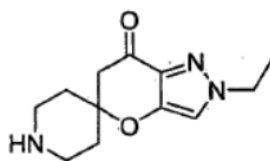
Se añadió una solución acuosa de metilgloxal (piruvaldehído) (40%, 6,5 ml, 40 mmol) a una solución de oxalato de etilhidrazina (1 g, 6,7 mmol) y ácido acético (0,57 ml, 10 mmol) en agua (11 ml), y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se secaron las capas orgánicas reunidas, se filtraron, y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con un gradiente de heptano a heptano:acetato de etilo (80:20) dando 622 mg (56%) de 1-(1-etil-4-hidroxi-5-metil-1H-pirazol-3-il)etanona como un sólido blanco.

Se añadió a una solución de 1-(1-etil-4-hidroxi-5-metil-1H-pirazol-3-il)etanona (1,93 g, 11,5 mmol) en metanol (20 ml) pirrolidina (0,82 g, 0,95 ml, 11,5 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas antes de la adición de Boc-4-piperidona (2,29 g, 11,5 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó el material bruto por CombiFlash (columna de 120 g, gradiente de 0-50% de EtOAc/hexanos) dando 2'-etil-3'-metil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo como una espuma amarilla (2,38 g, 59%).

Se añadió a una solución de 2'-etil-3'-metil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (2,38 g, 6,81 mmol) en dioxano (17 ml) HCl 4M en dioxano (17 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se valoró con 2-metiltetrahydrofurano y una pequeña cantidad de etanol. Se aislaron los sólidos por filtración, se lavó con 2-metiltetrahydrofurano y se secó al aire dando el compuesto del título como un sólido amarillo (1,78 g, 92%).

Preparación de pirazoloespirocetona 4

2'-Etil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona



Se añadió por goteo a una solución de oxalato de etilhidrazina (5,0 g, 33 mmol) en agua (50 ml) se añadió por goteo una solución de piruvaldehído (4,80 g, 4,33 ml, 26,6 mmol) en agua (550 ml). Se agitó la solución durante la noche a temperatura ambiente. Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (4 veces). Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con NaCl acuosa saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por CombiFlash

(columna de 40 g, gradiente de 0-30% EtOAc/hexanos) da 2-oxopropanal etilhidrazona como un aceite amarillo (1,83 g, 48%).

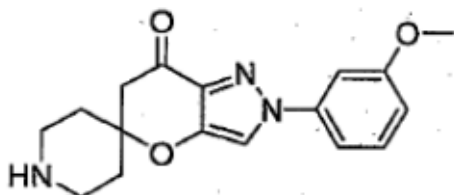
5 Se añadió una solución acuosa al 40% de glioxal (2,3 g, 1,8 ml, 16 mmol) a una solución de 2-oxopropanal etilhidrazona (1,83 g, 16 mmol) en agua (90 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 veces). Se secaron los extractos orgánicos reunidos sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando 1-(1-etil-4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)etanona como un aceite amarillo (2,16 g, 87%).

10 Se añadió a una solución de 1-(1-etil-4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)etanona (2,16 g, 14 mmol) en metanol (20 ml) pirrolidina (1,0 g, 1,2 ml, 14 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la adición de Boc-4-piperidona (2,79 g, 14 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó el material bruto por CombiFlash (columna de 80 g, gradiente de 0-50% de EtOAc/hexanos) dando 2'-etil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo como una espuma amarilla (2,39 g, 51%).

15 Se añadió a una solución de 2'-etil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (2,39 g, 7,13 mmol) en dioxano (18 ml) se añadió HCl 4M en dioxano (18 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. Los sólidos precipitaron de la solución y se aislaron por filtración a vacío. Se aislaron los sólidos por filtración a vacío y subsiguientemente se recogieron en 2-metiltetrahydrofurano y una pequeña cantidad de etanol. Se aislaron los sólidos por filtración, se lavó con 2-metiltetrahydrofurano y se secó al aire dando el compuesto del título como un sólido amarillo (1,67 g, 76%).

20 Preparación de pirazoloespirocetona 5

2'-(3-Metoxifenil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol-7'-(6'H)-ona



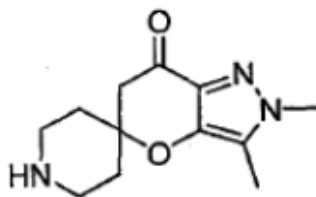
25 Se añadió ácido acético (1,7 ml) se añadió a una solución de 3-metoxifenilhidrazina (3,0 g, 17 mmol) en agua (35 ml). Esta mezcla se añadió luego por goteo a una solución de piruvaldehído (3,1 g, 2,8 ml, 17 mmol) en agua (45 ml) durante 15 minutos. Se agitó la mezcla durante dos días y se eliminaron los sólidos por filtración y se lavó con agua obteniendo 2-oxopropanal (3-metoxifenil)hidrazona como un sólido negro (1,1 g, 33%).

30 Se calentaron una mezcla de 2-oxopropanal (3-metoxifenil)hidrazona (2,88 g, 14,5 mmol), ácido acético (20 ml) y glioxal (6,3 g, 5,0 ml, 43 mmol) a reflujo durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaCl acuosa saturada. Se retiró el lodo negro por decantación y se lavó el filtrado con más NaCl acuosa saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación por CombiFlash (columna de 80 g, gradiente de 0-50% de heptano/EtOAc) da 1-[4-hidroxi-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]etanona (330 mg, 10%).

35 Se añadió a una solución de 1-[4-hidroxi-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]etanona (90 mg, 0,39 mmol) en metanol (2 ml) pirrolidina (32 µl, 0,39 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de la adición de N-Boc-4-piperidona (77 mg, 0,39 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó por CombiFlash (columna de 80 g, gradiente de 0-5% de CH₂Cl₂/metanol) dando 2'-(3-metoxifenil)-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (66 mg, 41%).

40 Se añadió a una solución de 2'-(3-metoxifenil)-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (66 mg, 0,16 mmol) en metanol (1,5 ml) se añadió HCl 2M en dietiléter (1,2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los disolventes a presión reducida dando el compuesto del título como una sal clorhidrato (60 mg, 107%).

Preparación de pirazoloespirocetona 6

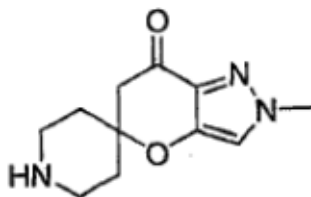
2',3'-Dimetil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano-[3,2-c]-pirazol-1-7'(6'H)-ona

5 Se añadió lentamente ácido acético (4,1 ml) a una solución de metilhidrazina (2,0 g, 2,3 ml, 43 mmol) en agua (100 ml). Esta mezcla se añadió luego por goteo a una solución de piruvaldehído (6,26 g, 5,65 ml, 34,7 mmol) en agua (175 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 días. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (4 veces), se lavaron los extractos orgánicos reunidos con NaCl acuosa saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando 2-oxopropanal metilhidrazona (3,4 g, 78%).

10 Se añadió a una solución acuosa al 40% piruvaldehído (5,5 ml, 34 mmol) una solución de 2-oxopropanal metilhidrazona (3,4 g, 34 mmol) en agua (100 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con EtOAc (4 veces). Se secaron los extractos orgánicos reunidos sobre NaSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por CombiFlash (columna de 40 g, gradiente de 0-30% EtOAc/hexanos) dando 1-(4-hidroxi-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)etanona (2,02 g, 39%).

15 Se añadió pirrolidina (0,93 g, 1,1 ml, 13 mmol) a una solución de 1-(4-hidroxi-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)etanona (2,02 g, 13 mmol) en metanol (20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas antes de la adición de N-Boc-piperidona (2,61 g, 13 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche antes de la concentración hasta sequedad. Se purificó el material bruto por CombiFlash (columna de 120 g, gradiente de 0-50% de EtOAc/hexanos) dando 2',3'-dimetil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (2,38 g, 54%).

20 Se añadió a una solución de 2',3'-dimetil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (2,38 g, 7,10 mmol) en dioxano (17 ml) HCl 4M en dioxano (17 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de concentrar hasta sequedad. Se trituró el residuo con 2-metiltetrahidrofurano y una pequeña cantidad de etanol. Se aislaron los sólidos por filtración, se lavó con 2-metiltetrahidrofurano y se secó al aire dando el compuesto del título como un sólido amarillo (1,70 g, 88 %).

*Preparación de pirazoloespirocetona 7*25 2'-Metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol-7'(6'H)-ona

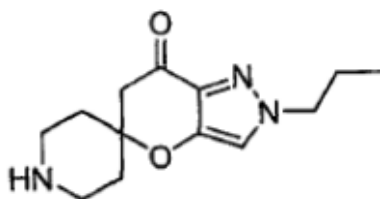
30 Se añadió a una solución acuosa al 40% de glioxal (7,1 ml, 62 mmol) una solución de 2-oxopropanal metilhidrazona (6,17 g, 61,6 mmol) en agua (300 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora antes de enfriar a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (4 veces). Se secaron los extractos orgánicos reunidos sobre NaSO₄, se filtró, se concentró y se purificó por CombiFlash (columna de 120 g, gradiente de 30-40% de EtOAc/hexanos) dando 1-(4-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)etanona (5,93 g, 69%).

35 Se añadió pirrolidina (3,0 g, 3,5 ml, 42 mmol) a una solución de 1-(4-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)etanona (5,93 g, 42,3 mmol) en metanol (50 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la adición de N-Boc-piperidona (8,43 g, 42,3 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche antes de la concentración hasta sequedad. Se purificó el material bruto por CombiFlash (columna de 120 g, gradiente de 0-50% de EtOAc/hexanos) dando el producto deseado que contiene material de partida no reaccionado. Este material se trituró con 30% de EtOAc/hexanos, se filtraron los sólidos y se secó al aire dando 2'-metil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (6,8 g, 50%).

- 5 Se agitó una solución de 2'-metil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (6,83 g, 21.3 mmol) en ácido trifluoroacético/CH₂Cl₂ 1 :1 (38 ml de volumen total) a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió a esto HCl 1N y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se neutralizó la fase acuosa con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. Aparecieron sólidos en el extracto de CH₂Cl₂ y se aislaron por filtración a vacío dando el compuesto del título como un sólido blanco (2,66 g, 43%). Se extrajo de nuevo la fase acuosa con CHCl₃ (3 veces), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando un segundo lote del compuesto del título (1,36 g, 29%). Se basificó la fase acuosa hasta pH 12 con NaOH 1N y se extrajo con CHCl₃ (6x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando un tercer lote del compuesto del título (1,56 g, 33%).

Preparación de pirazoloespirocetona 8

- 10 2'-Propil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol-7'(6'H)-ona



- 15 Se añadió ácido acético (2,9 ml, 50 mmol) a una solución de oxalato de n-propilhidrazina (5,0 g, 30 mmol) en agua (100 ml). Se añadió esta mezcla a una solución de piruvaldehído (4,39 g, 3,96 ml, 24.4 mmol) en agua (500 ml). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (4 veces) y se lavaron los extractos orgánicos reunidos con NaHCO₃ acuoso saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando 2-oxopropanal propilhidrazona (3,74 g, 96%).

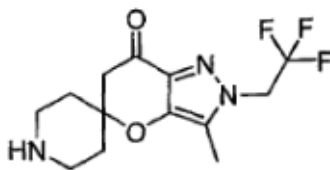
- 20 Se añadió una solución acuosa al 40% de glioxal (4,23 g, 3,35 ml, 29,2 mmol) a una solución de 2-oxopropanal propilhidrazona (3,74 g, 29.2 mmol) en agua (185 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 veces). Se secaron los extractos orgánicos reunidos sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando 1-[4-(hidroximetil)-1-propil-1H-pirazol-3-il]etanona de 50% de pureza (3,60 g, 73%).

- 25 Se añadió pirrolidina (1,52 g, 1,77 ml, 21,4 mmol) a una solución de 1-[4-(hidroximetil)-1-propil-1H-pirazol-3-il]etanona (3,6 g, 21 mmol) en metanol (33 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la adición de N-Boc-piperidona (4,26 g, 21,4 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche antes de la concentración hasta sequedad. Se purificó el material bruto por CombiFlash (columna de 80 g, gradiente de 0-50% de EtOAc/hexanos) dando 7'-oxo-2'-propil-6',7'-dihidro-1H,2H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (1,93 g, 26%).

- 30 Se añadió y se agitó durante 20 minutos a una solución de 7'-oxo-2'-propil-6',7'-dihidro-1H,2H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (1,39 g, 3,98 mmol) en dioxano (10 ml). Se concentró la mezcla y se valoró con 2-metiltetrahidrofurano y una pequeña cantidad de etanol. Se aisló el sólido por filtración, se lavó con 2-metiltetrahidrofurano y se secó durante la noche dando el compuesto del título (853 mg, 86%).

Preparación de pirazoloespirocetona 9

- 3'-Metil-2'-(2,2,2-trifluoroetil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol-7'(6'H)-ona



- 35 Se añadió una solución acuosa al 40% de metilglioxal (33,2 g, 184 mmol) a una solución acuosa al 70% de trifluoroetilhidrazina (10 g, 61 mmol) en agua (100 ml). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 2,5 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, NaHCO₃ acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto por CombiFlash (columna de 80 g,

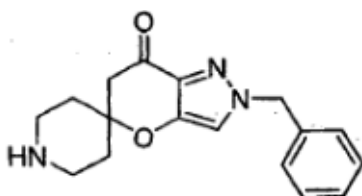
gradiente de EtOAc/hexanos) obteniendo 1-[4-hidroxi-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il]etanona (3,51 g, 25%).

- 5 Se añadió a una solución de 1-[4-hidroxi-5-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il]etanona (3,51 g, 15,8 mmol) en metanol (25 ml) N-Boc-4-piperidona (3,15 g, 15,8 mmol) seguido de pirrolidina (1,12 g, 1,32 ml, 15,8 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 días. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó por CombiFlash (columna de 120 g, Gradiente de EtOAc/hexanos) dando 3'-metil-7'-oxo-2'-(2,2,2-trifluoroetil)-6',7'-dihidro-1H,2H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (1,22 g, 16%).

- 10 Se añadió a una solución de 3'-metil-7'-oxo-2'-(2,2,2-trifluoroetil)-6',7'-dihidro-1H,2H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (1,22 g, 3,02 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (8 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas antes de la concentración obteniendo la sal clorhidrato del compuesto del título.

Preparación de pirazoloespirocetona 10

2'-Bencil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol-7'(6'H)-ona



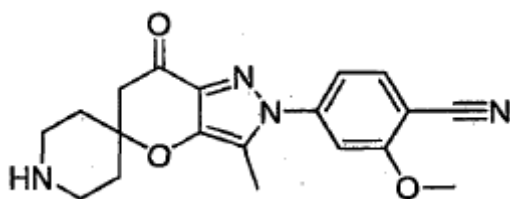
- 15 Se añadió por goteo a una solución de clorhidrato de bencilhidrazina (11,1 g, 57,1 mmol) en agua (100 ml) una solución de piruvaldehído (10,3 g, 9,3 ml, 57,1 mmol) en agua (500 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (4 x 150 ml). Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con NaCl acuosa saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando 2-oxopropanal bencilhidrazona (10,1 g, 100%).
- 20 Se añadió a una solución acuosa al 40% de glioxal (8,28 g, 6,55 ml, 57,1 mmol) una suspensión de 2-oxopropanal bencilhidrazona (10,1 g, 57,1 mmol) en agua (250 ml) y metanol (25 ml). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 3 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 100 ml) y se lavaron los extractos orgánicos reunidos con agua, NaCl acuosa saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto por CombiFlash (columna de 120 g, gradiente e 0-100% EtOAc/heptano) dando 1-(1-bencil-4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)etanona (4,07 g, 33%).
- 25

- 30 Se añadió a una solución de 1-(1-bencil-4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)etanona (4,07 g, 18,8 mmol) en metanol (50 ml) N-Boc-4-piperidona (3,75 g, 18,8 mmol) seguido de pirrolidina (1,34 g, 1,57 ml, 18,8 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 días. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó por CombiFlash (columna de 120 g, gradiente de EtOAc/hexanos) dando 2'-bencil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (3,02 g, 40%).

Se añadió a una solución de 2'-bencil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (1,22 g, 3,02 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) ácido trifluoroacético (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche antes de la concentración obteniendo la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título (311 mg, 100%).

- 35 *Preparación de pirazoloespirocetona 11*

2-Metoxi-4-(3'-metil-7'-oxo-6',7'-dihidro-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano-[3,2-c]pirazol]-2'-il)benzonitrilo



Se añadió a una solución de 4-fluoro-2-metoxibenzonitrilo (100 g, 0,662 mol) en etanol (0,66 l) hidrazina monohidratada (331 g, 0,321 l, 6,62 mol). Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con agua (750 ml), se agitó durante 1,5 horas y se recogieron los sólidos resultantes por filtración. Se lavaron los sólidos con agua (2 x 250 ml) y se secó al aire durante 3 horas. Se secaron luego los sólidos en una estufa a vacío a 45° C. Se disolvió el material en dioxano (2 l) y se burbujeó HCl gas a través durante 30 minutos. Se filtraron los sólidos resultantes y se lavó con metil-terc-butílico (2 x 1 l). Se secaron los sólidos al aire durante 1 hora y se secaron los sólidos resultantes en una estufa a vacío a 45° C dando clorhidrato de hidrazino-2-metoxibenzonitrilo (115,6 g, 87,5%).

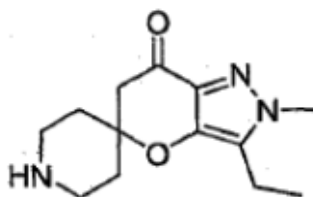
Se calentó a reflujo durante la noche una mezcla de clorhidrato de 2-metoxibenzonitrilo (1,00 g, 5,00 mmol) en ácido acético (20 ml) y metilglioxal (1,80 g, 1,63 ml, 25,0 mmol). Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y NaCl acuosa saturada. Se eliminaron los sólidos por filtración y se lavó la capa orgánica con NaCl acuosa saturada. Se secó el extracto orgánico sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto por CombiFlash (columna de 40 g, gradiente de 0-10 CH₂Cl₂/MeOH) dando 4-(3-acetil-4-hidroxi-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metoxibenzonitrilo (47 mg, 4%).

Se añadió a una solución de 4-(3-acetil-4-hidroxi-5-metil-1H-pirazol-1-il)-2-metoxibenzonitrilo (47 mg, 0,17 mmol) en metanol (2 ml) N-Boc-4-piperidona (34 mg, 0,17 mmol) seguido de pirrolidina (12 mg, 14 µl, 0,17 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó por CombiFlash dando 2'-(4-ciano-3-metoxifenil)-3'-metil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (74 mg, 95%).

Se agitó una solución de 2'-(4-ciano-3-metoxifenil)-3'-metil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (74 mg, 0,16 mmol) en metanol (1 ml) y HCl conc. (0,82 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los disolventes a presión reducida dando la sal clorhidrato del compuesto del título (70 mg, 110%).

Preparación de pirazoloespirocetona 12

3'-Etil-2'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol-7'(6'H)-ona



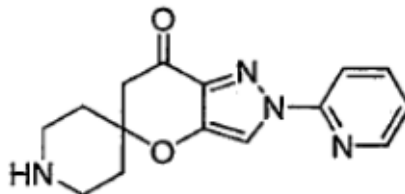
Se añadió a una solución de 2-oxopropanal metilhidrazona (3,0 g, 30 mmol) en agua 150 ml) 2-oxobutiraldehído (4,0 g, 46 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (4 veces) y se secaron los extractos orgánicos reunidos sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material bruto contiene 1-(5-etil-4-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)etanona (2,93 g, 37%) junto con 2-oxopropanal metilhidrazona no reaccionada y se usó el material sin más purificación.

Se añadió a una solución de 1-(5-etil-4-hidroxi-1-metil-1H-pirazol-3-il)etanona (2,93 g, 17,4 mmol) en metanol (27 ml) pirrolidina (1,24 g, 1,44 ml, 17,4 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas. A esta mezcla se añadió N-Boc-4-piperidona (3,47 g, 17,4 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó por CombiFlash (columna de 80 g, gradiente de 0-50% de EtOAc/hexanos) dando 3'-etil-2'-metil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (376 mg, 6,2%). A una solución de 3'-etil-2'-metil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (376 mg, 1,08 mmol) en dioxano (4 ml) se

añadió HCl 4M en dioxano (2,7 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la concentración. Se trituró el material bruto con 2-metiltetrahidrofurano y una pequeña cantidad de etanol. Se recogieron estos sólidos por filtración, se lavó con 2-metiltetrahidrofurano y se secó al aire dando la sal clorhidrato del compuesto del título (242 mg, 90%).

5 Preparación de pirazoloespirocetona 13

2'-piridin-2-il-2H-espiropiperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol-7'(6H)-ona



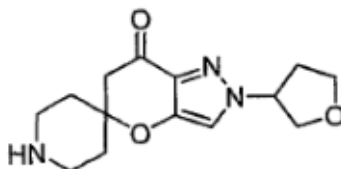
10 Se añadió a una solución de 2-piridilhidrazina (10,0 g, 91,6 mmol) en agua (30 ml) ácido acético (8,7 ml). Se añadió luego esta mezcla a una solución de piruvaldehído (16,5 g, 14,9 ml, 91,6 mmol) en agua (400 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se neutralizó la mezcla con NaHCO_3 (sólido) tras lo cual se forma un precipitado amarillo. Se aisló el sólido por filtración y luego se lavó con agua (30 ml). Se secaron los sólidos a alto vacío dando 2-oxopropanal piridin-2-ilhidrazona como un sólido amarillo (6,12 g, 41%).

15 Se calentó una solución de 2-oxopropanal piridin-2-ilhidrazona (6,12 g, 37,5 mmol) y glioxal (16,3 g, 12,9 ml, 113 mmol) en agua (50 ml) and metanol (10 ml) a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y secuencialmente se lavó con NaHCO_3 acuosa saturada, NaCl acuosa saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se paó el material bruto sobre un lecho de gel de sílice, eluyendo con heptano/EtOAc (1:2, 300 ml) dando 1-(4-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il)etanona (199 mg, 2.6%). A una solución de 1-(4-hidroxi-1-piridin-2-il-1H-pirazol-3-il)etanona (199 mg, 0,98 mmol) en metanol (5 ml) se añadió N-Boc-4-piperidona (195 mg, 0,98 mmol) y pirrolidina (70 μl , 0,98 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los disolventes a presión reducida, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 (1x), NaCl acuosa saturada (3 veces), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró dando la enamina 2'-piridin-2-il-7'-pirrolidin-1-il-1H,2H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (198 mg, 56%).

25 Se añadió a una solución de 2'-piridin-2-il-7'-pirrolidin-1-il-1H,2H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (198 mg, 0,52 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) ácido trifluoroacético (4 ml) y agua (0,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los disolventes a presión reducida dando la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título.

Preparación de pirazoloespirocetona 14

2'-(Tetrahidrofuran-3-il)-2'H-espiropiperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazon-7'(6'H)-ona



30 Se añadió lentamente ácido acético (1,7 ml.) a una solución de clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilhidrazina (2,50 g, 18,0 mmol) (preparado como describió Bacon, E. R.; Singh, B.; and Leshner, G. Y. en el documento US 5.294.612) en agua (30 ml). Esta mezcla se añadió luego por goteo a una solución de piruvaldehído (2,59 g, 2,34 ml, 14,4 mmol) en agua (240 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en un embudo de separación, se añadió NaCl y se disolvió en la fase acuosa y luego se extrajo con CH_2Cl_2 (6 veces). Se secaron los extractos orgánicos reunidos sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró dando el material bruto, que se purificó por preabsorción del aceite en SiO_2 seguido de cromatografía (Isco, columna de 80 g RediSep) eluyendo con un gradiente de 0-80% de EtOAc/heptano durante 80 minutos. El análisis de las fracciones dio lugar al aislamiento de 2-oxopropanal tetrahidrofuran-3-ilhidrazona (1,19 g, 53%).

Se añadió una solución acuosa al 40% de glioxal (0,83 g, 0,65 ml, 5,7 mmol) se añadió a 2-oxopropanal tetrahidrofuran-3-ilhidrazona (0,89 g, 5,7 mmol) en agua (50 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 1 hora, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (4 veces), Se secaron los extractos orgánicos reunidos sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se secó a alto vacío dando material

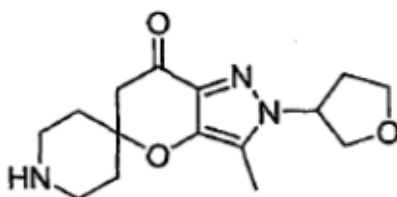
bruto. Se llevó a cabo la purificación mediante preadsorción del aceite bruto en SiO_2 seguido de cromatografía (Isco CombiFlash 100, columna de 40 g RediSep) eluyendo con un gradiente de 25-55% EtOAc/heptano durante 40 minutos manteniendo un periodo de 10 minutos a 55% dando 1-[4-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-3-il]etanona (1,12 g, 19%) y 1-[4-hidroxi-5-metil-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-3-il]etanona (1,20 g, 8,4%).

Se añadió a una solución de 1-[4-hidroxi-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-3-il]etanona (210 mg, 1,07 mmol) en metanol (3 ml) pirrolidina (76 mg, 88 μl , 1,07 mmol). Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la adición de N-Boc-4-piperidona (213 mg, 1,07 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche antes de la concentración. Se preabsorbió el material bruto en SiO_2 y se sometió a cromatografía (Isco CombiFlash 100, columna de 12 g RediSep) eluyendo con un gradiente de 10-50% de EtOAc/heptano durante 50 minutos dando 7'-oxo-2'-(tetrahidrofuran-3-il)-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (404 mg, 36%).

Se añadió a una solución de 7'-oxo-2'-(tetrahidrofuran-3-il)-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (144 mg, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) HCl 4M en dioxano (0,96 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la concentración hasta sequedad. Se tritura con dietiléter y una pequeña cantidad de etanol. Se recogieron estos sólidos por filtración a vacío, se lavó con dietiléter y se secó a alto vacío dando 2'-(tetrahidrofuran-3-il)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6H)-ona (49 mg, 41%).

Preparación de pirazolespirocetona 15

3'-Metil-2'-(tetrahidrofuran-3-il)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6H)-ona

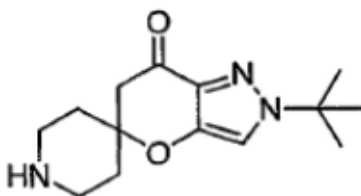


Se añadió a una solución de 1-[4-hidroxi-5-metil-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazol-3-il]etanona (preparado como se describió en preparación de pirazolespirocetona 14) (304 mg, 1,45 mmol) en metanol (4,5 ml) pirrolidina (103 mg, 120 μl , 1,45 mmol). Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la adición de N-Boc-4-piperidona (288 mg, 1,45 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche antes de la concentración. Se preabsorbió el material bruto en SiO_2 y se sometió a cromatografía (Isco CombiFlash 100, columna de 12 g RediSep) eluyendo con un gradiente de 10-50% de EtOAc/heptano durante 50 minutos dando 3'-metil-7'-oxo-2'-(tetrahidrofuran-3-il)-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (299 mg, 53%).

Se añadió a una solución de 3'-metil-7'-oxo-2'-(tetrahidrofuran-3-il)-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (295 mg, 0,75 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) HCl 4M en dioxano (1,9 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la concentración hasta sequedad. Se tritura con dietiléter y una pequeña cantidad de etanol. Se recogieron estos sólidos por filtración a vacío, se lavó con dietiléter y se secó a alto vacío dando 3'-metil-2'-(tetrahidrofuran-3-il)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6H)-ona (106 mg, 43%).

Preparación de pirazolespirocetona 16

2'-terc-Butil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6H)-ona

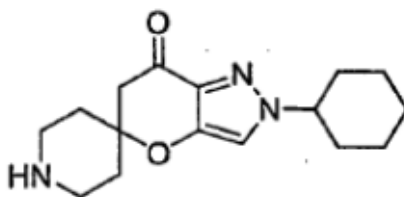


Se cargó en un reactor de 200 l: agua (72 l) y monoclóhidrato de (1,1-dimetiletil)hidrazina (13,4 kg, 108 moles). Se agitó la solución durante 15 minutos at 23° C (hasta que todos los sólidos se disolviesen), luego se añadió 2-oxo-propanal (14,8 kg, 82,1 moles) se añadió y mantuvo durante un mínimo de 4 horas. Se extrajo la solución de reacción 2 veces con MTBE (54 l). Se lavaron las capas orgánicas reunidas 2 veces con NaOH 1N (32 l), 1 vez con agua (32 l), y se concentró (220 mmHg, 30° C) hasta un volumen de agitación mínimo. Se añadió al concentrado: 5 etanolal (glioxaldehído) (27,3 kg, 188 moles) y se calentó la reacción hasta 95° C, permitiendo que el residuo MTBE destile con el fin de alcanzar la temperatura deseada. Después de 1,5 horas, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente (durante 1 hora) y se extrajo 2 veces con MTBE (54 l). Se lavaron las capas orgánicas reunidas 2 veces con NaOH 1N (34 l). Se enfrió las capas acuosas reunidas hasta 5° C, se acidificó a pH 3 con HCl 33-40 en p/p% en agua (6 l), luego se extrajo 2 veces con MTBE (54 l). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con agua (36 l) y se concentró (200 mmHg, 30 °C) hasta un volumen de agitación mínimo. Se añadió al concentrado: 10 metanol (109 l), N-BOC-4-piperidona (16,7 kg, 84 moles), y pirrolidina (1,4 l, 16 moles). Se calentó la reacción hasta 68° C durante 24 horas, se enfrió hasta 50° C, y se forzó vacío para destilar hasta un volumen de agitación mínimo. 15 Se retiró el vacío y se añadió acetato de etilo (45 l), se destiló (presión atmosférica) hasta un volumen de agitación bajo, luego se añadió MTBE (72 l). Se retorna la solución a un reflujo virgoso, luego se añadió n-heptano (82 l), durante 30 minutos, mientras enfria hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtraron los sólidos a través de un filtro Nutsche, se lavó con MTBE/n-heptano 1:1,1 (50 l), y se secó a vacío a 50° C durante 12 h. Se aislaron 10,0 kg (27,5 moles, 33% en general) de 2'-terc-butyl-7'-oxo-6',7'-dihidro-2H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido cristalino. 20

Se cargó en un reactor de 200 l: 2'-terc-butyl-7'-oxo-6',7'-dihidro-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (8,3 kg, 22,8 moles), acetato de etilo (89 l), y metanol (24 l). Se enfrió la solución hasta 0° C, y se añadió cloruro de acetilo (11,0 l, 155 moles) se añadió durante 30 minutos. Tras adición, se dejó calentar la reacción to temperatura ambiente y reaccionó durante 4 horas. Se calentó la solución con el fin de destilar hasta un volumen de reacción de 41 l, se rellena lentamente con acetato de etilo (~22 l) hasta que se alcanzase una temperatura interna de 72° C. Se enfrió hasta temperatura ambiente durante 3 horas, se filtraron los sólidos a través de un filtro Nutsche, se lavó con acetato de etilo (5,3 l), y se secó a vacío a 50° C durante 12 horas. Se aislaron 6,6 kg (22,0 moles, 96%) de 2'-terc-butyl-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona como un sólido cristalino. 25

Preparación de pirazoloespirocetona 17

30 2'-Ciclohexil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona



Se añadió lentamente ácido acético (3,15 ml, 54,8 mmol) a una solución de ciclohexilhidrazina HCl en H₂O (60 ml). Se añadió luego la solución resultante gota a gota a una solución de piruvaldehído (4,78 g, 26,6 mmol) en H₂O (540 ml). Se agitó esta solución durante la noche a temperatura ambiente. Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (4 veces). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida. Se purificó luego el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a una mezcla 70:30 de hexanos:acetato de etilo dando 2,54 g (45%) de 2-oxopropanal ciclohexil-hidrazona como un aceite ámbar. 35

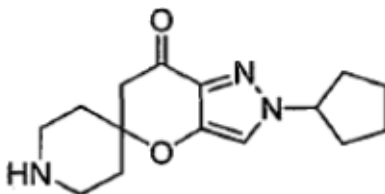
Se añadió una solución acuosa al 40% de glioxal (1,73 ml, 15,1 mmol) a 2-oxopropanal ciclohexil-hidrazona (2,54 g, 15,1 mmol) en H₂O (125 ml). Se calentó luego la mezcla a reflujo. Después de 1 hora, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 veces). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida dando 3,22 g de 1-(4-hidroxi-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)etanona como un aceite amarillo. Se usó luego el producto bruto en la siguiente etapa sin más purificación. 40

Se añadió pirrolidina (1,10 g, 15,5 mmol) a una solución de 1-(4-hidroxi-1-ciclohexil-1H-pirazol-3-il)etanona (3,22 g, 15,5 mmol) MeOH (25 ml). Se agitó luego la solución roja oscura durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió luego 1-(N-Boc)-4-piperidona (3,08 g, 15,5 mmol) a la solución, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró luego la mezcla a presión reducida. Se purificó luego el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexanos (30:70 a 50:50) dando un compuesto amarillo. Se trituró luego el aceite amarillo con hexanos durante 1 hora tras lo cual se obtuvo un sólido blanco. Se filtró el sólido, se lavó con hexanos y se secó al aire durante la noche. Se obtuvo 372 mg (6%) de 2'-ciclohexil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco.

Se añadió una solución de 2'-ciclohexil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (372 mg, 0,955 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) a temperatura ambiente una solución de HCl (4 M en 1,4-dioxano, 2,39 ml, 9,55 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se tritura durante -1 hora en 2-metiltetrahidrofurano y una pequeña cantidad de EtOH. Se recogió el sólido por filtración a vacío dando 223 mg (80%) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

Preparación de pirazoloespirocetona 18

2'-Ciclopentil-2'H-espiropiperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona



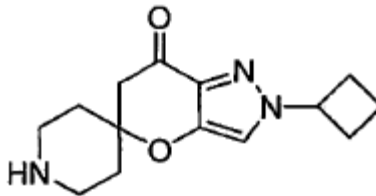
Se añadió lentamente a ácido acético (1,39 ml, 24,2 mmol) una solución de ciclopentilhidrazina HCl (2,0 g, 15 mmol) en H₂O (24 ml). Se añadió luego la solución resultante gota a gota a una solución de piruvaldehído (40%, 1,90 ml, 11,7 mmol) en H₂O (200 ml).

Se agitó esta solución durante la noche a temperatura ambiente. Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (4 veces). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida. Se purificó luego el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a una mezcla 70:30 de hexanos:acetato de etilo dando 1,53 g (68%) de 2-oxopropanal ciclopentilhidrazona como un aceite ámbar.

Se añadió una solución acuosa al 40% de glioxal (1,88 ml, 16,4 mmol) a 2-oxopropanal ciclopentilhidrazona (2,53 g, 16,4 mmol) en H₂O (125 ml). Se calentó luego la mezcla a reflujo. Después de 1 hora, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 veces). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida dando 1,68 g (53%) de 1-(4-hidroxi-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)etanona como un aceite amarillo. Se usó luego el producto bruto en la siguiente etapa sin más purificación.

Se añadió pirrolidina (0,615 g, 8,65 mmol) a una solución de 1-(4-hidroxi-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il)etanona (1,68 g, 8,65 mmol) MeOH (15 ml). Se agitó luego la solución roja oscura durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió luego 1-(N-Boc)-4-piperidona (1,72 g, 8,65 mmol) a la solución, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró luego la mezcla a presión reducida. Se purificó luego el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexanos (30:70 a 50:50) dando un compuesto amarillo. Se trituró luego el aceite amarillo con hexanos durante 1 hora tras lo cual se obtuvo un sólido blanco. Se filtró el sólido, se lavó con hexanos y se secó al aire durante la noche. Se obtuvo 811 mg (25%) de 2'-ciclopentil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de de terc-butilo como un sólido amarillo.

Se añadió a una solución de 2'-ciclopentil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (811 mg, 2,16 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de HCl (4M en 1,4-dioxano, 5,40 ml, 21,6 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se tritura durante ~1 hora en 2-metiltetrahidrofurano y una pequeña cantidad de EtOH. Se recogió el sólido por filtración a vacío dando 378 mg (64%) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

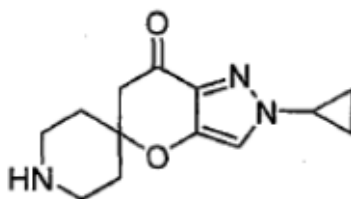
*Preparación de pirazoloespirocetona 19*2'-Ciclobutil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazon-7'(6'H)-ona

5 Se añadió lentamente ácido acético (2,32 ml, 40,4 mmol) a una solución de ciclobutilhidrazina HCl (3,0 g, 24 mmol) en H₂O (35 ml). Se añadió luego la solución resultante gota a gota a una solución de piruvaldehído (40%, 3,18 ml, 19,6 mmol) en H₂O (300 ml). Se agitó esta solución durante la noche a temperatura ambiente. Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (4 veces). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida. Se purificó luego el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con un gradiente de 100% de hexanos a una mezcla 70:30 de hexanos:acetato de etilo dando 1,38 g (40%) de 2-oxopropanal ciclobutilhidrazona como un aceite ámbar.

15 Se añadió una solución acuosa al 40% de glioxal (1,13 ml, 9,84 mmol) a 2-oxopropanal ciclobutilhidrazona (1,38 g, 9,84 mmol) en H₂O (70 ml). Se calentó luego la mezcla a reflujo. Después de 1 hora, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 veces). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida dando 1,53 g (86%) de 1-(4-hidroxi-1-ciclobutil-1H-pirazol-3-il)etanona como un aceite amarillo. Se usó luego el producto bruto en la siguiente etapa sin más purificación.

20 Se añadió pirrolidina (0,604 g, 8,49 mmol) a una solución de 1-(4-hidroxi-1-ciclobutil-1H-pirazol-3-il)etanona (1,53 g, 8,49 mmol) MeOH (15 ml). Se agitó luego la solución roja oscura durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió luego 1-(N-Boc)-4-piperidona (1,69 g, 8,49 mmol) a la solución, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró luego la mezcla a presión reducida. Se purificó luego el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexanos (30:70 a 50:50) dando una aceite amarillo. Se trituró luego el aceite amarillo con hexanos durante 1 hora tras lo cual se obtuvo un sólido blanco. Se filtró el sólido, se lavó con hexanos y se secó al aire durante la noche. Se obtuvo 812 mg (27%) de 2'-ciclobutil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

25 Se añadió a una solución de 2'-ciclobutil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (812 mg, 2,25 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) a temperatura ambiente una solución de HCl (4M en 1,4-dioxano, 5,62 ml, 22,5 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se tritura durante -1 hora en 2-metiltetrahydrofurano y una pequeña cantidad de EtOH. Se recogió el sólido por filtración a vacío dando 332 mg (57%) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

*Preparación de pirazoloespirocetona 20*2'-Ciclopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona

35 Se añadió lentamente ácido acético (1,71 ml, 29,9 mmol) a una solución de ciclopropil-hidrazina HCl (2,5 g, 18,1 mmol) en H₂O (30 ml), y se añadió luego rápidamente por goteo a una solución de piruvaldehído (40%, 2,36 ml, 14,5 mmol) en H₂O (240 ml). Se agitó esta solución durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió sal a la capa acuosa y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 veces). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida dando 1,04 g de producto bruto como un aceite rojizo. Se purificó el producto bruto mediante

cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexanos (25:75 a 50:50) dando 637 mg (35%) de 2-oxopropanal ciclopropilhidrazona como un sólido amarillo.

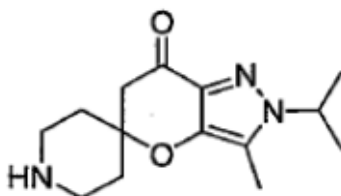
Se añadió una solución acuosa al 40% de glioxal (0,44 ml, 3,84 mmol) a 2-oxopropanal ciclopropilhidrazona (485 mg, 3,84 mmol) en H₂O (30 ml). Se calentó luego la mezcla a reflujo. Después de 1 hora, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 veces). Se separaron las capas, y se apartó la capa orgánica. Se añadió salmuera a la capa acuosa, y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 veces). Se secaron los extractos orgánicos reunidos (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó luego el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptano (10:90 a 50:50) dando 370 mg (58%) de 1-(4-hidroxi-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)etanona como un aceite amarillo.

Se añadió pirrolidina (0,154 g, 2,16 mmol) a una solución de 1-(4-hidroxi-1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)etanona (360 mg, 2,17 mmol) en MeOH (3 ml). Se agitó luego la solución roja oscura durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió luego 1-(N-Boc)-4-piperidona (431 mg, 2,16 mmol) a la solución, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una cantidad adicional de 1-(N-Boc)-4-piperidona (50 mg). Se agitó la mezcla de reacción durante unas 4 horas más. Se concentró luego la mezcla a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano (10:90 a 50:50) dando 488 mg (65%) de 2'-ciclopropil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo.

Se añadió a una solución de 2'-ciclopropil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (475 mg, 1,37 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente una solución de HCl (4 M en 1,4-dioxano, 3,42 ml, 13,7 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se trituró durante la noche en dietiléter y una pequeña cantidad de EtOH. Se recogió el sólido por filtración a vacío, se lavó con Et₂O, y se secó a alto vacío dando 360 mg (93%) del compuesto del título como un sólido verde.

Preparación de pirazolespirocetona 21

2'-Isopropil-3'-metil-2'H-espirorperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona



Se añadió pirruvaldehído (40%, 7,3 g, 41 mmol) a una solución de oxalato de etilhidrazina (1 g, 10 mmol) y bicarbonato de sodio (2,27 g, 27,0 mmol) en agua (10 ml), y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante dos días. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 veces). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con hexanos:acetato de etilo (80:20) dando 800 mg (30%) de 1-(1-*i*-propil-4-hidroxi-5-metil-1H-pirazol-3-il)etanona como un aceite pardo claro.

Se añadió pirrolidina (312 mg, 4,40 mmol) a una solución de 1-(1-*i*-propil-4-hidroxi-5-metil-1H-pirazol-3-il)etanona (800 mg, 4 mmol) en MeOH (10 ml). Se agitó luego la solución roja oscura durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió luego 1-(N-Boc)-4-piperidona (875 mg, 4,40 mmol) a la solución, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró luego la mezcla a presión reducida. Se purificó luego el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexanos (30:70 a 50:50) dando 542 mg (30%) del 2'-isopropil-3'-metil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo.

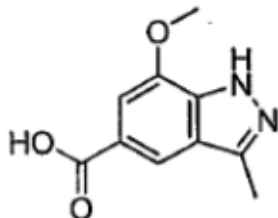
Se añadió a una solución de 2'-isopropil-3'-metil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-carboxilato de terc-butilo (542 mg, 1,49 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de HCl (4 M en 1,4-dioxano, 3,73 ml, 14,9 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad y se trituró en 2-metiltetrahidrofurano y una pequeña cantidad de EtOH. Se recogió el sólido por filtración a vacío dando 303 mg (77%) del compuesto del título como un sólido tostado.

Materiales de partida de ácido carboxílico

Se usaron los siguientes ácidos carboxílicos comercialmente disponibles para preparar compuestos ejemplo de la presente invención: ácido 4-metoxi-7-metil-1H-indol-2-carboxílico (Ambinter, París, Francia), ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-carboxílico (Ryan Scientific, Mt. Pleasant, SC), ácido 1H-indazol-5-carboxílico (Tyger Scientific, Inc., Ewing, NJ), ácido 4-etoxi-1H-indol-2-carboxílico (Ryan Scientific, Mt. Pleasant, SC), ácido 4-cloro-1H-indol-2-carboxílico (Ryan Scientific, Mt. Pleasant, SC), ácido 4,6-dimetoxi-1H-indol-2-carboxílico (Tyger Scientific, Ewing, NJ), ácido 7-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (Matrix Scientific, Columbia, SC), ácido 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico (Oakwood Products, Inc, West Columbia, SC), ácido 7-cloro-1H-indol-2-carboxílico (Aurora Fine Chemicals, Austria), ácido 7-cloro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (Ambinter, París, Francia), ácido 6,7-dimetoxi-1H-indol-2-carboxílico (MicroChemistry Ltd, Rusia), ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico (Matrix Scientific, Columbia, SC), ácido 5-propoxi-1H-indol-2-carboxílico (Princeton BioMolecular Research, Inc., Monmouth Junction, NJ), ácido 6-cloro-4-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (Ambinter, Francia), ácido 6-etil-1H-indol-2-carboxílico (Ryan Scientific, Inc., Mt. Pleasant, SC), ácido 6-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (Ryan Scientific, Inc., Mt. Pleasant, SC), ácido 3-etil-1H-indol-2-carboxílico (ChemBridge Corp., San Diego, CA), ácido 5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (ASDI Inc., Newark, DE), ácido 3-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (Ryan Scientific, Inc., Mt. Pleasant, SC), ácido 7-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxílico (Matrix Scientific, Columbia, SC), ácido 5-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (Ryan Scientific, Inc., Mt. Pleasant, SC), ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico (Alfa Aesar, Ward Hill, MA), ácido 4,6-difluoro-1H-indol-2-carboxílico (Ryan Scientific, Inc., Mt. Pleasant, SC), ácido indol-2-carboxílico (ASDI Inc., Newark, DE), ácido 6-metoxi-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (Matrix Scientific, Columbia, SC), ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico (ASDI Inc., Newark, DE), ácido 6-metil-1H-indol-2-carboxílico (Ryan Scientific, Inc., Mt. Pleasant, SC), ácido 6-isopropil-1H-indol-2-carboxílico (Ryan Scientific, Inc., Mt. Pleasant, SC), ácido 5-etil-1H-indol-2-carboxílico (Wako Chemicals USA, Inc., Richmond, VA), ácido 3-(1 H-pirazol-3-il)benzoico (Maybridge. Cornwall, RU), ácido 7-metil-1H-bencimidazol-2-carboxílico (Advanced Quality Scitech USA, Inc., Conshohocken, PA), ácido 2-naftoico (Alfa Aesar, Ward Hill, MA), ácido 5-metoxi-4,7-dimetil-1H-indol-2-carboxílico (ASDI Inc., Newark, DE), ácido 3,6-dimetil-1H-indol-2-carboxílico (ASDI Inc., Newark, DE), ácido 7-metil-1H-bencimidazol-2-carboxílico (Advanced Quality Scitech EEUU, Inc., Conshohocken, PA), ácido 1 H-bencimidazol-6-carboxílico (Affinitis Pharma LLC, New Haven, CT), ácido 3-(1 H-pirazol-3-il)benzoico (3B Scientific Corp, Libertyville, IL), ácido 2-naftoico (Sigma-Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI), ácido bencimidazol-5-carboxílico (Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI), ácido 1.S-benzoxazol-δ-carboxílico (Bosche Scientific, LLC, New Brunswick, NJ), ácido 7-metil-1H-bencimidazol-5-carboxílico (Chemstep, Carbon Blanc, Francia), ácido 4-metil-1H-bencimidazol-2-carboxílico (Chemstep, Carbon Blanc, Francia), ácido 5,6-dimetoxi-1H-indol-2-carboxílico (3B Scientific Corporation, Libertyville, IL), 6-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (3B Scientific Corporation, Libertyville, IL), ácido 7-fluoro-1H-indol-2-carboxílico (Matrix Scientific, Columbia, SC), ácido 4-(trifluorometil)-1H-indol-2-carboxílico (Bosche Scientific, LLC, New Brunswick, NJ), ácido 1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-6-carboxílico (J & W PharmaLab, LLC, Levittown, PA), ácido 3-amino-1,2-bencisotiazol-5-carboxílico (Chemstep, Carbon Blanc, Francia), ácido benzolcljtiazol-β-carboxílico (ASDI Inc., Newark, DE), ácido 6-metoxi-2-naftoico (Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI), ácido benzofuran-5-carboxílico (Apollo, Cheshire, RU), ácido quinoline-5-carboxílico (Synthonix, Wake Forest, NC), ácido 2-naftoico (Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI), ácido 2-metilbenzo[d]tiazol-5-carboxílico (ASDI Inc., Newark, DE), ácido 7-metoxi-2-naftoico (3M, St. Paul, MN), ácido 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carboxílico (ASDI Inc., Newark, DE), ácido 2-hidroxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (ASDI Inc., Newark, DE), ácido 1-metil-1H-indol-6-carboxílico (Ryan Scientific, Inc., Mt. Pleasant, SC), ácido quinolin-6-carboxílico (TCI America, Portland, OR), ácido 7-quinolinecarboxílico (Princeton BioMolecular Research, Inc., Monmouth Junction, NJ) y 6-cloro-3-metil-1H-indol-2-carboxílico (ASDI Inc., Newark, DE).

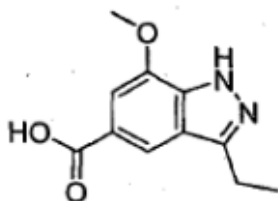
Se prepararon los siguientes ácidos carboxílicos (que se usaron para preparar los compuestos descritos en los ejemplos siguientes) por medios previamente publicados: ácido 6-fluoro-5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (Nº patente de EEUU 5489593, ejemplo 92); ácido 3,7-dimetil-1H-indol-5-carboxílico (Knepper, K.; Braese, S. Orq. Lett. 2003, 5, 2829-2832); ácido 3-metil-1H-indazol-6-carboxílico (patente de EEUU nº 6303600, ejemplo 45); ácido 5-metoxi-4-metil-1H-indol-2-carboxílico (patente de EEUU nº 4060626); ácido 6-metoxi-3-metil-1H-indol-2-carboxílico (Gan, T.; y col., J. Org. Chem. 1997, 62, 9298-9304); ácido 2-vinil-1H-indol-2-carboxílico (publicación de patente de EEUU nº 2005/0026987, compuesto 151); ácido 8-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-carboxílico (análogamente a J. Med. Chem., 2003, 46(14), 3033-3044); ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carboxílico (Chem. Pharm. Bull. 1986, 34(2), 682-93); ácido S-aminobenzol[d]isotiazol-δ-carboxílico (J. Med. Chem. 2008, 51(5), 1231-1241); ácido 2-metilquinoline-6-carboxílico (J. Med. Chem. 2002, 45(21), 4647-4654); ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazine-7-carboxílico (J. Med. Chem. 2005, 48(9), 3110-3113); ácido 5-metoxi-2-naftoico (preparado por hidrólisis de éster como se indica en Orq. Lett. 2008, 10(15), 3359-3362); ácido 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-carboxílico (J. Med. Chem. 2005, 48(9), 3110-3113); y ácido 5-fluoro-6-metoxi-1H-indol-2-carboxílico (publicación PCT nº WO 9109849). Se puede preparar ácido 3-amino-1H-indazol-5-carboxílico mediante carbonilación de 5-bromo-1H-indazol-3-amina (Apollo, Cheshire, RU). Se puede preparar ácido 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-carboxílico mediante carbonilación de 6-bromoisoquinolin-1 (2H)-ona (PharmLab, Levittown, Pa). Se puede preparar ácido 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-carboxílico mediante carbonilación de 6-bromoisoquinolin-1(2H)-ona (Alfa Aesar, Ward Hill, MA).

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

*Preparación de ácido 1*Ácido 3-metil-7-metoxi-1H-indazol-5-carboxílico

- 5 Se añadió a una solución de semicarbazida HCl (20 g, 175 mmol), acetona (11,1 g, 192 mmol) en agua (400 ml), acetato de sodio (21,5 g, 262 mmol) a temperatura ambiente y se mantuvo durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó el sólido obtenido con éter (2x25 ml) y se secó a 70° C durante 20 horas dando acetona semicarbazol (15 g, 75%) como sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (a, 1 H), 5,9-5,1 (a, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,85 (s, 3H).
- 10 Se añadió por goteo a DMF frío (65 ml) a 0° C, POCl₃ (39 ml) durante 30 minutos, y se mantuvo a 0° C durante 1 hora. Se añadió a la mezcla acetona semicarbazol (13 g, 114 mmol) en porciones a 0° C y se mantuvo a 70° C durante 4 horas. Se verió la mezcla en hielo triturado (500 g), se neutralizó usando solución de NaOH al 10% y se extrajo usando acetato de etilo (3x150 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con agua (2x100 ml), NaCl acuosa saturada (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró obteniendo un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 60-120) usando metanol al 2-4% en cloroformo como
- 15 eluyentes dando 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (4 g, 32%) como sólido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,96 (s, 1 H), 8,0 (s, 1H), 2,6 (s, 3H).
- 20 Se añadió a una solución de 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (9 g, 82 mmol) y succinato de dietilo (57 g, 327 mmol) en t-butanol (50 ml), una solución de t-BuOK (37,3 g, 245 mmol) en t-butanol(40 ml) y se calentó la mezcla a 80° C durante 4 horas. Se concentró la mezcla; se disolvió el residuo obtenido en agua (50 ml), se acidificó (pH~2) usando HCl 6N y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con NaHCO₃ acuoso (2x50 ml). Se acidificaron las capas acuosas reunidas (pH~2) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Se lavaron las capas de acetato de etilo reunidas con NaCl acuosa saturada (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró dando ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)but-3-enoico (20 g, 100%) como goma. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,85 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 4,3 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 4,4 (s, 3H), 1,3 (t, 3H).
- 25 Se añadió una solución de ácido 3-(etoxicarbonil)-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)but-3-enoico (20 g,84 mmol) en anhídrido acético (80 ml), acetato de sodio (13,8 g, 168 mmol) se añadió a temperatura ambiente y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se basificó (pH~9) usando solución de NaHCO₃ acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con agua
- 30 (50 ml), NaCl acuosa saturada (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró obteniendo producto bruto; que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200) usando 6-8% acetato de etilo en petróleo como eluyentes dando 3-metil-7-hidroxi-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (10 g, 40%) como un sólido naranja. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,25 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 4,4 (c, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,6 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 1,4 (t, 3H).
- 35 Se añadió a una solución a 0° C de 3-metil-7-hidroxi-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (0,84 g, 3,8 mmol) en DMF (25 ml) dispersión al 60% en aceite de NaH (152 mg, 3,81 mmol). Después de agitar durante 1 hora at 0° C, se añadió una solución de yodoetano (595 mg, 0,31 ml, 3,81 mmol) en DMF (3 ml). Se mantuvo la mezcla a 0° C durante varias horas antes de dejar la mezcla calentar hasta temperatura ambiente mientras se agita durante la noche. Se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuosa saturada, agua, NaCl acuosa saturada y se secó el extracto orgánico sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto por CombiFlash (columna de 80 g, gradiente de 0-30% EtOAc/hexanos) dando 7-metoxi-3-metil-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (516 mg, 55%).
- 40 Se añadió a una solución de 7-metoxi-3-metil-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (516 mg, 2,08 mmol) en THF (17 ml) LiOH 1M (4,2 ml, 4,2 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. El análisis indicó la presencia de pequeñas cantidades de material de partida no reaccionado; por lo tanto, se añadió una pequeña cantidad de etanol para ayudar en la solubilización de materiales. Se continuó calentando durante 2 horas más antes de concentrar hasta sequedad. Se trituró el residuo con HCl 1N, Se aislaron los sólidos por filtración, se lavó con agua y se secó al
- 45 aire durante la noche dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (417 mg, 91%).

Preparación de ácido 2

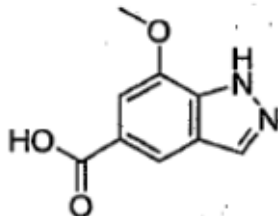
Ácido 3-etil-7-metoxi-1H-indazol-5-carboxílico

- Se añadió a una solución de semicarbazida HCl (61,2 g, 534 mmol), etil-metil cetona (35 g, 0,49 mol) en agua (525 ml), acetato de sodio (79,7 g, 972 mmol) a temperatura ambiente y se mantuvo durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó el sólido obtenido con éter (2x25 ml) y se secó a 70° C durante 20 horas dando butan-2-ona semicarbazona (45 g, 72%) como sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,9 (a, 1 H), 5,0-6,0 (a, 2H), 2,3 (c, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,1 (t, 3H).
- Se añadió a DMF frío (50 ml) a 0° C, POCl₃ (30 ml) por goteo durante 30 minutos, y se mantuvo a 0° C durante 1 hora. Se añadió a la mezcla de reacción butan-2-ona semicarbazona (10 g, 78 mmol) en porciones a 0° C y se mantuvo a 70° C durante 4 horas. Se vertió la mezcla en hielo triturado (700 g), se neutralizó usando solución de NaOH al 10% y se extrajo usando acetato de etilo (3x100 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con agua (2x80 ml), NaCl acuosa saturada (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró obteniendo un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 60-120) usando 3-5% metanol en cloroformo como eluyentes dando 3-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído (1,5 g, 16%) como sólido. RMN ¹H (CDCl₃) δ 9,95 (s, 1 H), 8,0 (s, 1 H), 3,0 (c, 2H), 1,35 (t, 3H).
- Se añadió a una solución de 3-etil-1H-pirazol-4-carbaldehído (2,2 g, 18 mmol) y succinato de dietilo (12,3 g, 71,0 mmol) en t-butanol (15 ml) una solución de t-BuOK (8,08 g, 53,2 mmol) en t-butanol (10 ml). Se calentó la mezcla to 80° C durante 3 horas antes de concentrar la mezcla. Se disolvió el residuo obtenido en agua (30 ml), se acidificó (pH~2) usando HCl 6N y se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con NaHCO₃ acuoso (2x50 ml). Se acidificaron las capas acuosas reunidas (pH~2) y se extrajo con acetato de etilo (2x75 ml). Se lavaron las capas de acetato de etilo reunidas con NaCl acuosa saturada (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró dando 2-[(3-etil-1H-pirazol-4-il)metilen]-4-oxopentanoato de etilo (4 g, 100%) como goma, que se recogió como tal en la siguiente etapa.
- Se añadió una solución de 2-[(3-etil-1H-pirazol-4-il)metilen]-4-oxopentanoato de etilo bruto (4 g, 15,8 mmol) en anhídrido acético (10 ml), acetato de sodio (2.6 g, 32 mmol) a temperatura ambiente y se calentó la mezcla a reflujo durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se basificó (pH ~9) usando solución de NaHCO₃ acusa y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con agua (25 ml), NaCl acuosa saturada (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró obteniendo el producto bruto; que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 60-120) usando acetato de etilo al 2-3% en petróleo como eluyentes dando 1-acetil-7-(acetiloxi)-3-etil-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (1,7 g, 34%) como sólido pardo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,44 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 4,58 (c, 2H), 3,2 (s, 3H), 2,9 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,6 (t, 3H).
- Se añadió lentamente a una solución de 1-acetil-7-(acetiloxi)-3-etil-1H-indazol-5-carboxilato (4,0 g, 13 mmol) en etanol (450 ml) NaH al 60% (0,50 g, 12,6 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 hora antes de la concentración y eliminación de la mayor parte del etanol. Se recogió el residuo en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se extrajo de nuevo la fase acuosa con EtOAc (2 veces). Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con NaCl acuosa saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se trituró el sólido con CH₂Cl₂ dando 3-etil-7-hidroxi-1H-indazol-5-carboxilato de etilo como un sólido blanquecino (2,9 g, 87%).
- Se enfrió una solución de 3-etil-7-hidroxi-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (2,47 g, 10,5 mmol) en DMF (40 ml) hasta 0° C. A esta mezcla se añadió NaH al 60% (0,42 g, 10,5 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se añadió a esto a 0° C solución de yodometano (1,50 g, 0,66 ml, 10,5 mmol) en DMF (10 ml). Se mantuvo la mezcla a 0° C durante varias horas antes de agitar a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con una mezcla de NaHCO₃ acuoso saturado y NaCl acuoso saturado seguido de NaCl acuoso saturado. Se secó el extracto orgánico sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por CombiFlash (columna de 80 g, gradiente de 0-30% EtOAc/hexanos) da 3-etil-7-metoxi-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (2,62 g, 40%).
- Se añadió a una solución de 3-etil-7-metoxi-1H-indazol-5-carboxilato (1,05 g, 4,23 mmol) en THF (35 ml) LiOH 1M (8,46 ml, 8,46 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Se concentró la mezcla y se trituró el residuo con HCl 1N. Se lavaron los precipitados con agua y se secó al aire. Se recogieron los sólidos en metanol caliente, se

filtró, se concentró y se secó durante la noche a alto vacío dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (849 mg, 91%).

Preparación de ácido 3

Ácido 7-metoxi-1H-indazol-5-carboxílico



5

Se disolvió 3-bromopirazol (50 g, 0,34 mol) en THF (310 ml), se añadieron tetrahidropirano (310 ml, 3,4 mol) y DDQ (7,7 g, 0,034 mol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía (EtOAc/hexano, 1:6) dando 4-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (61 g, 78%).

10 Se disolvió 4-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (61 g, 0,264 mol) en THF (400 ml). Luego se añadió n-BuLi 1,6 M (181 ml) a la solución que estaba a -95° C. Se agitó la mezcla de reacción durante un periodo de 45 minutos a la misma temperatura. Luego se añadió DMF (22,4 ml, 0,29 mol) (se mantuvo la misma temperatura). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente antes de la adición de agua (100 ml). Se separó la capa orgánica, y se extrajo la fase acuosa con éter (3x50 ml). Se secaron los extractos orgánicos reunidos sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía (EtOAc/hexano, 1:4) dando 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-cabaldehído (29 g, 57%).

15 Se añadió una solución de f-BuOK (49 g, 0,51 mol) en f-BuOH (300 ml) a una mezcla de 1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-cabaldehído (29 g, 0,16 mol) y succinato de dietilo (121 ml, 0,72 mol). Se calentó la solución obtenida a reflujo durante un periodo de 5 horas y se vertió en agua (300 ml). Se lavó la mezcla resultante con EtOAc. Se acidificó la capa acuosa hasta pH 2 y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Se evaporó el disolvente. El aceite obtenido de ácido (3E)-3-(etoxicarbonil)-4-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]but-3-enoico (45 g) se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

25 Se mezcló ácido (3E)-3-(etoxicarbonil)-4-[1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]but-3-enoico bruto (45 g) con anhídrido acético (500 ml) y NaOAc (12 g, 0,146 mol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante un periodo de 5 horas y se evaporaron. Se alcalinizó el residuo hasta pH 8-9 con Na₂CO₃ acuoso. Se extrajo el producto con EtOAc (5x50 ml). Se secaron los extractos orgánicos reunidos y se evaporaron. Se purificó el residuo por cromatografía (EtOAc/hexano, 1:4) dando 7-(acetiloxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (13 g, 25%). Se disolvió 7-(acetiloxi)-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (6 g, 0,018 mol) en EtOH (100 ml) y se añadió K₂CO₃ (7 g, 0,05 mol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante un periodo de 6 horas y se evaporó. Se trató el residuo con agua (150 ml), y se extrajo el producto con EtOAc (3x50 ml). Se evaporaron los extractos reunidos y se purificó el residuo por cromatografía (EtOAc/hexano, 1:4) dando 7-hidroxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (4 g, 85%).

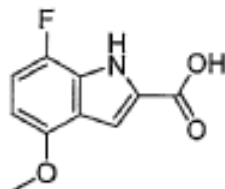
35 Se añadió a una solución de 7-hidroxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (1,45 g, 5,0 mmol) en acetona (20 ml) que contiene K₂CO₃ (760 mg, 5,50 mmol) yodometano (781 mg, 0,34 ml, 5,5 mmo). Se calentó la mezcla a reflujo en N₂ durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se filtró, se evaporó y se repartió entre EtOAc y agua. Se extrajo la fase acuosa con additional EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con NaCl acuosa saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando producto bruto. El material bruto se purificó por cromatografía (Isco, 0-40% de EtOAc/heptano) dando material que se secó a alto vacío durante la noche dando 7-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (1,40 g, 92%).

40 Se calentó una mezcla de 7-metoxi-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (980 mg, 4,45 mmol) en THF (10 ml), agua (10 ml) y LiOH (560 mg, 13,4 mmol) a 40° C durante 3 horas y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción no fue completa por lo que se calentó la mezcla to 45° C y se calentó durante la noche. Se concentró luego la mezcla hasta sequedad, se acidificó to pH 6 con HCl conc. y se repartió entre EtOAc y agua. Se recogieron los sólidos resultantes por filtración a vacío, se lavaron con EtOAc y se secó a alto vacío dando un sólido blanco. Se lavó la capa orgánica con NaCl acuosa saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se

concentró dando un sólido blanquecino. Se combinaron ambos lotes de sólido blanco dando el compuesto del título (642 mg, 75%).

Preparación de ácido 4

Ácido 7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxílico



5

Se añadió a una solución del 2-metoxi-5-fluorobenzaldehído (1,00 g, 6,49 mmol) y azidoacetato de etilo (14,0 g, 32,4 mmol) en EtOH (20 ml) a -20° C (acetonitrilo/hielo seco) una solución de acetato de sodio en EtOH durante 20 minutos. Cuando se completó la adición se dejó calentar la reacción lentamente hasta 0° C, donde se mantuvo durante 2 horas. Se vertió luego la suspensión durante una mezcla de hielo y NH₄Cl sólido, se agitó hasta que todo el hielo se hubiese fundido, y se recogió el producto. Se disolvió el producto bruto en CH₂Cl₂ y se añadió MgSO₄. Se filtró la suspensión a través de un pequeño lecho de gel de sílice y se lavó con CH₂Cl₂. La concentración dio 2-azido-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)acrilato de etilo como un sólido amarillo que se usó sin más purificación (1,68 g, 98%).

10

Se añadió a xilenos (150 ml) calentados a reflujo una solución de 2-azido-3-(5-fluoro-2-metoxifenil)acrilato de etilo (1,50 g, 5,66 mmol) en xilenos (50 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta -1/5 del volumen original. Se enfrió la solución a -20° C durante 2 horas y se recogieron los sólidos por filtración a vacío. Se lavaron los sólidos con xilenos fríos y se secaron a vacío dando 7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo. La concentración del licor madre dio producto adicional. Se reunieron los sólidos dando el producto final (0,75 g, 56%).

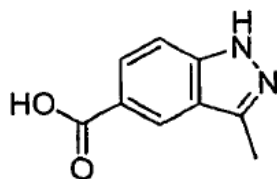
15

Se añadió a una solución de 7-fluoro-4-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,00 g, 4,22 mmol) en etanol KOH (473 mg, 8,43 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 horas, se enfrió a 0° C y se acidificó con HCl 1N. Se extrajo la mezcla con EtOAc y CH₂Cl₂. Se secaron los extractos orgánicos reunidos sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando el compuesto del título (550 mg, 62%).

20

Preparación de ácido 5

Ácido 3-metil-1H-indazol-5-carboxílico



25

Se añadió a una solución fría de 3-bromobenzaldehído (42,5 g, 209 mmol) en THF (300 ml) a 0° C MeMgCl (17,2 g, 230 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de NH₄Cl saturada (100 ml) y se extrajo con dietiléter (2x250 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con agua (2x100 ml), NaCl acuosa saturada (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró dando 1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-etanol (17 g, 37%) como un aceite. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,6-7,7 (d, 1 H), 7,3-7,4 (m, 1 H), 6,8-6,9 (t, 1 H), 5,1-5,2 (m, 1 H), 1,8-1,9 (a, 1 H), 1,46-1,55 (d, 3H).

30

Se añadieron a una solución de 1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-etanol (37 g, 168 mmol) en CH₂Cl₂ (400 ml) y dicromato de piridinio (127 g, 337mmol) tamices moleculares (10 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Se filtró la mezcla a través de tierra de diatomeas, se lavó con CH₂Cl₂ (3x100 ml) y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 60-120) usando 10% acetato de etilo en pet-éter dando de 1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-etanona (23 g, 63%) como una aceite pardo pálido. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,9-8,1 (d, 1 H), 7,5-7,7 (m, 1 H), 6,95-7,1 (t, 1 H), 2,6-2,7 (d, 3H).

35

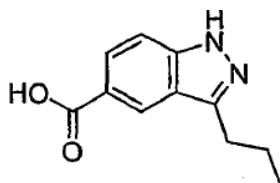
Se calentó a reflujo una solución de 1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-etanona (10 g, 46 mmol) en hidrato de hidrazina (80 ml) (130° C) durante 20 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se eliminó el hidrato de hidrazina en exceso y se purificó el residuo bruto por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 60-120) usando 10% acetato de etilo en pet-éter como eluyentes obteniendo 5-bromo-3-metil-1H-indazol (7.09 g, 73%) como un sólido. RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,2-10,6 (a, 1 H), 7,8-7,9 (s, 1 H), 7,4-7,5 (d, 1 H), 7,2-7,4 (d, 1H), 2,5-2,7 (s, 3H).

Se añadieron a una solución de 5-bromo-3-metil-1H-indazol (10 g, 47,6 mmol) en MeOH (160 ml), PdCl₂dppf (5.57 g, 7,62 mmol), NaOAc (11,7 g, 142,85 mmol) y DMF (5 ml) y se desgasificó (usando N₂ gas 3 veces). Se selló la mezcla, se cargó con CO gas (60 psi) y se calentó a 80° C durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción obteniendo un residuo, que se diluyó con agua (100 ml), se acidificó con ácido cítrico acuoso al 10% y se extrajo usando acetato de etilo (3x200 ml). Se secaron las capas orgánicas reunidas durante Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró dando éster metílico de ácido 1H-indazol-5-carboxílico (7,23 g, 80%) como un sólido. RMN ¹H (CDCl₃): δ 9,6-10,2 (a, 1 H), 8,4-8,6 (s, 1 H), 8,0-8,2 (d, 1 H), 7,4-7,5 (d, 1 H), 3,9-4,05 (s, 3H), 2,55-2,7 (s, 3H).

Se agitó una solución de éster metílico de ácido 1H-indazol-5-carboxílico (8 g, 42,1 mmol), LiOH (5.05 g, 211 mmol), en metanol (100 ml) y agua (35 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Al final de este tiempo se concentró la mezcla de reacción, se acidificó el residuo acuoso (pH~6) usando ácido cítrico acuoso al 10% (150 ml) y se filtró el sólido obteniendo el producto bruto que se lavó con agua (3x30ml) y se secó bien dando el compuesto del título (7 g, 95%) como un sólido pardo pálido. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,5 (s, 1H), 8,0-8,1 (d, 1 H), 7,45-7,55 (d, 1 H), 2,5-2,66 (s, 3H),

Preparación de ácido 6

Ácido 3-propil-1H-indazol-5-carboxílico

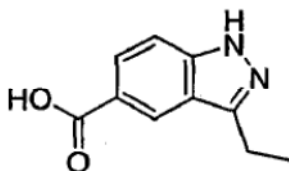


Se añadió a una suspensión de Mg (0,236 g, 9,83 mmol) en dietiléter (10 ml), I₂ (1 espátula) bromuro de n-propilo (0,72 g, 0,53 ml, 5,9 mmol) a temperatura ambiente. Cuando desapareció el color del yodo, el bromuro de n-propilo restante en éter se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A este reactivo de Grignard se añadió 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (1,00 g, 4,92 mmol) en éter en condiciones de frío y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de NH₄Cl y se extrajo con éter. Se secó la capa de éter sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró dando 1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-butan-1-ol (1,14 g, 92,6%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,6 (m, 1 H), 7,3-7,4 (m, 1 H), 6,9 (t, 1 H), 5,0 (s a, 1 H), 2,0 (s a, 1 H), 1,6-1,7 (m, 2H), 1,3-1,5 (m, 2H), 1,0 (t, 3H).

Se añadieron a una solución de 1-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-butan-1-ol (6,2 g, 25 mmol) en CH₂Cl₂ seco (60 ml) dicromato de piridinio (19,0 g, 50,3 mmol) y polvo de tamices moleculares (1,24 g) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas y se lavó con dietiléter (200 ml). Se secaron las capas de CH₂Cl₂ y éter reunidas sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró dando un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna usando 5% acetato de etilo/pet-éter como eluyentes dando 1-(5-bromo-2-fluorofenil)butan-1-ona (4,6 g, 75%) como un jarabe. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,0 (m, 1 H), 7,5-7,6 (m, 1H), 7,0 (t, 1 H), 2,9-3,0 (m, 2H), 1,7 (c, 2H), 1,0 (t, 3H).

Se añadió a 1-(5-bromo-2-fluorofenil)butan-1-ona (2,0 g, 8,1 mmol) en THF, hidrazina anhidra (11 ml) en THF y se calentó a reflujo (60-70° C) durante 5-6 horas. Se añadió xileno a la mezcla de reacción y se calentó a reflujo durante 20-24 horas. Se concentró la mezcla de reacción dando un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna usando 15% acetato de etilo/pet-éter como eluyentes dando 5-bromo-3-propil-1H-indazol (1,02 g, 52,3%) como un sólido, RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,9 (s, 1 H), 7,4 (d, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 2,9 (t, 2H), 1,8 (q, 2H), 1,0 (t, 3H).

Se añadió lentamente a 5-bromo-3-propil-1H-indazol (1,00 g, 4,18 mmol) en dietiléter (60 ml), t-BuLi 1,3 M (10,9 ml, 14,2 mmol) en pentano a -78° C en atm. de N₂. Después de 1 hora, se pasó CO₂ gas a través de la mezcla de reacción a -78° C durante 1 hora y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Se desactivó la mezcla de reacción con solución de NH₄Cl saturada y se separó la capa de éter. Se acidificó la capa acuosa con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo dando el compuesto del título (350 mg, 40,8%) como un sólido blanquecino. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 11,8, 13,0 (a, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,5 (d, 1 H), 3,0 (c, 2H), 1,8 (c, 2H), 0,9 (t, 3H). p.f.: 296-299° C.

*Preparación de ácido 7*Ácido 3-etil-1H-indazol-5-carboxílico

- 5 Se añadió por goteo a una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (10 g, 49 mmol) en dietiléter (20 ml) a 15° C EtMgBr (7,22 g, 54,2 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se desactivó la mezcla de reacción con agua fría y solución de NH₄Cl. Se extrajo con dietiléter y se lavaron las capas de éter con NaCl acuosa saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío dando 1-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-1-ol (12,1 g, 98%) como un jarabe. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,6-7,7 (m, 1 H), 7,2-7,3 (m, 1 H), 6,9 (t, 1 H), 4,9 (s a, 1 H), 1,8 (m, 2H), 1,0 (t, 3H).

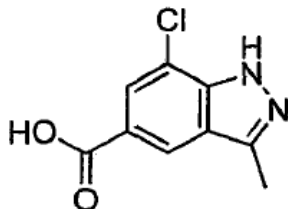
- 10 Se añadió a 1-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-1-ol (12,1 g, 64,8 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) dicromato de piridinio (73,2 g, 194 mmol) y tamices moleculares en polvo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de tierra de diatomeas y se lavó con dietiléter. Se recogieron el éter y las capas de CH₂Cl₂ reunidas y se concentró a vacío dando 1-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-1-ona (12,6 g, 98%) como un jarabe. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,9-8,0 (m, 1 H), 7,5-7,6 (m, 1 H), 7,0 (t, 1 H), 3,0-3,1 (m, 2H), 1,2 (t, 3H).

- 20 Se añadió a 1-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-1-ona (10 g, 43 mmol), hidracina anhidra (53 ml) y se calentó a reflujo (70-75° C) durante 2 días. Se destiló a vacío el exceso de hidrazina de la mezcla de reacción. Se añadió a esto xileno (60 ml) y se calentó la mezcla hasta 145-150° C durante 3 días. Se concentró xileno por completo a vacío dando un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna usando 8% de acetato de etilo/pet-éter como eluyentes dando 5-bromo-3-etil-1H-indazol (4 g, 40%) como un sólido. RMN ¹H (CDCl₃): 59,6-10,0 (a, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 7,5 (d, 1 H), 7,3 (d, 1 H), 3,0 (c, 2H), 1,4 (t, 3H).

- 25 Se añadió a una solución a -78° C de 5-bromo-3-etil-1H-indazol (5 g, 22 mmol) en dietiléter (150 ml) t-BuLi (4,84 g, 75,6 mmol). Se agitó la mezcla a -78° C durante 1 hora. Se paó CO₂ seco gas a través de la mezcla de reacción a -78° C durante 1 hora y se elevó lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se desactivó con solución de NH₄Cl saturada. Se separó la capa de éter y se concentró para recuperar el material de partida no reaccionado. Se acidificó el pH de la capa acuosa con HCl 2N, que se filtró dando el compuesto del título (2 g, 47%) como un sólido pardo pálido. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 12,6-13,0 (a, 2H), 8,4 (s, 1 H), 7,9 (d, 1 H), 7,5 (d, 1 H), 3,0 (c, 2H), 1,4 (t, 3H).

Preparación de ácido 8

- 30 Ácido 7-cloro-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico



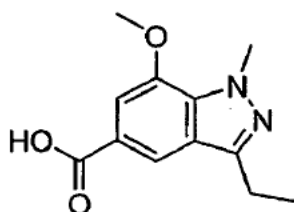
- 35 Se añadió a una solución de 1-(2-amino-5-bromofenil)etanona (200 mg, 0,93 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) N-clorosuccinimida (125 mg, 0,93 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. En análisis indicó que la reacción no era completa; por lo tanto se añadió N-clorosuccinimida adicional (125 mg, 0,93 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se purificó el residuo por CombiFlash (columna de 40 g, 0-10% de EtOAc/heptano) dando 1-(2-amino-5-bromo-3-clorofenil)etanona (206 mg, 89%).

Se añadió lentamente a una solución a 0° C de 1-(2-amino-5-bromo-3-clorofenil)etanona (206 mg, 0,83 mmol) en solución acuosa al 50% de H₂SO₄ concentrado NaNO₂ (73 mg, 1,0 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento tras la adición de NaNO₂, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se reenfrío a 0° C antes de la adición de SnCl₂·2H₂O (573 mg, 2,49 mmol). Se agitó la mezcla a 0° C durante 1 hora antes de la dilución con agua. Se recogieron estos sólidos por filtración a vacío dando 5-bromo-7-cloro-3-metil-1H-indazol (130 mg, 64%).

Se cargó un tubo de microondas con 5-bromo-7-cloro-3-metil-1H-indazol (610 mg, 2,48 mmol), dioxano (5 ml), catalizador de Hermann (119 mg, 0,12 mmol) y una solución de carbonato de sodio (790 mg, 7,46 mmol) en agua (10 ml). Se agitó la mezcla durante 20 segundos, se calentó a 165° C durante 30 minutos en un reactor de microondas a muy alta absorción. Se ventó la reacción antes de la manipulación. Se filtró la mezcla a través de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado, se disolvió el residuo en agua y se acidificó a pH ~3 con HCl conc. Se recogieron estos sólidos por filtración y se secaron dando el compuesto del título (420 mg, 82%).

Preparación de ácido 9

Ácido 3-etil-7-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-carboxílico

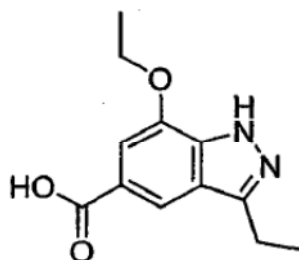


Se añadió a una solución de a 0° C de 3-etil-7-hidroxi-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (preparado como se describió en preparación de ácido 2) (50 mg, 0,21 mmol) en DMF (1 ml) dispersión en aceite de NaH al 60% (8,5 mg, 0,21 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 minutos antes de la adición de yodometano (0,011 ml, 0,17 mmol). Se mantuvo la reacción a 0° C durante 2 horas antes de dejar que se caliente lentamente hasta temperatura ambiente mientras se agita durante la noche. Se diluyó la reacción con EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado. Se aisló la fase orgánica y se extrajo de nuevo la fase acuosa con EtOAc (2 veces). Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con NaCl acuosa saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por CombiFlash (columna de 12 g, 0-30% de EtOAc/hexanos) dando 3-etil-7-metoxi-1H-indazol-5-carboxilato (22 mg, 41 %) y 3-etil-7-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (46 mg, 60%).

Se añadió a una solución de 3-etil-7-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (52 mg, 0,20 mmol) en THF (1,5 ml) LiOH 1M (0,36 ml, 0,36 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se concentró, se trituró con HCl 1N, se lavaron luego los sólidos filtrados con agua y se secó al aire dando el compuesto del título (46 mg, 94%).

Preparación de ácido 10

Ácido 7-etoxi-3-etil-1H-indazol-5-carboxílico



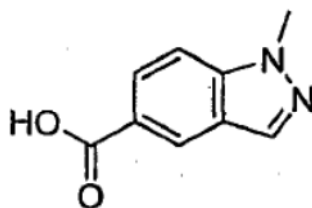
Se añadió a una solución a 0° C de 3-etil-7-hidroxi-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (preparado como se describió en preparación de ácido 2) (932 mg, 3,98 mmol) en DMF (28 ml) dispersión en aceite de NaH al 60% (159 mg, 3,98 mmol). Se agitó la mezcla a 0° C durante 1 hora antes de la adición por goteo de una solución de yodoetano (0,32 ml, 3,98 mmol) en DMF (3 ml). Se mantuvo la mezcla a 0° C durante varias horas antes de la retirada del baño de enfriamiento y se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente mientras se agita durante la noche. Se diluyó la

reacción con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 acuosa saturada, NaCl acuosa saturada, se secaron luego los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por CombiFlash (columna de 80 g, 0-30% EtOAc/hexanos) da 7-etoxi-3-etil-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (389 mg, 37%) y 7-etoxi-1,3-dietil-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (202 mg).

- 5 Se añadió a una solución de 7-etoxi-3-etil-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (389 mg, 1,48 mmol) en THF (13 ml) LiOH 1M (3,0 ml, 3,0 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Se añadió a la reacción cantidades traza de etanol ayudando en la solubilización de materiales. Se continúa agitando a reflujo durante 2 horas más. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se concentró, se trituró con HCl 1N, se lavaron luego los sólidos filtrados con agua y se secó al aire dando el compuesto del título (347 mg, 97%).

10 Preparación de ácido 11

Ácido 1-metil-1H-indazol-5-carboxílico

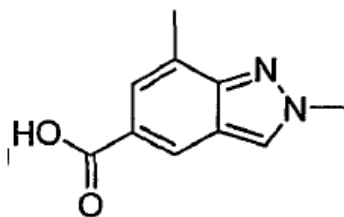


- 15 Se añadió a una suspensión agitada de dispersión en aceite de NaH al 60% (87 mg, 2,2 mmol) en DMF (4 ml) 1H-indazol-5-carboxilato de metilo (264 mg, 1,50 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la adición por goteo de yodometano (0,11 ml, 1,8 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró y se purificó el residuo por cromatografía Biotage (columna 40 S, 15% de acetona/heptano) dando 1-metil-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (107 mg, 38%).

- 20 Se añadió a una solución de 1-metil-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (107 mg, 0,56 mmol) en metanol/agua (v:v 1:1, 4 ml) LiOH (48 mg). Se calentó la solución a 40° C durante 3 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua y se acidificó a pH 3,5-4 con KHSO_4 . Se precipitaron los sólidos y se aislaron por filtración y se secaron a vacío dando el compuesto del título como un sólido amarillo (70 mg, 71 %).

Preparación de ácido 12

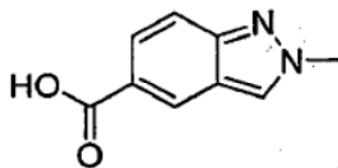
Ácido 2,7-dimetil-2H-indazol-5-carboxílico



- 25 Se añadió a una solución de ácido 7-metil-1H-indazol-5-carboxílico (356 mg, 2,0 mmol) en DMF (6 ml) K_2CO_3 (0,85 g, 6,2 mmol) y yodometano (0,45 ml, 7,2 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se calentó a 50° C durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaCl acuosa saturada. Se concentró el extracto orgánico y se purificó por cromatografía Biotage (columna 40 S, 25-50% de EtOAc/heptano) dando 1,7-dimetil-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (91 mg, 22%) y 2,7-dimetil-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (141 mg, 35%).

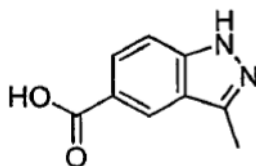
Se añadió a una solución de 2,7-dimetil-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (140 mg, 0,69 mmol) en metanol/agua (v:v 1:1,2 ml) LiOH (38 mg, 1,6 mmol). Se calentó la solución a 50° C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se acidificó a pH 2 con KHSO_4 . Se aisló el material sólido por filtración dando el compuesto del título como un sólido blanco (140 mg, 107%).

35 Preparación de ácido 13

Ácido 2-metil-2H-indazol-5-carboxílico

Se añadió a una solución de 1H-indazol-5-carboxilato de metilo (2,5 g, 14 mmol) en DMF (45 ml) K₂CO₃ (4,90 g, 35,5 mmol) seguido de yodometano (1,77 ml, 28,4 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se calentó a 50° C durante la noche. Se concentró la mezcla, se disolvió en EtOAc y se lavó con NaCl acuosa saturada. Se secó el extracto orgánico sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto por CombiFlash (columna de 80 g, 25-45% de EtOAc/heptano) dando 1-metil-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (1,07 g, 40%) y 2-metil-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (227 mg, 8,4%).

Se añadió a una solución de 2-metil-2H-indazol-5-carboxilato de metilo (210 mg, 1,10 mmol) en metanol (5 ml) LiOH 1,0 M (1,2 ml, 1,2 mmol). Se agitó la mezcla a 40° C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se añadió HCl 1N (1,17 ml, 1,1 eq). Se enfrió la solución y se aisló el sólido por filtración. Se secó el sólido en una estufa a vacío a 50° C dando el compuesto del título (147 mg, 76%).

*Preparación de ácido 14*Ácido 3-metil-1H-indazol-5-carboxílico

Se calentó una solución de 2-fluoro-4-metoxiactofenona (2,0 g, 12 mmol) en hidrazina hidratada (30 ml) a reflujo durante dos días. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se concentraron los extractos orgánicos, se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se filtró dando 6-metoxi-3-metil-1H-indazol (370 mg, 19%). Se refiltró el filtrado dando más producto (250 mg, 13%).

Se añadió a una solución enfriada con hielo de 6-metoxi-3-metil-1H-indazol (620 mg, 3,82 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) una solución de BBr₃ en CH₂Cl₂ (1 M, 17 ml). Se eliminó el baño de hielo y se dejó calentar la reacción to temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se desactivó la solución cuidadosamente mediante vertido lento en NaHCO₃ acuoso saturado enfriado con hielo. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 veces). Se concentraron los extractos orgánicos reunidos y se purificó el material bruto por Biotage (columna 40 S, 45-60% de acetone/heptano) dando 3-metil-1H-indazol-6-ol (458 mg, 81 %).

Se trató una solución de 3-metil-1H-indazol-6-ol (458 mg, 3,1 mmol) en THF (30 ml) con dispersión en aceite de NaH al 60% (0,50 g, 13 mmol). Después de la efervescencia inicial se calentó la solución a 50° C durante 1 hora antes de enfriar a temperatura ambiente. Se añadió a esto N-feniltrifluorometanosulfonimida (2,50 g, 7,00 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas antes de verter en agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 veces) y se concentraron los extractos orgánicos reunidos. Se purificó el producto bruto por Biotage (columna 40 M, 12% de acetona/heptano) seguido de repurificación por Biotage (columna 40 S, 10% de EtOAc/heptano) dando 3-metil-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1H-indazol-6-il trifluorometanesulfonato (1,13 g, 89%).

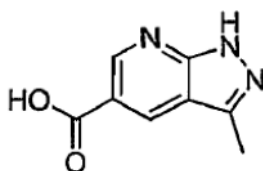
Se hizo fluir por una solución de 3-metil-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1H-indazol-6-il trifluorometanesulfonato (0,61 g, 1,5 mmol) en DMF (6 ml) CO durante 5 minutos. Se trató la solución con acetato de paladio (68 mg, 0,30 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (167 mg, 0,30 mmol), trietilamina (0,33 g, 0,45 ml, 3,2 mmol) y metanol (4 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente en CO (1 atm). Se vertió la solución en agua y se extrajo con EtOAc (3 veces). Se concentraron los extractos orgánicos reunidos y se purificó por Biotage (columna 40 S, 8% de EtOAc/heptano) dando 3-metil-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (330 mg, 69%).

Se añadió a una solución de 3-metil-1-[(trifluorometil)sulfonil]-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (590 mg, 1,83 mmol) en metanol/agua (3:1,72 ml) K₂CO₃ (1,01 g, 7,31 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la

reacción a temperatura ambiente y se eliminó el metanol a presión reducida. Se acidificó la solución acuosa a pH 3-3,5 con KHSO_4 . Se aisló el sólido por filtración, se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró dando el compuesto del título (259 mg, 80%).

Preparación de ácido 15

5 Ácido 3-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridin-5-carboxílico

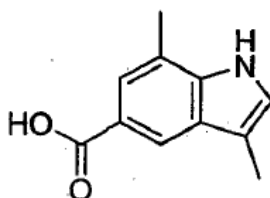


10 Se calentó una solución de 2-bromomalonaldehído (4,0 g, 30 mmol) y metil-1H-pirazol-5-amina (2,57 g, 26,5 mmol) en ácido acético (40 ml) hasta 116° C durante 2,5 horas. Se agitó luego la reacción a temperatura ambiente durante 2 días. Se concentró la solución y se recogió el residuo en metanol, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (2-5% de CH_2Cl_2 /metanol) dando 5-bromo-3-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridina (515 mg, 9%).

15 Se cargó un tubo microondas con 5-bromo-3-metil-1H-pirazol[3,4-b]piridina (515 mg, 2,43 mmol), dioxano (2 ml), catalizador de Hermann (72,1 mg, 0,12 mmol) y una solución de carbonato de sodio (772 mg, 7,29 mmol) en agua (5 ml). Se agitó la mezcla durante 20 segundos, se calentó a 165° C durante 15 minutos en un reactor de microondas a my alta absorción. Se ventó la reacción antes de la manipulación. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se agitó durante 5 minutos antes de filtrar a través de tierra de diatomeas dando el compuesto del título (124 mg, 29%).

Preparación de ácido 16

Ácido 3,7-dimetil-1H-indol-5-carboxílico

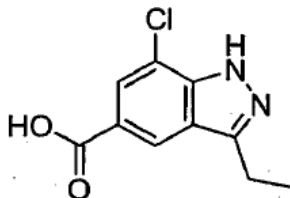


20 Se disolvió 4-bromo-2-metilfenilina (2,00 g, 10,8 mmol) en HCl conc. (10 ml) y se calentó a 80° C durante 30 minutos. Se enfrió luego la reacción a 5° C y se añadió una solución de NaNO_2 (781 mg, 10,8 mmol) en agua (4 ml) durante 10 minutos. Se agitó la mezcla resultante at 5° C durante 30 minutos antes de la adición de SnCl_2 (15,3 g, 80,6 mmol) en HCl conc. (8 ml) durante 10 minutos. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos antes de la adición de NaOH acuoso al 50%. Se aisló el precipitado resultante por filtración y se extrajo el filtrado con CH_2Cl_2 . Se secaron las fases orgánicas reunidas sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró dando (4-bromo-2-metilfenil)hidrazina (1,08 g, 50%).

30 Se añadió a una suspensión de (4-bromo-2-metilfenil)hidrazina (1,44 g, 7,16 mmol) en etanol (10 ml) propionaldehído (0,68 ml, 9,3 mmol). La solución comenzó a volverse transparente y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se eliminaron los disolventes y se añadió ZnCl_2 anhidro (1,07 g, 7,88 mmol) y se calentó la mezcla at 170° C durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con HCl al 10%, se extrajo con CH_2Cl_2 y el extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 . Tras filtración y concentración, se purificó el residuo por CombiFlash (0-10% de EtOAc/heptano) dando 5-bromo-3,7-dimetil-1H-indol (317 mg, 20%).

35 Se cargó un tubo de microondas con 5-bromo-3,7-dimetil-1H-indol (317 mg, 1,42 mmol), dioxano (3 ml), catalizador de Hermann (42,1 mg, 0,07 mmol) y una solución de carbonato de sodio (450 mg, 4,24 mmol) en agua (6 ml). Se agitó la mezcla durante 20 segundos, se calentó a 165° C durante 15 minutos en un reactor de microondas a my alta absorción. Se ventó la reacción antes de la manipulación. Se filtró la mezcla a través de tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado and se disolvió el residuo en agua. Se acidificó la solución hasta pH 3 y se recogió el sólido dando el compuesto del título (250 mg, 93%).

Preparación de ácido 17

Ácido 7-cloro-3-etil-1H-indazol-5-carboxílico

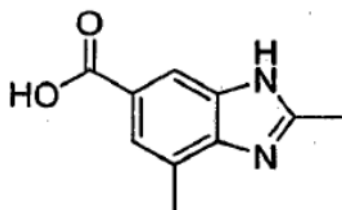
Se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas en N₂ con AlCl₃ (775 mg, 5,81 mmol), luego se añade 5,00 ml de tolueno. Se enfrió la suspensión a -10° C y se añadió 4-bromoanilina (1,0 g, 5,81 mmol) de una vez. Se añadió a esto BCl₃ (6,4 ml de solución 1,0 M en xileno) a la mezcla a -10° C lentamente, y se purgó la mezcla con N₂ hasta que no se desprendía más humo. Se añadió propioitrilo (1,88 ml, 25,6 mmol) y no se dejó que la temperatura subiese por encima de 45° C. Se calentó la reacción a 63° C durante 10 minutos y se mantuvo a 63° C durante 5 minutos dando una solución homogénea. Se añadieron otros 4,0 ml de tolueno en otro matraz de tres bocas, y se calentó a reflujo en N₂. Se añadió la solución del matraz previo al tolueno a reflujo durante 10 minutos. Se calentó la mezcla to reflujo durante 4 horas más, mientras que continúa la purga de la reacción con N₂. Se perdería tolueno durante este procedimiento, se añadió más tolueno a la mezcla en caso que fuese necesario. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se añadieron 10 ml de agua bajo agitación eficiente durante ~ 30 minutos. Se calentó la mezcla to 5° C y se agitó durante 15 minutos antes de permitir la separación en dos capas. Se lavó la fase orgánica con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró dando un sólido bruto. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gradiente 0-50% de EtOAc/heptano) dando 1-(2-amino-5-bromo-fenil)-propan-1-ona como un sólido amarillo (144,0 mg, 10,9%).

Se disolvió 1-(2-amino-5-bromo-fenil)-propan-1-ona (144,0 mg, 0,63 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml), y se añadió a esta solución N-clorosuccinimida (168,0 mg, 1,26 mmol). Se agitó la mezcla resultante at 45° C durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna dando 1-(2-amino-5-bromo-3-cloro-fenil)-propan-1-ona como un sólido (130,0 mg, 76,1%).

Se disolvió 1-(2-amino-5-bromo-3-cloro-fenil)-propan-1-ona (130,0 mg, 0,50 mmol) en H₂SO₄ acuoso al 50% (2,5 ml) y se añadió lentamente a esta mezcla NaNO₂ (43,1 mg, 0,59 mmol) a 0° C. Se agitó luego la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió luego SnCl₂ 2H₂O (342,0 mg, 1,48 mmol), y se agitó la mezcla a 0° C durante 1 hora, y luego se diluyó con agua. Apareció un sólido blanco y se recogió por filtración y se secó dando 5-bromo-7-cloro-3-etil-1H-indazol como un sólido (127,0 mg, 98,8%).

Se disolvieron en un tubo microondas 5-bromo-7-cloro-3-etil-1H-indazol (127,0 mg, 0,49 mmol) en dioxano (1,0 ml). Se añadieron el catalizador de Hermann ((trans-bis(acetato)bisfo-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II))) (23,0 mg, 0,024 mmol) y hexacarbonil molibdeno (64,4 mg, 0,244 mmol) seguido de una solución de carbonato de sodio (156 mg, 1,47 mmol) en agua (2,0 ml). La separación tiene lugar dentro del recipiente. Se agitó la mezcla durante 20 segundos y luego se calentó la mezcla a 165° C durante 15 minutos en irradiación de microondas con el ajuste de absorción muy alto. Se detuvo la reacción y se ventó el recipiente antes de la manipulación. Se filtró la mezcla y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado y se redisolvió el residuo con agua. Se acidificó luego la solución hasta pH ~ 3. Se recogió el sólido y se secó dando ácido 7-cloro-3-etil-1H-indazol-5-carboxílico como un sólido (95,0 mg, 86,4%).

Preparación de ácido 18

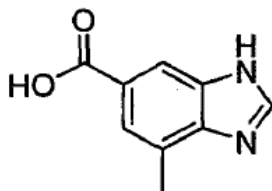
Ácido 2,4-dimetil-1H-benzimidazol-6-carboxílico

- 5 Se añadió a una solución de 5-bromo-3-metilbencen-1,2-diamina (201 mg, 1.00 mmol) en EtOH (15 ml) HCl 5 N (4 ml). Se calentó la mezcla a reflujo antes de la adición de 2,4-pentanediona (200 mg, 0,21 ml, 2,0 mmol). Se continuó calentando durante 45 minutos antes de que el análisis indicase que la reacción era completa. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se neutralizó con NaHCO_3 acuosa saturada y se extrajo con CHCl_3 . Se lavó la capa orgánica con NaCl acuosa saturada, se secaron sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y se secó dando 6-bromo-2,4-dimetil-1H-benzimidazol (217 mg, 96%).

- 10 Se añadió a una solución de 6-bromo-2,4-dimetil-1H-benzimidazol (200 mg, 0,90 mmol) en dioxano desgasificado (2 ml) ((trans-bis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)encil]dipaladio (II))) (30 mg, 0,05 mmol), hexacarbonilo molibdeno (120 mg, 0,45 mmol) y una solución de Na_2CO_3 (283 mg, 2,67 mmol) en agua desgasificada (2,4 ml). Se agitó la mezcla durante 20 segundos y luego se calentó a 165° C durante 15 minutos en un reactor de microondas con regulación de absorción muy alta durante 20 minutos. Se venteó el recipiente de reacción y se filtró a través de tierra de diatomeas. Se extrajo la solución con EtOAc y se extrajo de nuevo la fase acuosa con más EtOAc (2 veces). Se dejaron de lado los extractos orgánicos reunidos. Se añadió agua (5 ml) al extracto acuoso que se acidificó luego con HCl 0,5 M hasta pH 3. Se secaron al aire los sólidos resultantes dando el compuesto del título (97 mg, 57%).

15 Preparación de ácido 19

Ácido 4-metil-1H-benzimidazol-6-carboxílico

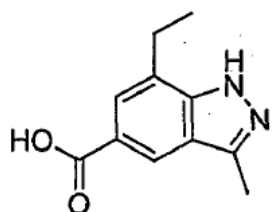


- 20 Se añadió a una solución de 5-bromo-3-metilbencen-1,2-diamina (2,02 g, 10 mmol) agua (10 ml) seguido de ácido fórmico (1,16 ml, 30 mmol). Se agitó la mezcla a 100° C durante 6 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. Precipitó un sólido de la solución y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 días. A esta mezcla se añadió luego KOH 1N (35 ml) y se aislaron los sólidos por filtración a vacío. Se secaron los sólidos al aire y se recrystalizaron en CHCl_3 (70 ml) dando 6-bromo-4-metil-1H-benzimidazol (0,82 mg, 39%). Se obtuvieron lotes adicionales de producto a partir de licores madre de CHCl_3 (1,01 g, 48%).

- 25 Se añadió a una solución de 6-bromo-4-dimetil-1H-benzimidazol (100 mg, 0,47 mmol) en dioxano desgasificado (2 ml) ((trans-bis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)encil]dipaladio (II))) (16 mg, 0,03 mmol), hexacarbonilo molibdeno (64 mg, 0,24 mmol) y una solución de Na_2CO_3 (150 mg, 1,42 mmol) en agua desgasificada (2,4 ml). Se agitó la mezcla durante 20 segundos y luego se calentó a 165° C durante 15 minutos en un reactor de microondas con regulación de absorción muy alta durante 20 minutos. Se venteó el recipiente de reacción y se filtró a través de un cartucho de SPE. Se extrajo la solución acuosa con EtOAc (3 veces). Se reunieron los extractos orgánicos y se concentró. Se disolvió el residuo en agua y se acidificó hasta pH 3 y se conservó en un refrigerador durante la noche. Se añadió al material acuoso agua (3 ml) y pH 3. Precipitó un sólido de la solución y se aisló por filtración. Se lavaron los sólidos con agua, se secaron al aire dando producto (44 mg, 53%). Tras reposar precipitaron sólidos de licores madre dando más producto (34 mg, 41%).

Preparación de ácido 20

35 Ácido 7-etil-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico



Se añadió a una solución de ácido 7-etil-1H-indazol-5-carboxílico (500 mg, 2,63 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió H_2SO_4 conc. (0,25 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida

dando un sólido tostado que se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 40 g) usando 15-30% de EtOAc/heptano dando 7-etil-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (252 mg, 47%).

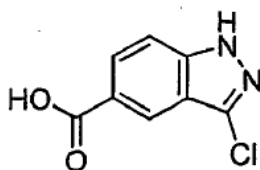
- 5 Se añadió a una solución de 7-etil-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (252 mg, 1,23 mmol) en DMF (10 ml) K_2CO_3 (550 mg, 3,98 mmol) y I_2 (370 mg, 1,46 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a esto $NaHSO_3$ al 5% (10 ml) seguido de EtOAc/THF 1:1 (50 ml). Se aisló la capa orgánica, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se suspendió el sólido en CH_2Cl_2 , se recogió por filtración y se secó dando ácido metil 7-etil-3-yodo-1H-indazol-5-carboxílico (298 mg, 73%).

- 10 Se añadió a una solución desgasificada de ácido metil 7-etil-3-yodo-1H-indazol-5-carboxílico (100 mg, 0,30 mmol) en DME (2.5 ml) solución de boroxina desgasificada (50%, 0,28 ml) seguido de paladio tetraquitrifenilfosfina (3,5 mg, 0,003 mmol) y Na_2CO_3 2 M (0,57 ml). Se calentó la mezcla en un reactor de microondas (regulación de absorción muy alta) a 125° C durante 10 minutos y luego a 165° C durante 10 minutos. Se extrajo la reacción con EtOAc y se lavó con NaCl acuosa saturada. Se redujo el extracto orgánico y se purificó el material bruto por cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g) usando 0-40% de EtOAc/heptano dando ácido metil 7-etil-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico (18 mg, 27%).

- 15 Se añadió a una solución de ácido metil 7-etil-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico (240 mg, 1,10 mmol) en EtOH (13 ml) LiOH 1M (2.2 ml). Se calentó la mezcla durante la noche a reflujo y se enfrió a temperatura ambiente. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y se suspendió el material resultante en HCl 1N. Se aislaron los sólidos por filtración a vacío, se lavó con agua, se secó a 45° C a vacío dando el compuesto del título (154 mg, 69%) que contiene ~10% de material desmetilado.

- 20 *Preparación de ácido 21*

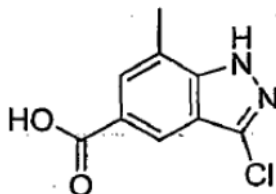
Ácido 3-cloro-1H-indazol-5-carboxílico



- 25 Se añadió a una suspensión de ácido 1 H-indazol-5-carboxílico (155 mg, 0,96 mmol) en CH_3CN (8 ml) N-clorosuccinimida (142 mg, 1,06 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche antes de la concentración. Se suspendió el sólido en agua y solución de tiosulfato sódico acuosa, se acidificó con HCl 1N y se aislaron los sólidos por filtración. Se lavaron luego los sólidos con agua y se secó a vacío a 50° C dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (157 mg, 84%).

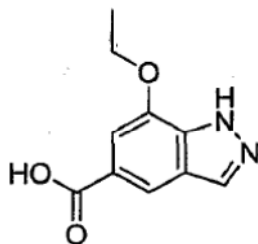
Preparación de ácido 22

- 30 Ácido 3-cloro-7-metil-1H-indazol-5-carboxílico



- 35 Se añadió a una suspensión de ácido 7-metil-1H-indazol-5-carboxílico (180 mg, 1,01 mmol) en CH_3CN (10 ml) N-clorosuccinimida (150 mg, 1,12 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche antes de la concentración. Se suspendió el sólido en agua y solución de tiosulfato sódico acuosa, se acidificó con HCl 1N y se aislaron los sólidos por filtración. Se lavaron luego los sólidos con agua y se secaron dando el compuesto del título como un sólido tostado (208 mg, 98%).

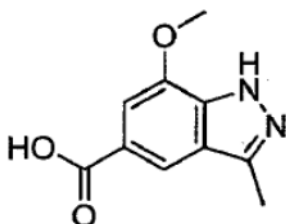
Preparación de ácido 23

Ácido 7-etoxi-1H-indazol-5-carboxílico

Se calentó una solución de ácido 7-hidroxi-1H-indazol-5-carboxílico (1,08 g, 6,06 mmol) en EtOH (50 ml.) que contiene H₂SO₄ conc. (0,34 ml) a reflujo durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuosa saturada. Se extrajo de nuevo la fase acuosa con EtOAc (3 veces). Se lavaron los extractos orgánicos reunidos con NaCl acuosa saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró dando 7-hidroxi-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (918 mg, 73%).

Se añadió a una solución de 7-hidroxi-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (918 mg, 4,45 mmol) en DMF (35 ml) a 0 °C se añadió dispersión al 60% en aceite de NaH (178 mg, 4,45 mmol). Se dejó madurar la mezcla durante 1 hora a 0° C antes de la adición por goteo de una solución de yodoetano (694 mg, 0,36 ml, 4,45 mmol) en DMF (15 ml). Se dejó madurar la mezcla a 0° C durante varias horas antes de la retirada del baño de aceite. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se maduró durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua, NaCl acuosa saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g) eluyendo con gradiente de 0-30% de EtOAc/hexanos da 7-etoxi-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (400 mg, 38%).

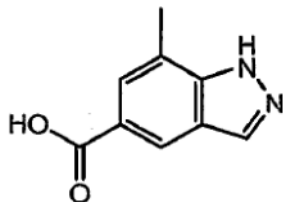
Se añadió a una solución de 7-etoxi-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (400 mg, 1,71 mmol) LiOH 1M (3,4 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Se concentró la reacción hasta sequedad y se trituraron los sólidos con HCl 1N. Se lavaron los sólidos con agua y se secaron al aire dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (350 mg, 99%).

*Preparación de ácido 24*Ácido 7-metoxi-3-metil-1H-indazol-5-carboxílico

Se añadió a una solución de 7-hidroxi-3-metil-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (Anti-Cancer Drug Design 1997, 12, 555) en DMF (25 ml) a 0° C dispersión al 60% en aceite de NaH (152 mg, 3,81 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 hora antes de la adición por goteo de una solución de yodometano (0,54 g, 0,24 ml, 3,8 mmol) en DMF (3 ml). Se mantuvo la mezcla a 0° C durante varias horas antes de dejar la mezcla calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se diluyó la reacción con EtOAc, NaHCO₃ acuosa saturada, agua y NaCl acuosa saturada. Se secó el extracto orgánico sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material por cromatografía en gel de sílice (columna de 80 g) eluyendo con un gradiente de 0-30% de EtOAc/hexanos dando 7-metoxi-3-metil-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (294 mg, 33%).

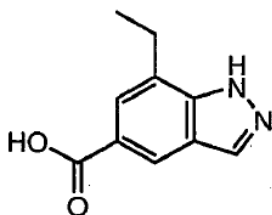
Se añadió a una solución de 7-metoxi-3-metil-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (294 mg, 1,26 mmol) en EtOH (11 ml) LiOH 1M (2,5 ml). Se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Se trituró el material bruto con HCl 1N, se aislaron los sólidos por filtración y se lavó con agua. Se secó el sólido al aire durante la noche dando el compuesto del título (235 mg, 91 %).

Preparación de ácido 25

Ácido 7-metil-1H-indazol-5-carboxílico

- Se añadió a una solución de 5-bromo-7-metilindazol, (aquirido en PharmaLab, Morrisville, PA) (2,00 g, 9,47 mmol) en THF anhidro (50 ml) NaH (570 mg, 14,25 mmol; suspensión al 60% en aceite mineral) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos se enfrió la mezcla a -78° C y se añadió por goteo sec-butilitio (1,4 M en ciclohexano, 17 ml; 23,8 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 4 horas. Se burbujó luego CO₂ seco a través de la mezcla de reacción durante 1 hora mientras se deja calentar a temperatura ambiente. Se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HCl 1N y se extrajo la solución con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con NaCl acuosa saturada, se secó (MgSO₄), luego se filtró y se concentró. Se redisolvió el residuo en MeOH, se filtró, luego se concentró dando el producto como un sólido pardo (1,445 g, 86,6%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,23 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 2,46 (s, 3H). CL/EM ES+ 177 (MH+).

Preparación de ácido 26

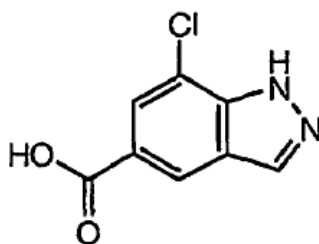
Ácido 7-etil-1H-indazol-5-carboxílico

- Se añadió a una solución de 2-etil-6-metilnilina (2,03 g, 15 mmol) en DMF (50 ml) at 0° C N-bromosuccinimida (2,66 g, 14,9 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de la adición a NaCl acuosa saturada. Se extrajo la mezcla con EtOAc, se lavó la fase orgánica con NaCl acuosa sat (2 veces), se concentró y se purificó el material bruto por cromatografía Biotage (40 M, 15% de EtOAc/heptano) dando 4-bromo-2-etil-6-metilbencenamina como un líquido pardo rojizo (3,21 g, 100%).
- Se agitó una solución de 4-bromo-2-etil-6-metilbencenamina (3,21 g, 15 mmol) en ácido acético (50 ml) durante 3 horas antes de la adición de una solución 2 M de nitrito de sodio (11 ml, 22,5 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la solución y se disolvió el sólido en EtOAc y se lavó con NaCl acuosa saturada (3 veces). Se secó el extracto orgánico sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, se purificó el material bruto por cromatografía Biotage (40 M, 15-30% de EtOAc/heptano) dando 5-bromo-7-etil-1H-indazol (1,11 g, 33%) y 5-bromo-3,7-dimetil-1H-indazol (0,84 g, 25%).

- A una solución de 5-bromo-7-etil-1H-indazol (225 mg, 1,00 mmol) en dioxano (1,5 ml), hexacarbonilmolibdeno (132 mg, 0,50 mmol), catalizador de Herrmann (trans-bis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio) (46,9 mg, 0,05 mmol) y una solución de carbonato de sodio (318 mg, 3,00 mmol) en agua (2 ml). Se selló la suspensión y se irradió en un microondas a 165° C durante 15 minutos (regulación a alta absorción). Se venteó el vial, se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con EtOAc y se concentró dando el compuesto del título (140 mg, 74%).

Preparación de ácido 27

Ácido 7-cloro-1H-indazol-5-carboxílico

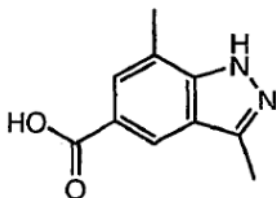


Se añadió a una solución de 4-amino-3-cloro-5-metilbenzonitrilo (3,00 g, 18,0 mmol) en CHCl_3 (50 ml) anhídrido acético (3,9 ml, 41,4 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y luego se calentó a reflujo durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadieron acetato de potasio (530 mg, 5,40 mmol) y nitrito de isoamilo (5,28 ml, 39,6 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo durante 3 días. Se lavó la mezcla de reacción con NaHCO_3 acuosa saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró. Se añadió a esto metanol seguido de agua (25 ml) y HCl al 38% (25 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y el pH fue ajustado a aproximadamente 7. Se aislaron los sólidos por filtración y luego se lavó con agua (2 x 30 ml) y heptano (2 x 30 ml). La purificación por cromatografía Biotage (gradiente de CH_2Cl_2 -heptano (1:1)/MeOH dando 7-cloro-1H-indazol-5-carbonitrilo que se aisló como un sólido blanco (585 mg, 18%).

Se añadió a una solución de 7-cloro-1H-indazol-5-carbonitrilo (250 mg, 1,41 mmol) en etanol/agua (relación 3:1, 15 ml) hidróxido de potasio (395 mg, 7,04 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo. Después de 3 horas, se dejó destilar la mayor parte del etanol, se añadió más hidróxido de potasio (614 mg) y se continuó calentando durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se lavó con Et_2O (3 x 20 ml) y se acidificó el extracto orgánico con HCl 1N. Se aisló el precipitado resultante por filtración a vacío, se lavó con agua (aproximadamente 15 ml) y heptano (aproximadamente 15 ml), se secó a temperatura ambiente/0,5 mmHg dando el compuesto del título (221 mg, 79,7%).

Preparación de ácido 28

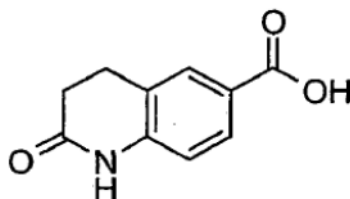
20 Ácido 3,7-dimetil-H-indazol-5-carboxílico



Se añadió a un recipiente de reacción que contiene una solución re-purificada de 5-bromo-3,7-dimetil-1H-indazol (preparado como se describió para la preparación de ácido 26, 285 mg, 1,27 mmol) en dioxano (1.3 ml) se añadió hexacarbonilmolibdeno (264 mg, 1,0 mmol), catalizador de Herrmann (93 mg, 0,1 mmol) and una solución de Na_2CO_3 en agua (636 mg en 2 ml de agua). Se calentó la suspensión en un microondas a 165° C durante 15 minutos (alta absorción). Se venteó el vial, se acidificó con HCl 1N (hasta pH 2). Se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se lavó con EtOAc y se lavó la capa orgánica con NaCl acuosa saturada (3 veces). Se concentró el extracto orgánico dando el compuesto del título como un sólido rosa (65 mg, 17%).

Preparación de ácido 29

30 Ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-carboxílico



(análogo a J of Med Chem. 46(14), 3033-3044; 2003)

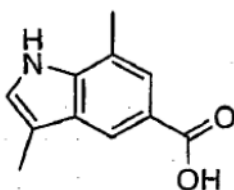
Etapa 1: 6-(2-cloroacetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

Se añadió a un matraz de 4 bocas de 10 l, equipado con un agitador mecánico y en N₂, AlCl₃ (408 g, 3,06 mol) y CH₂Cl₂ seco (2,7 l, 18 vol). Se añadió luego cloruro de cloroacetilo (89 ml, 1,22 mol) desde un embudo de adición gradualmente durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se mantuvo la mayor parte de la solución transparente resultante a esa temperatura durante 30 minutos y se devolvió a la mezcla fangosa. Se añadió una solución de 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (150 g, 1,02 mol) y CH₂Cl₂ (0,3 l, 2 vol), durante 1,5 horas, a una velocidad tal que se mantiene la temperatura interna por debajo de 30° C. Se agitó la mezcla parda resultante a esa temperatura durante 2 horas, luego se calentó a 40° C durante 2 horas más, y luego se deja agitar durante la noche a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se conectó a una trampa de HCl gas. Se añadió luego H₂O enfriada con hielo (en total 3 l) durante 1,5 horas, a una velocidad tal que se mantiene la temperatura interna por debajo de 30° C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó a 40-50° C para eliminar el CH₂Cl₂. A esta mezcla, THF (1 l) se añadió y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se recogieron estos sólidos por filtración. Se lavó la torta amarilla con H₂O (500 ml), THF (200 ml) y hexano (1 L x 2) y se secó en una estufa a vacío (@50° C, 1 día) dando 6-(2-cloroacetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (221 g, 97 %). RMN ¹H (270 MHz, d-DMSO) δ 10,48 (s, 1 H), 7,86-7,77 (m, 2 H), 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 2,96 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,51 (t, J = 7,6 Hz, 2 H).

Etapa 2: ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoline-6-carboxílico

Se añadió 6-(2-cloroacetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (50,0 g, 0,22 mol) a 190 ml de piridina. Se calentó la mezcla durante 2,5 horas a 90° C luego se enfrió a temperatura ambiente. Se recogió la sal de piridinio por filtración y se lavó la torta del filtro con etanol. Se secó el sólido en una estufa de vacío durante la noche. Se añadió la sal seca a 630 ml de hidróxido de sodio 0,5 M acuoso y se calentó a 80° C durante 1 hora. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se acidificó con HCl 12N (30 ml) y se recogieron los sólidos por filtración. Se agitaron los sólidos recogidos con agua/DMF 2:1 y se filtraron para recoger el producto como un sólido amarillo pálido. Se secó el sólido recogido en una estufa de vacío durante la noche dando 38,77 g (92%) de ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinoline-6-carboxílico como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, d-DMSO) δ 12,63 (a, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 7,75-7,72 (m, 2 H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 2,96-2,91 (m, 2 H), 2,51-2,46 (m, 2 H).

Preparación de ácido 30

Ácido 3,7-dimetilindol-5-carboxílico

Se disolvió 4-bromo-2-metilnilina (2,0 g) en HCl conc. (10 ml) y se calentó a 80° C durante 30 minutos. Se enfrió la reacción a 5° C y se añadió una solución de nitrato de sodio (781,0 mg en 4,0 ml de agua) durante 10 minutos. Se agitó luego la mezcla resultante a 5° C durante 30 minutos. Se añadió una solución de cloruro de estaño (II) (15,3 g en 8 ml de HCl concentrada) durante 10 minutos, y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se basificó la reacción con solución de NaOH al 50% y se formó un precipitado blanco. Se filtró el sólido y se extrajo el filtrado con diclorometano. Se secó el extracto orgánico sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró dando 1,08 g (50%) de 1-(4-bromo-2-metilfenil)hidrazina como un sólido blanco. CL-EM @ 201,1 (M+1)

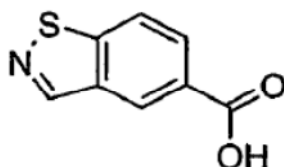
Se suspendió 200 mg de 1-(4-bromo-2-metilfenil)hidrazina en 10,0 ml de EtOH, se añadió propionaldehído (678 µl). La reacción comenzó a volverse transparente tras la adición de propionaldehído. Se agitó luego la solución resultante a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se concentró la reacción y se añadió cloruro de cinc (II) (1070,0 mg) y se calentó la mezcla a 170° C durante 30 minutos. Se enfrió luego la mezcla fundida a temperatura ambiente, y se diluyó con solución de HCl al 10%. Se extrajo luego la solución con diclorometano, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida (gradiente de 0-10% EtOAc/haptanos) obteniendo 317,0 mg de 5-bromo-3,7-dimetil-1H-indol. CL-EM @ 222,1 (M-1).

Se cargó un tubo de reacción de microondas de 25 ml con 317 mg de 5-bromo-3,7-dimetil-1H-indol disuelto en 3 l de dioxano. Se añadieron 42 mg de trans-bis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) y 187 mg de hexacarbonilo molibdeno seguido de 450 mg carbonato de sodio disueltos en 6 ml de agua. Se selló el vial y se calentó en un reactor de microondas durante 20 minutos a 165° C. Se enfrió la reacción y luego se filtró a través de

celite, y se lavó la torta de filtro con EtOAc. Se concentró el filtrado y el aceite resultante se redisolvió con agua. Se acidificó la solución hasta pH 3 y se recogió el precipitado por filtración dando 250,0 mg (93%) de ácido 3,7-dimetilindol-5-carboxílico. LC-MS @ 188,1 (M-1).

Preparación de ácido 31

5 Ácido benzo[d]isotiazol-5-carboxílico



Se añadió a una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (4,06 g) en 2-propanol (20,0 ml) 2-metil-2-propanetiol (2,26 ml) y K_2CO_3 (3,04 g) y se calentó durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se vertió en 50,0 ml de agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida (3% EtOAc/haptanos) obteniendo 1,97 g (36%) de 5-bromo-2-(terc-butiltio)benzaldehído como un aceite transparente. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,30 (s, 9 H) 7,51 (d, J=8,05 Hz, 1 H) 7,70 (dd, J=8,29, 2,20 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H).

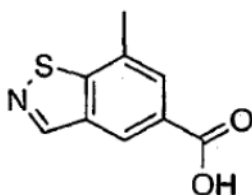
Se disolvió clorhidrato de hidroilamina (1,5 g) en 25 ml de agua y se trató con 10,8 ml de hidróxido de sodio acuoso 2N. Se añadió esta solución por goteo a una solución de 5-bromo-2-(terc-butiltio)benzaldehído (1,97 g) en 25 ml de etanol a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas luego se enfrió a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua (150,0 ml) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con cloruro de amonio acuoso saturado, bicarboato de sodio acuosa saturada, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró la fase orgánica y se concentró. Se trató el residuo con ácido polifosfórico, (105,0 g) y se calentó a 100° C durante 2 horas. Se vertió luego la mezcla de reacción en agua enfriada con hielo (400,0 ml), se neutralizó con NaOH acuoso 5N con enfriamiento con hielo, y luego se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida (3% de EtOAc/haptanos) obteniendo 1,51 g (98%) de 5-bromobenzo[d]isotiazol como un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,61 (dd, J=8,58, 1,76 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=8,58 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=1,37 Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H), CL-EM @ 214,0, 216,0 (M+2).

Se añadió a una solución de 1,51 g de 5-bromobenzo[d]isotiazol y 825,0 mg de 1,1'-cis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropalladio (II) en 35 ml metanol en una botella Parr pequeña acetato de sodio (1,74 g) y DMF (543 μ l). Se desgasificó la mezcla varias veces con nitrógeno, luego se agitó en una atmósfera de CO (40 psi) a 50 grados durante 18 horas. Se filtró la solución y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida (gradiente 0-20% de EtOAc/haptanos) dando 61,0 mg (5%) de benzo[d]isotiazol-5-carboxilato de metilo como un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,96 (s, 3 H) 8,17 (d, J=0,98 Hz, 2 H) 8,84 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H); LC-MS @ 194,1 (M+1).

Se disolvió 61 mg de benzo[d]isotiazol-5-carboxilato de metilo en 1,26 ml de metanol y se trató con 1,26 ml de hidróxido de sodio acuoso al 10%. Se agitó la mezcla 18 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción, y luego se diluyó con agua. Se acidificó a pH ~ 3 y se recogió el precipitado por filtración. Se lavó la torta de filtro con agua. Se secó luego el sólido a alto vacío dando 48 mg de ácido benzo[d]isotiazol-5-carboxílico como un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,08 (dd, J=8,49, 1,46 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=8,58 Hz, 1 H) 8,79 (s, 1 H) 9,24 (d, J=0,78 Hz, 1 H).

Preparación de ácido 32

40 Ácido 7-metilbenzo[d]isotiazol-5-carboxílico

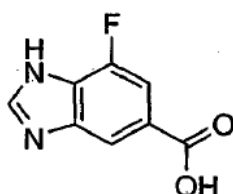


- Se añadió a una solución agitada de 5-bromo-2-fluoro-1,3-dimetilbenceno (5,0 g, 25 mmol) en tetracloruro de carbono (100,0 ml) se añadió N-bromosuccinimida (4,11 g, 23,1 mmol) y peróxido de benzoílo (100,0 mg, 0,017 mmol). Se calentó la reacción a reflujo durante 7 horas. Se filtró la reacción y se lavó el filtrado con HCl 2 N, bicarboanto de sodio acuoso saturado, agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida (5% de EtoAc/haptanos) obteniendo 6,56 g de 5-bromo-1-(bromometil)-2-fluoro-3-metilbenceno como un producto oleoso. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,22 - 2,36 (s, 3 H) 4,42 (d, J=0,98 Hz, 2 H) 7,21 - 7,37 (m, 2 H)
- Se añadió a una solución agitada de 5-bromo-1-(bromometil)-2-fluoro-3-metilbenceno (6,56 g, 23,3 mmol) en acetona (150,0 ml) bicarbonato de sodio (2,44 g, 29,1 mmol) y agua (250,0 ml). Se sometió la reacción a reflujo durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Se reunieron los extractos orgánicos y se lavó con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró. Se sometió el aceite resultante a cromatografía ultrarrápida (80 g de sílice, gradiente de 5-10% acetato de etilo/hexanos) dando 2,5 g de (5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)metanol como un sólido blanco.
- Se añadió a una suspensión agitada de clorocromato de piridinio (3,77 g, 17,1 mmol) y gel de sílice en 25 ml diclorometano una solución de (5-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)metanol en 25 ml de diclorometano. Se agitó la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió más gel de sílice y se concentró para absorber los productos de reacción en gel de sílice. Se sometió a cromatografía ultrarrápida (80 g de sílice, gradiente de 5-10% acetato de etilo/hexanos) dando 2,1 g de 5-bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldehído como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,31 (d, J=2,15 Hz, 3 H) 7,42 - 7,63 (m, 1 H) 7,77 (dd, J=5,46, 2,34 Hz, 1 H) 10,27 (s, 1 H).

Se completó la síntesis de ácido 7-metilbenzo[d]isotiazol-5-carboxílico de forma análoga al procedimiento de carbonilación descrito en preparación de ácido 31.

Preparación de ácido 33

6-Bromo-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol

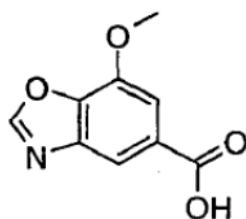


- Se mezcló 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-diamina (0,2 g, 0,975 mmol) con 1 ml agua seguido de ácido fórmico (0,1 ml, 3 mmol). Se agitó la mezcla parda oscura a 100° C durante 6 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se trató con 3 ml de KOH 1 N (frío) y se recogieron los sólidos precipitados por filtración y se secó al aire durante la noche dando 162 mg de 6-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol como un sólido rosa claro. CL/EM @ 215 (M+H).

Se completó la síntesis de 6-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol de forma análoga al procedimiento de carbonilación descrito en preparación de ácido 31.

Preparación de ácido 34

Ácido 7-metoxi-2-metilbenzofdioxazol-5-carboxílico



Se añadió de una vez a una suspensión agitada de forma vigorosa de 4-hidroxi-3-metoxi-5-nitrobenzaldehído (47,0 g, 238 mmol) en EtOAc (450 ml) a temperatura ambiente, cloruro de aluminio anhidro (38,1 g, 286 mmol). Luego se añadió piridina (77 ml, 954 mmol) por goteo a 45-50° C durante 30 minutos. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 2 horas y se dejó enfriar hasta 60° C. Se vertió cuidadosamente la mezcla de reacción en mezcla de hielo / HCl concentrado (265 ml). Después de agitar a 50° C durante 1 hora, se enfrió la mezcla de reacción a 0° C. Se separó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío dando 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído (29,4 g, 161 mmol, 67,3% de rendimiento).

Se añadió una solución de clorito de sodio (47,6 g, 526 mmol) en agua (350 ml) por goteo a una solución de 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzaldehído (68,8 g, 376 mmol) y dihidrogenofosfato de sodio (45,1 g, 376 mmol) en mezcla DMSO/H₂O (375 ml/150 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en un embudo de separación que contiene una solución de NaHCO₃ al 5% (500 ml). Se extrajo el producto con diclorometano (3 x 100 ml). Se acidificó la capa de agua con HCl concentrado a pH ~ 1 y se extrajo con éter (3 x 250 ml). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, y se evaporaron dando ácido 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzoico (70,3 g, 353 mmol, 94% de rendimiento).

Se añadió cloruro de tionilo (6,07 ml, 83 mmol) por goteo a una solución agitada ácido de 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzoico (14,4 g, 72,3 mmol) en MeOH (70 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 3 horas y se concentró con el uso de un evaporador rotativo. Se recrystalizó el residuo en agua y se secó a vacío dando el éster 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzoato de metilo (11,0 g, 51,6 mmol, 71,4% de rendimiento).

Se añadieron a una solución agitada de 3,4-dihidroxi-5-nitrobenzoato de metilo de metilo (11,9 g, 55,8 mmol) en EtOH (200 ml), HCl 4M en dioxano (13,96 ml, 55,8 mmol) y paladio al 10% sobre carbono (4,0 g, 3,76 mmol). Se hidrogenó la mezcla de reacción a presión atmosférica de H₂ durante 3 horas (control por TLC). Se filtró la mezcla resultante y se concentró con el uso de un evaporador rotativo. Se trituró el residuo con éter (100 ml). Se filtró el precipitado y se secó a vacío dando clorhidrato de 3-amino-4,5-dihidroxibenzoato de metilo (12,0 g, 54,6 mmol, 98% de rendimiento).

Se añadió a ortoacetato de trietilo agitado (35,0 ml, 190 mmol) clorhidrato de 3-amino-4,5-dihidroxibenzoato (6,00 g, 27,3 mmol). Se sometió a reflujo la suspensión agitada durante 20 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en hexano (200 ml). Se separó el precipitado formado por filtración y se secó a vacío dando 7-hidroxi-2-metil-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de benzoxazolmetilo (4,98 g, 24,04 mmol, 88% de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,74 (s a, 1 H), 7,66 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

Se disolvió 7-metoxi-2-metil-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo (365 mg) en 16 ml de etanol y se añadió 3,3 ml de hidróxido de litio 1 M. Se calentó la reacción a 60° C durante la noche. Se eliminaron los compuestos volátiles a vacío y se disolvió el residuo en agua y se acidificó con HCl 1M hasta pH 3. Se recogió el sólido tostado por filtración y se lavó con agua. Se secó al aire dando 221 mg (65%) de ácido 7-hidroxi-2-metil-1,3-benzoxazol-5-carboxílico CL/EM = 208 (M+H).

Se añadió a 7-hidroxi-2-metil-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo (400 mg, 2,07 mmol) en DMF (10 ml) carbonato potásico molido (570 mg, 4,14 mmol) y yoduro de metilo (0,142 ml, 2,28 mmol). Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró dando 368 mg (73%) de 7-metoxi-2-metil-1,3-benzoxazol-5-carboxilato de metilo como un sólido blanquecino. CL/EM = 222 (M+H).

Preparación de ácido 35

Ácido 7-metoxi-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxílico

Se puede completar la síntesis de ácido 7-metoxi-2-metilbenzo[d]oxazol-5-carboxílico usando el procedimiento de hidrólisis descrito en la preparación de ácido 31.

Ejemplos

- 5 Los compuestos de fórmula (1) ejemplificados en las tablas 1-25 siguientes se prepararon mediante uno de los siguientes procedimientos usando los ácidos carboxílicos y cetonas espirocíclicas apropiadas:

10 **Procedimiento A:** se añadió a un matraz la amina apropiada o clorhidrato de amina (1 equivalente), DMF, DMSO o CH_2Cl_2 (aproximadamente 0,1 M), ácido carboxílico, N,N-diisopropiletilamina (DIEA) (4-6 equivalentes) o trietilamina (TEA) (4-6 equivalentes) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (1-1,3 equivalentes) o 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI) (1 equivalente) con o sin N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (1 equivalente). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que la reacción fuese completa según se determinó por CL/EM. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo o CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 acuosa saturada (2 veces) o NaOH acuoso (solución 0,5 M) y luego NaCl acuoso saturado. Se secó el extracto orgánico sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía líquida dando el producto.

15 **Procedimiento B:** una mezcla de ácido carboxílico (1 equivalente), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1 equivalente) y N-metilmorfolina (NMM) (1 equivalente) en DMF y/o THF se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la adición de la amina (1 equivalente) así como también NMM adicional (1 equivalente). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la solución con EtOAc y se lavó con NH_4Cl acuosa saturada. Se separaron las capas y se lavaron las capas acuosas con EtOAc. Se secó el extracto orgánico combinado sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por cromatografía.

20 **Procedimiento C:** al ácido carboxílico (1,5 equivalentes) en CH_2Cl_2 (0,1 M) se añadió N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,5 equivalentes) e hidroxibenzotriazol (1,5 eq). Tras agitar durante aproximadamente 5 minutos, se añadió una solución de la amina (1 equivalente) en CH_2Cl_2 (0,1 M) y trietilamina (1,5 equivalentes). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que la reacción fuese completa según se determinó por CL/EM. Se lavó la reacción con agua, NaHCO_3 acuosa saturada, NaCl acuosa saturada, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía líquida dando el producto.

30 **Procedimiento D:** a viales de reacción que contiene el ácido carboxílico (125 μmol) se añadió DMF (0,5 ml) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (125 μmol) en THF (0,5 ml) seguido de NMM (2 equivalentes). Se sometieron los viales a ultrasonidos y se agitaron para asegurar la solubilización de los materiales. Se agitaron los viales a temperatura ambiente durante 1,75 horas tras este tiempo se añadió una suspensión de la sal amina (1 equivalente) en DMF/THF 3:1 seguido de NMM. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se añadió al residuo EtOAc (2,5 ml) y NH_4Cl acuosa saturada (1 ml). Se agitaron los viales y se centrifugaron. Se transfirió la fase orgánica a viales pre-pesados, se extrajeron luego los disolventes a presión reducida. Se purificaron muestras por HPLC usando un sistema Waters equipado con una columna Symmetry C8 4,6x50 mm de 3,5 μm de tamaño de partícula.

35 Condiciones analíticas de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC):

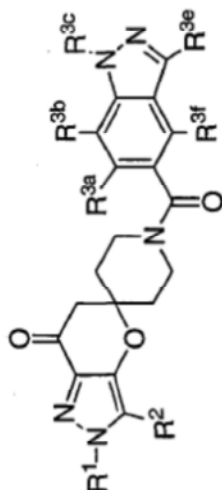
Procedimiento LC-1: columna: Waters ACQUITY Ultra Performance LC® BEH C_{18} columna, 2,1x30 mm, 1,7 μm , 0,05% de TFA 95/5 a 5/95 agua/acetonitrilo, caudal: 1,3 ml/minuto, tiempo de ensayo: 1,1 minutos.

40 **Procedimiento LC-2:** columna: Waters XTerra® C_{18} 4,6x50mm, columna de 3,5 μm . Los disolventes A y B son agua w/ 0,1% TFA y acetonitrilo w/ 0,1% de TFA, respectivamente. Tiempo de procedimiento total 9 minutos con 5% de B a 95% de B en 5,83 minutos. Los datos del espectro de masas fueron adquiridos de 180-850 amu en modo positivo de electropulverización. Caudal 2,0 ml/minuto.

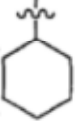
45 **Procedimiento LC-3:** columna: HALO® C_{18} 3,0x30mm, columna de HPLC de 2,7 μm . Los disolventes A y B son agua w/ 0,05% de TFA y acetonitrilo w/ 0,05% de TFA, respectivamente. Tiempo de procedimiento total 2,5 minutos con 5% de B a 95% de B durante 2,30 minutos y luego un mantenimiento a 95% de B durante 0,2 minutos. Los datos de espectro de masas fueron adquiridos de 160-650 amu en modo positivo de electropulverización. Caudal 1,5 ml/minuto.

Tabla 1

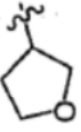
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3d}	R ^{3e}	R ^{3f}
1.001	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,16 (t, J=7,06 Hz, 1 H) 1,38 (t, J=7,27 Hz, 1 H) 1,77 (s, 1 H) 2,27 (s, 1 H) 2,45 - 2,62 (m, 2 H) 2,73 (s, 1 H) 3,39 - 3,58 (m, 1 H) 3,66 (s, 1 H) 4,04 - 4,22 (m, 1 H) 4,43 (s, 1 H) 4,89 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,38 minutos								
1.002	B	CH(CH ₃) ₃	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,10 - 1,20 (m, 1 H) 1,38 - 1,51 (m, 2 H) 2,50 - 2,57 (m, 6 H) 2,70 - 2,79 (m, 2 H) 3,42 - 3,52 (m, 2 H) 4,45 - 4,55 (m, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,46 minutos								
1.003	B	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,44 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 1,78 (s, 2 H) 2,06 (s, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,75 (s, 2 H) 4,17 (c, J=7,27 Hz, 2 H) 7,20, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención (s = 0,34 minutos								
1.004	B	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,89 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 2,54 (d, J=2,49 Hz, 6 H) 2,76 (s, 3 H) 4,09 (t, J=7,06 Hz, 2 H) 7,20 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,38 minutos								
1.005	B	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,63 - 1,90 (m, 2 H) 1,90 - 2,22 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,54 (d, J=2,49 Hz, 6 H) 2,73 (s, 2 H) 3,46 (s, 1 H) 3,64 (s, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 4,43 (s, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,36 minutos								



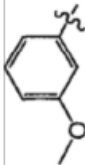
(continuación)

1.006	B	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,52 (s, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 2,69 (s, 2 H) 3,92 (s, 4 H) 7,09 (s, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H), EM ES+ m/z 394 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,32 minutos							
1.007	B	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, TFA) δ ppm 1,60 (t, J=7,68 Hz, 3 H) 2,81 (s, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 3,06 - 3,13 (m, 2 H) 3,25 (s, 2 H) 4,32 (s, 3 H) 7,82 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,36 minutos							
1.008	B		H	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,21 - 1,55 (complejo, 4 H) 1,66 - 2,26 (complejo, 14 H) 2,56 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 2,77 (s, 2 H) 4,06 - 4,23 (m, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H), EM ES+ m/z 462 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,45 minutos							
1.009	B		H	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,60 - 2,24 (complejo, 14 H) 2,54 (s, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,75 (s, 2 H) 4,61 - 4,74 (m, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H), EM ES+ m/z 448 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos							
1.010	B		H	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,68 - 1,93 (complejo, 5 H) 1,96 - 2,25 (complejo, 3 H) 2,37 - 2,48 (complejo, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,76 (s, 2 H) 4,76 - 4,86 (m, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H), EM ES+ m/z 434 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos							
1.011	B	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,62 (s, 9 H) 1,78 (s, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,54 (d, J=2,91 Hz, 6 H) 2,72 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H), EM ES+ m/z 450 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,44 minutos							

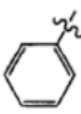
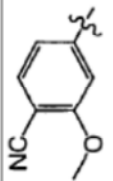
(continuación)

1.012	B	$C(CH_3)_3$	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,58 (s, 9 H) 2,56 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 7,22 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H), EM ES+ m/z 436 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos							
1.013	B	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,34 - 1,51 (m, 6 H) 1,61 - 2,37 (m, 7 H) 2,54 (d, J=2,15 Hz, 6 H) 2,66 - 2,82 (m, 2 H) 3,05 - 3,90 (m, 4 H) 4,49 - 4,72 (m, 1 H) 7,21 (s, 1 H) 7,65 (s, 1 H), EM ES+ m/z 436 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,40 minutos							
1.014	B		CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,10 (dd, J=7,32, 1,46 Hz, 2 H) 1,16 - 1,20 (m, 2 H) 2,38 (s, 3 H) 2,56 - 2,59 (m, 6 H) 2,76 (s a, 2 H) 3,58 - 3,62 (m, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,68 (s, 1 H), EM ES+ m/z 434 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,38 minutos							
1.015	A		CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (s a, 2 H) 1,67 (s a, 2 H) (s a, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,30 - 2,42 (m, 2 H) 2,52 (s, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 2,69 (s, 2 H) 3,38 (s a, 2 H) 3,78 (s, 1 H) 3,90 - 4,03 (m, 1 H) 4,09 - 4,20 (m, 2 H) 4,80 - 4,90 (m, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H), EM ES+ m/z 464 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,35 minutos							
1.016	A		H	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J=7,22 Hz, 2 H) 2,03 (s a, 2 H) 2,34 (s a, 1 H) 2,41 - 2,50 (m, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 2,70 (s, 2 H) 3,04 - 3,17 (m, 1 H) 3,37 (s a, 2 H) 3,78 (s, 1 H) 3,85 - 3,95 (m, 1 H) 3,97 - 4,04 (m, 1 H) 4,03 - 4,16 (m, 2 H) 4,97 (s a, 2 H) 7,19 (s, 2 H) 7,21 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H), EM ES+ m/z 450 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,33 minutos							

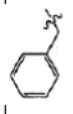
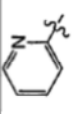
(continuación)

1.017	B	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,36 (t, J=7,48 Hz, 2 H) 1,43 (d, J=6,65 Hz, 1 H) 1,47 (d, J=6,65 Hz, 2 H) 2,27 (s, 1 H) 2,54 (s, 2 H) 2,70 - 2,79 (m, 1 H) 2,99 (c, J=7,62 Hz, 2 H) 3,43 - 3,52 (m, 1 H) 4,44 - 4,56 (m, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,68 (s, 1 H), EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,40 minutos								
1.018	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,29 - 1,55 (m, 5 H) 2,30 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 2,77 (s a, 2 H) 2,92 - 3,11 (m, 2 H) 4,17 (c, J=7,32 Hz, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H), EM ES+ m/z 452 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos								
1.019	B	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,39 (t, J=7,56 Hz, 3 H) 1,47 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 2,79 (s a, 1 H) 3,02 (c, J=7,56 Hz, 2 H) 4,20 (c, J=7,16 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,36 minutos								
1.020	B	C(CH ₃) ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,26 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 1,47 (s, 9 H) 2,71 (s, 2 H) 2,89 (c, J=7,62 Hz, 2 H) 7,11 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 12,85 (s, 1 H), EM ES+ m/z 450 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,44 minutos								
1.021	A		H	H	CH ₃	H	H	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,58 (s a, 2 H) 2,86 (s a, 1 H) 3,81 - 3,88 (m, 2 H) 6,92 - 6,97 (m, 1 H) 7,03 - 7,09 (m, 1 H) 7,23 (s a, 1 H) 7,32 - 7,42 (m, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H), EM ES+ m/z 472 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos								
1.022	B	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H	H	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,22 (t, J=7,27 Hz, 1 H) 1,43 (d, J=6,65 Hz, 2 H) 1,47 (d, J=7,06 Hz, 3 H) 1,99 (s, 1 H) 2,27 (s, 1 H) 2,58 (s, 4 H) 2,71 - 2,79 (m, 2 H) 4,46 - 4,55 (m, 1 H) 4,56 - 4,63 (m, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,36 minutos								

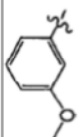
(continuación)

1.023	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,38 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 1,77 (s a, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 2,73 (s, 2 H) 4,14 (c, J=7,34 Hz, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos							
1.024	A		H	H	CH ₃	H	H	H
	MS m/z ES+ 442 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos							
1.025	B	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,44 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 2,53 - 2,63 (m, 4 H) 2,75 (s, 3 H) 4,05 - 4,25 (m, 4 H) 7,22 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H), EM ES+ m/z 394 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,32 minutos							
1.026	A	CH ₂ CF ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,31 (s, 4 H) 2,58 (s, 4 H) 2,79 (s, 2 H) 4,96 (c, J=8,44 Hz, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H), EM ES+ m/z 462 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,38 minutos							
1.027	B	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,89 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 1,62 - 1,97 (m, 5 H) 2,58 (s, 3 H) 2,66 - 2,87 (m, 2 H) 4,09 (t, J=7,06 Hz, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,36 minutos							
1.028	A		CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
	EM(ACPI) m/z AP+ 511 (M+H)+, AP+ 509 (M-H)-, HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos							
1.029	A	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,65 - 1,74 (m, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,71 (s, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 8,09 (d, J=1,61 Hz, 1 H) 13,28 (s, 1 H), EM ES+ m/z 380 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,29 minutos							

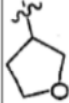
(continuación)

1030	A	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 2,67 (s, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 7,23 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H), EM ES+ m/z 394 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,32 minutos								
1031	A		H	H	CH ₃	H	H	H
EM(ACPI) m/z 443 (M+H)+, HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,61 minutos								
1032	A		H	H	CH ₃	H	H	H
RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,65 (s, 3 H) 2,70 (s, 2 H) 7,03 (s, 1 H) 7,26 - 7,37 (m, 5 H) 7,69 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H), EM ES+ m/z 456 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,40 minutos								
1033	A		CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 2,70 (s, 2 H) 7,15 - 7,20 (m, 2 H) 7,25 - 7,26 (m, 1 H) 7,26 - 7,35 (m, 3 H) 7,66 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H), EM ES+ m/z 470 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos								
1034	A		CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,61 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 7,28 (s, 2 H) 7,69 (s, 1 H) 7,79 - 7,86 (m, 1 H) 8,00 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,45 (d, J=4,98 Hz, 1 H), EM ES+ m/z 457 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,61 minutos								
1035	B	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,16 (t, J=7,06 Hz, 2 H) 1,28 (t, J=7,69 Hz, 3 H) 1,63 - 2,34 (m, 2 H) 2,47 - 2,66 (m, 3 H) 2,73 (c, J=7,62 Hz, 4 H) 3,47 (c, J=7,06 Hz, 2 H) 3,75 - 3,93 (m, 3 H) 4,46 (s a, 2 H) 7,23 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,03 - 8,18 (m, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,34 minutos								

(continuación)

1036	A		CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,29 - 2,31 (m, 3 H) 2,57 - 2,60 (m, 3 H) 2,83 (s, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 7,05 - 7,08 (m, 3 H) 7,24 (s, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H), EM ES+ m/z 486 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos							
1037	B		H	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,58 (s, 9 H) 1,77 (s a, 2 H) 2,12 (s a, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 2,77 (s, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H), EM ES+ m/z 448 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,44 minutos							
1038	B		H	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,66 - 2,29 (complejo, 14 H) 2,58 (s, 3 H) 2,77 (s, 2 H) 4,63 - 4,79 (m, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H), EM ES+ m/z 434 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos							
1039	B		H	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,68 - 1,96 (complejo, 5 H) 1,99 - 2,30 (complejo, 3 H) 2,40 - 2,50 (complejo, 2 H) 2,51 - 2,57 (complejo, 2 H) 2,60 (s, 3 H) 2,78 (s, 2 H) 4,77 - 4,87 (m, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,73 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H), EM ES+ m/z 420 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos							
1.040	B	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,43 (d, J=6,65 Hz, 6 H) 1,77 (s, 1 H) 2,27 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 2,73 (s, 2 H) 4,54 - 4,63 (m, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos							

(continuación)

1.041	A		CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,32 (m, 2 H) 1,67 (s a, 2 H) 2,03 (s a, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,30 - 2,42 (m, 2 H) 2,52 (s, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 2,69 (s, 2 H) 3,38 (s a, 2 H) 3,78 (s, 1 H) 3,97 (s a, 2 H) 4,07 - 4,21 (m, 2 H) 4,80 - 4,91 (m, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H), EM ES+ m/z 450 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,34 minutos							
1.042	B	C(CH ₃) ₃	H	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,57 (s, 9 H) 2,58 (s, 3 H) 2,75 (s, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos							
1.043	B	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,62 (s, 9 H) 1,78 (s, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 2,72 (s, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H), EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,43 minutos							
1.044	B	CH(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,35 (t, J=7,69 Hz, 3 H) 1,40 - 1,45 (m, 2 H) 1,47 (d, J=6,65 Hz, 4 H) 2,72 - 2,79 (m, 2 H) 2,97 (c, J=7,62 Hz, 2 H) 3,47 (c, J=7,06 Hz, 1 H) 3,97 - 4,02 (m, 3 H) 4,44 - 4,55 (m, 1 H) 4,88 (s, 3 H) 6,84 (s, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H), EM ES+ m/z 452 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,38 minutos							
1.045	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,29 - 1,46 (m, 6 H) 2,19 - 2,36 (m, 3 H) 2,74 (s, 2 H) 2,97 (c, J=7,62 Hz, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 4,14 (c, J=7,48 Hz, 2 H) 6,85 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H), EM ES+ m/z 452 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,38 minutos							
1.046	B	CH ₂ CH ₃	H	H	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,35 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 1,44 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 1,80 (s a, 3 H) 2,76 (s, 3 H) 2,96 (c, J=7,62 Hz, 3 H) 4,00 (s, 3 H), EM ES+ m/z 438 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,36 minutos							
1.047	B	C(CH ₃) ₃	H	H	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,37 (t, J=7,69 Hz, 3 H) 1,58 (s, 9 H) 1,82 (s a, 2 H) 2,01 (s a, 3 H) 2,77 (s, 2 H) 2,98 (c, J=7,69 Hz, 2 H) 4,02 (s, 3 H) 6,86 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H), EM ES+ m/z 466 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,43 minutos							

(continuación)

1.048	B		H	H	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,23 - 1,32 (m, 1 H) 1,36 (t, J=7,69 Hz, 3 H) 1,39 - 1,53 (m, 2 H) 1,62 - 2,30 (m, 14 H) 2,77 (s, 2 H) 2,98 (c, J=7,69 Hz, 2 H) 4,01 (s, 3 H) 4,08 - 4,20 (m, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H), EM ES+ m/z 492 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,47 minutos							
1.049	B		H	H	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,35 (t, J=7,69 Hz, 3 H) 1,53 - 2,24 (m, 13 H) 2,75 (s, 2 H) 2,96 (c, J=7,69 Hz, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 4,62 - 4,75 (m, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H), EM ES+ m/z 478 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,44 minutos							
1.050	B		H	H	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,36 (t, J=7,69 Hz, 3 H) 1,73 - 1,94 (complejo, 5 H) 2,01 (s, 3 H) 2,39 - 2,50 (complejo, 2 H) 2,49 - 2,62 (complejo, 2 H) 2,78 (s, 2 H) 2,98 (c, J=7,69 Hz, 2 H) 4,01 (s, 3 H) 4,77 - 4,86 (m, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H), EM ES+ m/z 464 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos							
1.051	B	CH(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,37 - 1,51 (m, 6 H) 1,79 (s a, 3 H) 2,70 - 2,80 (m, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 6,86 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H), EM ES+ m/z 424 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,35 minutos							
1.052	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,38 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 1,79 (s a, 4 H) 2,21 - 2,35 (m, 3 H) 2,74 (s, 3 H) 4,14 (c, J=7,48 Hz, 3 H) 6,86 (s, 2 H) 7,44 (s, 2 H) 8,05 (s, 2 H), EM ES+ m/z 424 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,34 minutos							
1.053	B	CH ₂ CH ₃	H	H	OCH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,44 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 1,70 - 1,90 (m, 2 H) 1,91 - 2,25 (m, 2 H) 2,76 (s, 2 H) 3,36 - 3,79 (m, 2 H) 4,02 (s, 3 H) 4,17 (c, J=7,20 Hz, 2 H) 6,86 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H), EM ES+ m/z 410 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,32 minutos							

(continuación)

1.054	B	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,62 (s, 9 H) 1,78 (s, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,73 (s, 2 H) 4,02 (s, 3 H) 6,86 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H), EM ES+ m/z 452 HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos							
1.055	B	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,43 (d, J=6,23 Hz, 6 H) 1,79 (s, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,74 (s, 2 H) 4,02 (s, 3 H) 4,55 - 4,63 (m, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H), EM ES+ m/z 438 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos							
1.056	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,24 - 1,46 (m, 6 H) 1,78 (s, 3 H) 2,27 (s, 4 H) 2,74 (s, 3 H) 2,97 (c, J=7,48 Hz, 3 H) 4,14 (c, J=7,48 Hz, 3 H) 7,25 (s, 2 H) 7,72 (s, 2 H) 8,11 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos							
1.057	B	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,30 - 1,39 (m, 3 H) 1,44 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 2,76 (s, 3 H) 2,97 (c, J=7,48 Hz, 3 H) 4,17 (c, J=7,34 Hz, 3 H) 7,25 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,34 minutos							
1.058	B	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,35 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,73 (s, 2 H) 2,97 (c, J=7,48 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 7,25 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,35 minutos							
1.059	B	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,35 (t, J=7,69 Hz, 3 H) 1,79 (s, 2 H) 1,94 - 2,26 (m, 2 H) 2,75 (s, 2 H) 2,97 (c, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 7,24 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H), EM ES+ m/z 394 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,31 minutos							
1.060	A	C(CH ₃) ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,26 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 1,47 (s, 9 H) 2,71 (s, 2 H) 2,85 - 2,93 (m, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,77 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 13,31 (s, 1 H), EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos							
1.061	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,38 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 1,78 (s, 3 H) 2,14 - 2,36 (m, 5 H) 2,73 (s, 3 H) 4,14 (c, J=7,48 Hz, 3 H) 7,51 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H), EM ES+ m/z 428 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos							

(continuación)

1.062	B	CH ₂ CH ₃	H	H	Cl	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,42 (t, 3 H) 1,65 - 1,92 (m, 2 H) 1,91 - 2,26 (m, 2 H) 2,64 (s, 2 H) 2,67 - 2,84 (m, 2 H) 3,39 - 3,76 (m, 2 H) 4,16 (c, 2 H) 4,43 (s a, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H), EM ES+ m/z 414 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,35 minutos							
1.063	B	CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	H	H
	RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,16 (t, J=7,06 Hz, 3 H) 1,78 (s, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,73 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 7,51 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H), EM ES+ m/z 414 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,32 minutos							
1.064	A	CH ₃	H	H	Cl	H	H	H
	RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,67 - 1,79 (m, 2 H) 2,04 (s, 2 H) 2,70 (s, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 7,46 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H), EM ES+ m/z 400 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,30 minutos							
1.065	B	C(CH ₃) ₃	H	H	Cl	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,51 (s, 9 H) 1,76 (s a, 2 H) 1,95 (s a, 2 H) 7,50 (s, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 7,85 (d, J=0,98 Hz, 1 H) 8,27 (s, 2 H) 13,79 (s a, 1 H), EM ES+ m/z 442 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,49 minutos							
1.066	B	CH(CH ₃) ₂	H	H	Cl	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,47 (d, J=7,06 Hz, 6H) 1,80 (s a, 2 H) 2,75 (s, 2 H) 4,47 - 4,53 (m, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H), EM ES+ m/z 428 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,38 minutos							
1.067	B	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,39 - 1,51 (m, 6 H) 1,79 (s a, 3 H) 2,67 - 2,80 (m, 3 H) 7,45 (dd, J=8,72, 1,66 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,60 (d, J=8,72 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H), EM ES+ m/z 394 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,33 minutos							
1.068	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,38 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 1,63 - 1,91 (m, 2 H) 1,91 - 2,24 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,74 (s, 2 H) 3,41 - 3,57 (m, 1 H) 3,67 (s a, 1 H) 4,14 (c, J=7,06 Hz, 2 H) 4,46 (s a, 1 H) 7,46 (d, J=8,72 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H), EM ES+ m/z 394 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,33 minutos							

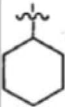
(continuación)

1.069	B	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,44 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 2,76 (s, 2 H) 4,11 - 4,21 (m, 2 H) 7,43 - 7,48 (m, 2 H) 7,60 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H), EM ES+ m/z 380 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,32 minutos							
1.070	B	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,35 - 2,38 (m, 5 H) 2,73 (s, 2 H) 3,37 - 3,75 (m, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 4,44 (s a, 2 H) 5,48 (s, 1 H) 7,46 (d, J=8,72 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=8,72 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H), EM ES+ m/z 380 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,31 minutos							
1.071	B	CH ₃	H	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,58 (s a, 2 H) 1,92 - 2,28 (m, 2 H) 2,70 (s, 2 H) 3,14 - 3,56 (m, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,11 (c, J=7,20 Hz, 2 H) 7,09 (s, 1 H) 7,37 - 7,58 (m, 2 H) 7,84 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H), EM ES+ m/z 366 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,28 minutos							
1.072	B	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,62 (s, 9 H) 1,78 (s, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,72 (s, 2 H) 7,46 (d, J=8,72 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=8,72 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos							
1.073	B	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,43 (d, J=6,65 Hz, 6 H) 1,78 (s, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,73 (s, 2 H) 4,54 - 4,63 (m, 1 H) 7,46 (d, J=9,97 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=8,72 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,12 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos							
1.074	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,26 (1 H, s a), 8,14 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,81 (1 H, s), 7,58 (1 H, d, J=8,54 Hz), 7,40 (1 H, s a), 3,18 (2 H, s a), 2,75 (2 H, s), 1,99 (2 H, s), 1,88 (2 H, s a), 1,74 (2 H, t), 1,51 (9 H, s), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,38 minutos							
1.075	B	CH(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,39 - 1,51 (m, 6 H) 1,80 (s a, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 2,69 - 2,80 (m, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 6,85 (s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H), EM ES+ m/z 438 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos							

(continuación)

1.076	B	C(CH ₃) ₃	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,59 (s, 9 H) 1,83 (s a, 3 H) 2,16 (s a, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,77 (s, 2 H) 4,02 (s, 3 H) 6,86 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H), EM ES+ m/z 452 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos							
1.077	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,38 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 1,79 (s, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 2,74 (s, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 4,14 (c, J=7,27 Hz, 2 H) 6,85 (s, 1 H) 7,38 (s, 1 H), EM ES+ m/z 438 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos							
1.078	B	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,43 (d, J=6,65 Hz, 6 H) 1,79 (s a, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 2,74 (s, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 4,52 - 4,65 (m, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 7,38 (s, 1 H), EM ES+ m/z 452 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos							
1.079	B	CH ₂ CH ₃	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,46 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 1,81 (s a, 2 H) 2,16 (s a, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,78 (s, 2 H) 4,02 (s, 3 H) 4,19 (c, J=7,06 Hz, 2 H) 6,87 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,48 (s, 1 H), EM ES+ m/z 424 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,35 minutos							
1.080	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0,65 - 0,97 (m, 1 H) 0,97 - 1,44 (m, 2 H) 1,96 - 2,38 (m, 1 H) 2,67 - 2,87 (m, 1 H) 3,06 (t, J=7,06 Hz, 1 H) 3,38 (s a, 2 H) 3,72 (t, J=6,64 Hz, 2 H) 6,02 (s a, 1 H) 7,28 - 7,41 (m, 1 H) 7,40 - 7,54 (m, 2 H) 7,66 (s, 1 H) 7,73 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 9,92 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,33 minutos							
1.081	B	CH(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,39 - 1,50 (m, 2 H) 2,56 (s, 1 H) 2,69 - 2,81 (m, 1 H) 3,29 (d, J=1,66 Hz, 3 H) 4,87 (s, 2 H) 7,40 - 7,47 (m, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 1 H) 7,84 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,35 minutos							
1.082	B	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,89 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 1,69 - 1,91 (m, 6 H) 2,56 (s, 3 H) 2,76 (s, 3 H) 4,09 (t, J=7,06 Hz, 3 H) 7,40 - 7,45 (m, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,49 - 7,54 (m, 1 H) 7,84 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos							

(continuación)

1.083	B	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,43 (t, 3 H) 1,69 - 1,92 (m, 2 H) 1,91 - 2,25 (m, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 2,76 (s, 2 H) 3,47 (d, J=7,06 Hz, 1 H) 3,68 (s a, 1 H) 4,17 (c, J=7,06 Hz, 2 H) 4,45 (s a, 1 H) 7,36 - 7,49 (m, 2 H) 7,51 (d, 1 H) 7,84 (s, 1 H), EM ES+ m/z 394 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,33 minutos								
1.084	B	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,17 (c, J=7,06 Hz, 2 H) 1,67 - 2,33 (m, 5 H) 2,49 - 2,63 (m, 3 H) 2,73 (s, 2 H) 3,37 - 3,62 (m, 2 H) 3,74 - 3,87 (m, 3 H) 4,50 (s, 2 H) 7,38 - 7,60 (m, 2 H) 7,75 - 7,91 (m, 1 H), EM ES+ m/z 394 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,34 minutos								
1.085	B	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H
RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 (t, J=6,85 Hz, 2 H) 2,18 (d, J=42,79 Hz, 2 H) 2,58 (s, 3 H) 2,70 (s, 2 H) 3,18 - 3,61 (m, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 7,25 (s, 2 H) 7,33 - 7,52 (m, 1 H) 7,79 (s, 1 H), EM ES+ m/z 380 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,30 minutos								
1.086	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	CH ₃	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,59 (s, 9 H) 1,81 (s a, 3 H) 2,01 (s a, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 2,77 (s, 2 H) 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,86 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,40								
1.087	B		H	H	H	H	CH ₃	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,21 - 1,55 (m, 4 H) 1,59 - 2,25 (m, 14 H) 2,55 (s, 3 H) 2,77 (s, 2 H) 4,07 - 4,25 (m, 1 H) 7,45 (dd, J=8,3, 1,2 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H), EM ES+ m/z 448 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,44 minutos								
1.088	B		H	H	H	H	CH ₃	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,64 - 2,27 (m, 15 H) 2,57 (s, 3 H) 2,77 (s, 2 H) 4,64 - 4,77 (m, 1 H) 7,43 - 7,47 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), EM ES+ m/z 434 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos								

(continuación)

1.089	B		H	H	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,74 - 1,93 (complejo, 5 H) 2,39 - 2,56 (complejo, 5 H) 2,58 (s, 3 H) 2,78 (s, 2 H) 4,77 - 4,88 (m, 1 H) 7,45 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,53 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,51 - 7,57 (m, 2 H) 7,86 (s, 1 H), EM ES+ m/z 420 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos							
1.090	B	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H
	RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,62 (s, 9 H) 1,78 (s, 2 H) 2,43 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 2,72 (s, 2 H) 7,44 (d, 1 H) 7,51 (d, 2 H) 7,85 (s, 1 H), EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos							
1.091	B	CH(CH ₃) ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,43 (d, J=6,65 Hz, 6 H) 1,78 (s, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,56 (s, 3 H) 2,73 (s, 2 H) 4,54 - 4,62 (m, 1 H) 7,44 (d, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 7,85 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos							
1.092	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,30 - 1,42 (m, 6 H) 1,79 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,74 (s, 3 H) 3,00 (c, J=7,48 Hz, 2 H) 4,14 (c, J=7,48 Hz, 2 H) 7,41 - 7,46 (m, 1 H) 7,49 - 7,55 (m, 1 H) 7,88 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos							
1.093	B	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,37 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 1,44 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 1,80 (s, 3 H) 2,76 (s, 3 H) 3,00 (c, J=7,62 Hz, 2 H) 4,17 (c, J=7,48 Hz, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,49 - 7,55 (m, 1 H) 7,87 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,34 minutos							
1.094	B	CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,37 (t, J=7,69 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,73 (s, 2 H) 3,00 (c, J=7,62 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 7,43 (d, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 7,88 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos							
1.095	B	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,37 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 2,75 (s, 2 H) 3,00 (c, J=7,62 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 7,52 (d, 1 H) 7,87 (s, 1 H), EM ES+ m/z 294 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,31 minutos							

(continuación)

1.096	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H	CH ₂ CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (t, J=7,61 Hz, 3 H) 1,51 (s, 9 H) 1,74 (s, 2 H) 1,95 (s, 2 H) 2,72 - 2,78 (m, 2 H) 2,86 - 2,99 (m, 2 H) 7,36 (dd, J=8,49, 1,27 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=8,49 Hz, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 12,79 (s, 1 H), EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,49 minutos								
1.097	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ (CH ₃) ₂	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,97 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 1,38 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 1,73 - 1,90 (m, 4 H) 2,27 (s, 3 H) 2,74 (s, 2 H) 2,96 (t, J=7,48 Hz, 2 H) 4,14 (c, J=7,48 Hz, 2 H) 7,39 - 7,47 (m, 1 H) 7,49 - 7,55 (m, 1 H) 7,87 (s, 1 H), EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos								
1.098	B	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,97 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 1,72 - 1,87 (m, 4 H) 2,25 (s, 3 H) 2,73 (s, 2 H) 2,96 (t, J=7,27 Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 7,41 - 7,46 (m, 1 H) 7,50 - 7,54 (m, 1 H) 7,87 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos								
1.099	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,26 - 1,37 (m, 3 H) 1,39 - 1,53 (m, 3 H) 1,79 (s, 2 H) 2,66 - 2,82 (m, 3 H) 2,92 (c, J=7,48 Hz, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 3,99 (s, 3 H) 4,07 - 4,24 (m, 4 H) 4,88 (s, 3 H) 6,84 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H), EM ES+ m/z 452 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,43 minutos								
1.100	A	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,25 - 1,29 (m, 3 H) 1,37 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 2,75 (s, 2 H) 2,85 - 2,90 (m, 2 H) 4,14 (c, J=7,32 Hz, 2 H) 7,16 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos								
1.101	A	CH ₂ CH ₃	H	H	Cl	H	H	CH ₂ CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,23 - 1,51 (m, 6 H) 1,69 - 2,17 (m, 4 H) 2,64 (s, 2 H) 2,75 (s, 2 H) 2,90 (s, 2 H) 2,94 - 3,07 (m, 2 H) 4,17 (c, J=7,22 Hz, 2 H) 7,39 - 7,52 (m, 2 H) 7,81 (d, J=1,17 Hz, 1 H), EM ES+ m/z 442 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos								
1.102	A	CH(CH ₃) ₂	H	H	Cl	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,50 (d, J=6,59 Hz, 6 H) 2,60 (s, 3 H) 2,79 (s, 2 H) 4,51 - 4,57 (m, 1 H) 7,52 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,82 (d, J=1,22 Hz, 1 H), EM ES+ m/z 442 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos								

(continuación)

1.103	A	$C(CH_3)_3$	H	H	H	H	H	Cl	H
	RMN 1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,60 (s, 9 H) 2,79 (s a, 2 H) 7,54 (dd, J=8,78, 1,46 Hz, 1 H) 7,60 - 7,64 (m, 2 H) 7,81 (s, 1 H), EM ES+ m/z 442 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,46 minutos								
1.104	A	$CH(CH_3)_2$	H	H	CH_3	H	H	Cl	H
	RMN 1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,50 (d, J=6,59 Hz, 6 H) 2,59 (s, 3 H) 2,79 (s a, 2 H) 4,52 - 4,57 (m, 1 H) 7,30 - 7,32 (m, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H), EM ES+ m/z 442 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos								
1.105	A	$C(CH_3)_3$	H	H	CH_3	H	H	Cl	H
	RMN 1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,60 (s, 9 H) 2,59 (s, 3 H) 2,79 (s a, 2 H) 7,31 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 7,62 (s, 2 H), EM ES+ m/z 456 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,44 minutos								
1.106	A		H	H	CH_3	H	H	Cl	H
	RMN 1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 2,55 (d, J=1,95 Hz, 2 H) 2,57 (d, J=2,68 Hz, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,80 (s a, 2 H) 4,85 (s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H), EM ES+ m/z 454 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,43 minutos								
1.107	A		H	H	CH_3	H	H	Cl	H
	RMN 1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,71 - 1,76 (m, 3 H) 1,87 - 1,92 (m, 3 H) 1,99 - 2,06 (m, 3 H) 2,18 (dd, J=13,42, 5,37 Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 2,79 (s a, 2 H) 4,72 (s, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H), EM ES+ m/z 468 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,46 minutos								
1.108	A	CH_2CH_3	H	H	CH_3	H	H	Cl	H
	RMN 1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,47 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 2,79 (s a, 2 H) 4,21 (c, J=7,32 Hz, 2 H) 7,31 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H), EM ES+ m/z 428 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,38 minutos								
1.109	A	$CH_2CH_2CH_3$	H	H	CH_3	H	H	Cl	H
	RMN 1H (500 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,92 (t, J=7,44 Hz, 3 H) 1,87 - 1,92 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,79 (s a, 2 H) 4,13 (t, J=7,07 Hz, 2 H) 7,31 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,62 (s, 1 H), EM ES+ m/z 442 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos								

(continuación)

1.110	B	C(CH ₃) ₃	H	H	Cl	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,51 (s, 9 H) 1,68 - 1,82 (s a, 2 H) 2,04 (s a, 2 H) 2,74 (s, 3 H) 7,48 (d, J=0,98 Hz, 1 H) 7,76 - 7,82 (m, 2 H) 13,37 (s, 1 H), EM ES+ m/z 456 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos							
1.111	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	CH ₃	H
	MS(APCI) AP+ m/z 442 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos							
1.112	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,38 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 1,78 (s, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,73 (s, 2 H) 4,08 (s, 3 H) 4,14 (c, J=7,48 Hz, 2 H) 7,48 (d, J=8,72 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=8,72 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 8,07 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,35 minutos							
1.113	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,24 - 1,34 (m, 6 H) 2,23 (s, 3 H) 2,71 (s, 2 H) 2,85 - 2,91 (m, 2 H) 4,10 (d, J=7,32 Hz, 2 H) 7,16 (d, J=0,98 Hz, 1 H) 7,61 (s, 1 H), ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos							
1.114	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	Cl	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,41 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,59 (s, 3 H) 2,77 (s a, 2 H) 4,17 (d, J=7,32 Hz, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H), EM ES+ m/z 442 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,40 minutos							
1.115	A	CH ₂ CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,16 (ninguno, 1 H) 1,35 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 1,44 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 1,50 (t, J=7,06 Hz, 3 H) 1,80 (s a, 3 H) 2,76 (s, 2 H) 2,96 (c, J=7,48 Hz, 2 H) 3,47 (c, J=7,06 Hz, 2 H) 4,07 - 4,32 (m, 4 H) 4,89 (s, 3 H) 6,82 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,46 (s, 1 H), EM ES+ m/z 438 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,36 minutos							
1.116	B	C(CH ₃) ₃	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,52 (t, J=7,06 Hz, 3 H) 1,58 (s, 9 H) 1,78 (s a, 2 H) 2,16 (s a, 2 H) 2,54 (s, 3 H) 2,77 (s, 2 H) 4,26 (c, J=7,06 Hz, 2 H) 6,84 (s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H), EM ES+ m/z 466 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,43 minutos							

(continuación)

1.117	B	C(CH ₃) ₃	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,37 (t, J=7,48 Hz, 3 H) 1,52 (t, J=7,06 Hz, 3 H) 1,58 (s, 9 H) 1,81 (s, 2 H) 2,12 (s, 2 H) 2,77 (s, 2 H) 2,98 (c, J=7,48 Hz, 2 H) 4,27 (c, J=7,06 Hz, 2 H) 6,84 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H), EM ES+ m/z 480 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,46 minutos								
1.118	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,38 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 1,50 (t, J=7,06 Hz, 3 H) 1,79 (s, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (s, 3 H) 2,74 (s, 2 H) 4,14 (c, J=7,27 Hz, 2 H) 4,24 (c, J=7,06 Hz, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H), EM ES+ m/z 452 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,47 minutos								
1.119	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,31 - 1,41 (m, 6 H) 1,50 (t, J=6,85 Hz, 3 H) 1,78 (s, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,74 (s, 2 H) 2,96 (c, J=7,75 Hz, 2 H) 4,14 (c, J=7,06 Hz, 2 H) 4,25 (c, J=7,06 Hz, 2 H) 6,83 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H), EM ES+ m/z 466 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,49 minutos								
1.120	B	CH(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,44 - 1,53 (m, 9 H) 1,79 (s, 2 H) 2,52 (s, 3 H) 2,76 (s, 2 H) 4,24 (c, J=7,06 Hz, 2 H) 4,45 - 4,55 (m, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H), EM ES+ m/z 452 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,40 minutos								
1.121	B	CH(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	H
1H NMR (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,35 (t, J=7,69 Hz, 3 H) 1,43 - 1,54 (m, 9 H) 1,79 (s, 2 H) 2,76 (s, 2 H) 2,96 (c, J=7,48 Hz, 2 H) 4,24 (c, J=7,06 Hz, 2 H) 4,37 - 4,57 (m, 1 H) 6,82 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H), EM ES+ m/z 466 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos								
1.122	B	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,43 (d, J=6,65 Hz, 6 H) 1,52 (t, J=7,06 Hz, 3 H) 1,78 (s, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,73 (s, 2 H) 4,26 (c, J=7,06 Hz, 2 H) 4,52 - 4,65 (m, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H), EM ES+ m/z 452 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos								
1.123	B	CH(CH ₃) ₂	H	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,42 - 1,56 (m, 9 H) 1,79 (s, 2 H) 2,75 (s, 2 H) 4,26 (c, J=6,92 Hz, 2 H) 4,43 - 4,58 (m, 1 H) 6,84 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 8,05 (s, 1 H), EM ES+ m/z 438 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,38 minutos								

(continuación)

1.124	B	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H
EM ES+ m/z 394 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,32 minutos								
1.125	B	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H
EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos								
1.126	B		CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H
EM ES+ m/z 448 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,43 minutos								
1.127	B		CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H
EM ES+ m/z 450 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos								
1.128	B		CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
EM ES+ m/z 434 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos								
1.129	B	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H
EM ES+ m/z 450 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,44 minutos								
1.130	B	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos								
1.131	B	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H
EM ES+ m/z 452 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos								

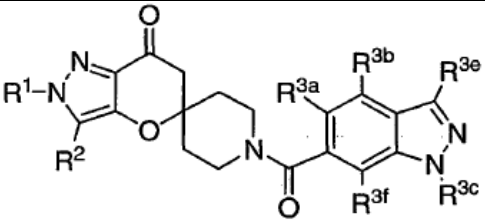
(continuación)

1.132	B	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 466 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,43 minutos							
1.133	B	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	Cl	H	H	H
	EM ES+ m/z 442 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,40 minutos							
1.134	B	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos							
1.135	B	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H	H	H
	EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,40 minutos							
1.136	B	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 450 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,43 minutos							
1.137	B	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
	EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos							
1.138	B	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos							
1.139	B	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H
	EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,40 minutos							
1.140	B	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos							
1.141	B	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,40 minutos							

(continuación)

1.142	B	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	H	H	H
EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,38 minutos									
1.143	A		H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H
EM ES+m/z 420 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos									
1.144	A		H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H
EM ES+ m/z 406 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,35 minutos									
1.145	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	CH ₃	H	H	H
EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos									
1.146	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H	H	CH ₃
EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,52 minutos									
1.147	B	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	H
EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,52 minutos									

Tabla 2

								
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3d}	R ^{3f}
2.001	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> 4) δ ppm 1,31 - 1,45 (m, 6 H) 1,81 (s a, 2 H) 1,99 (s a, 1 H) 2,17 (m, 1 H) 2,23 - 2,30 (m, 2 H) 2,48 - 2,63 (m, 2 H) 2,73 (d, <i>J</i> =4,57 Hz, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,38 - 3,67 (m, 2 H) 4,14 (c, <i>J</i> =7,20 Hz, 2 H) 4,35 - 4,54 (m, 1 H) 4,88 (s, 2 H) 7,15 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,78 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H), EM ES+ <i>m/z</i> 408 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos								
2.002	A		H	H	H	H	CH ₃	H
RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,69 - 1,88 (m, 2 H) 1,94 (s a, 1 H) 2,01 - 2,17 (m, 1 H) 2,88 (s, 2 H) 3,11 - 3,29 (m, 1 H) 3,41 - 3,60 (m, 1 H) 4,30 (s a, 1 H) 7,09 (d, <i>J</i> =8,29 Hz, 1 H) 7,41 (t, <i>J</i> =7,52 Hz, 1 H) 7,43 - 7,60 (m, 4 H) 7,76 (d, <i>J</i> =7,78 Hz, 1 H) 7,87 (d, <i>J</i> =7,78 Hz, 2 H) 8,47 (s, 1 H), EM ES+ <i>m/z</i> 442 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,45 minutos								
2.003	A	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> 4) δ ppm 1,42 (t, 3 H) 1,63 - 1,91 (m, 2 H) 1,92 - 2,08 (m, 1 H) 2,11 - 2,24 (m, 1 H) 2,55 (s, 3 H) 2,63 - 2,85 (m, 2 H) 3,38 - 3,53 (m, 1 H) 3,53 - 3,68 (m, 1 H) 4,17 (c, <i>J</i> =7,34 Hz, 2 H) 4,45 (s a, 1 H) 7,14 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H) 7,46 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,78 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H), EM ES+ <i>m/z</i> 394 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,35 minutos								
2.004	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
RMN ¹ H (500 MHz, METANOL- <i>d</i> 4) δ ppm 1,41 (t, <i>J</i> =7,20 Hz, 3 H) 1,85 (s a, 2 H) 2,01 (s a, 2 H) 2,15 - 2,27 (m, 2 H) 2,30 (s, 3 H) 2,77 (d, <i>J</i> =7,56 Hz, 2 H) 3,41 - 3,70 (m, 2 H) 4,17 (c, <i>J</i> =7,32 Hz, 3 H) 7,22 (dd, <i>J</i> =8,29, 1,22 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,86 (d, <i>J</i> =8,78 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H), EM ES+ <i>m/z</i> 408 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,38 minutos								
2.005	A	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	CH ₃	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> 4) δ ppm 1,47 (d, <i>J</i> =6,64 Hz, 6 H) 1,61 - 2,27 (m, 4 H) 2,55 (s, 3 H) 2,75 (d, <i>J</i> =3,71 Hz, 2 H) 3,32 - 3,66 (m, 2 H) 4,33 - 4,60 (m, 4 H) 7,14 (dd, <i>J</i> =8,30, 1,07 Hz, 1 H) 7,39 - 7,57 (m, 2 H) 7,72 - 7,87 (m, 1 H), EM ES+ <i>m/z</i> 408 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos								
2.006	A	CH(CH ₃) ₂	H	H	Cl	H	H	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> 4) δ ppm 1,49 (d, <i>J</i> =6,64 Hz, 6 H) 1,81 (s a, 2 H) 2,04 (s a, 2 H) 2,77 (s, 2 H) 4,47 - 4,61 (m, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H), EM ES+ <i>m/z</i> 428 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos								
2.007	A	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> 4) δ ppm 1,37 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 3 H) 1,48 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 6 H) 1,80 (s a, 2 H) 2,29 (s a, 3 H) 2,70 - 2,82 (m, 2 H) 2,99 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2 H) 4,02 (s, 3 H) 4,43 - 4,62 (m, 1 H) 7,12 - 7,19 (m, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,55 - 7,59 (m, 1 H) 7,82 (dd, <i>J</i> =8,20, 0,78 Hz, 1 H), EM ES+ <i>m/z</i> 436 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,44 minutos								

(continuación)

2.008	A	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, CLOROFORMO- <i>d</i>) δ ppm 1,38 (t, <i>J</i> =7,48 Hz, 3 H) 1,50 (t, <i>J</i> =7,27 Hz, 3 H) 2,69 (s, 2 H) 2,97 (c, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 4,17 (c, 2 H) 7,06 (d, <i>J</i> =8,31 Hz, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,68 (d, <i>J</i> =8,72 Hz, 1 H), EM ES+ <i>m/z</i> 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos							
2.009	A	C(CH ₃) ₃	H	H	Cl	H	H	H
	EM ES+ minutos <i>m/z</i> 442 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,44							
2.010	A	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	CH ₃	H
	EM ES+ <i>m/z</i> 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos							
2.011	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H
	EM ES+ <i>m/z</i> 394 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,33 minutos							
2.012	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H	H
	EM ES+ <i>m/z</i> 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,38 minutos							
2.013	A	C(CH ₃) ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
	EM ES+ <i>m/z</i> 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,55 minutos							
2.014	C	C(CH ₃) ₃	H	H	F	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 1,63 - 2,07 (m, 4 H) 2,69 (s, 2 H) 3,00 - 3,20 (m, 2 H) 4,22 (s a, 1 H) 6,91 (d, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 13,60 (s, 1 H), EM ES+ <i>m/z</i> 426 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,43 minutos							
2.015	C	CH(CH ₃) ₂	H	H	F	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,37 (d, 6 H) 1,63 - 2,08 (m, 4 H) 2,71 (s, 2 H) 3,04 - 3,20 (m, 2 H) 4,20 (s a, 1 H) 4,37 - 4,56 (m, 1 H) 6,90 (d, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 13,57 (s, 1 H), EM ES+ <i>m/z</i> 412 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,40 minutos							
2.016	C	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	F	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,30 (t, 3 H) 1,54 - 2,05 (m, 4 H) 2,17 (s, 3 H) 2,64 (s, 2 H) 3,11 (s a, 1 H) 4,05 (c, 2 H) 4,25 (s, 1 H) 6,76 - 7,01 (m, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 13,57 (s, 1 H), EM ES+ <i>m/z</i> 412 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos							
2.017	C	C(CH ₃) ₃	H I	H	H	H	H	F
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 1,57 - 2,08 (m, 4 H) 2,72 (s, 2 H) 3,04 - 3,23 (m, 2 H) 4,21 - 4,37 (m, 1 H) 6,94 - 7,10 (m, 1 H) 7,63 (d, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 13,78 (s, 1 H), EM ES+ <i>m/z</i> 426 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos							
2.018	C	C(CH ₃) ₃	H	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL- <i>d</i> 4) δ ppm 1,47 - 1,66 (m, 9 H) 1,96 (s a, 2 H) 2,21 (s a, 2 H) 2,50 (s, 3 H) 2,75 (d, <i>J</i> =4,49 Hz, 2 H) 3,47 (s a, 2 H) 4,50 (s a, 2 H) 7,05 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,54 - 7,62 (m, 1 H) 7,98 (s, 1 H), EM ES+ <i>m/z</i> 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos							

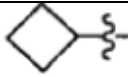
(continuación)

2.019	A	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,42 - 1,50 (m, 6 H) 1,96 (s a, 2 H) 2,20 (s a, 2 H) 2,49 (s, 3 H) 2,76 (d, J=4,49 Hz, 2 H) 3,47 (s a, 2 H) 4,37 - 4,59 (m, 3 H) 7,05 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos							
2.020	A	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H	OCH ₃
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,49 - 1,65 (m, 9 H) 1,93 (d, J=166,23 Hz, 6 H) 2,75 (s, 2 H) 3,47 (s a, 2 H) 3,91 - 4,11 (m, 3 H) 6,87 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H), EM ES+ m/z 438 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos							
2.021	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	OCH ₃
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,38 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 1,60 - 2,18 (m, 4 H) 2,21 - 2,33 (m, 3 H) 2,74 (s, 2 H) 3,45 (d, J=12,10 Hz, 2 H) 4,03 (s, 3 H) 4,14 (c, J=7,35 Hz, 2 H) 6,87 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H), EM ES+ m/z 424 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos							
2.022	A	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	H	OCH ₃
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,40 - 1,55 (m, 6 H) 1,57 - 2,31 (m, 4 H) 2,75 (s, 2 H) 3,34 - 3,53 (m, 2 H) 4,03 (s, 3 H) 4,32 - 4,60 (m, 3 H) 6,86 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H), EM ES+ m/z 424 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,38 minutos							
2.023	B	C(CH ₃) ₃	H	H	OCH ₃	H	H	H
	EM ES+ m/z 438 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos							
2.024	B	CH ₂ CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 394 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,34 minutos							
2.025	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos							

Tabla 3

Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3d}	R ^{3f}
3.001	B	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,50 (d, J=6,59 Hz, 6 H) 2,57 (s, 3 H) 2,61 (s, 3 H) 2,78 (s a, 2 H) 4,51 - 4,57 (m, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,30 minutos							
3.002	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,41 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 2,61 (s, 3 H) 2,76 (s a, 2 H) 4,17 (c, J=7,32 Hz, 2 H) 7,10 (s, 1 H) 7,42 (s a, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,29 minutos							

(continuación)

3.003	B	C(CH ₃) ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,57 (s, 9 H) 2,54 (s, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 2,75 (s a, 2 H) 7,06 (s, 1 H) 7,38 (s a, 1 H) 7,58 (s, 1 H), EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,33 minutos							
3.004	B	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,47 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 2,61 (s, 3 H) 2,78 (s a, 2 H) 4,20 (c, J=7,32 Hz, 2 H) 7,09 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,28 minutos							
3.005	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,43 - 2,50 (m, 2 H) 2,54 - 2,60 (m, 2 H) 2,60 - 2,65 (m, 3 H) 4,80 - 4,89 (m, 1 H) 7,16 (s a, 1 H) 7,53 - 7,55 (m, 2 H) 8,27 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos							
3.006	A		H	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 2,43 - 2,50 (m, 2 H) 2,54 - 2,60 (m, 2 H) 2,60 - 2,65 (m, 3 H) 4,80 - 4,89 (m, 1 H) 7,16 (s a, 1 H) 7,53 - 7,55 (m, 2 H) 8,27 (s, 1 H), EM ES+ m/z 420 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos							
3.007	A	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,50 (d, J=6,59 Hz, 6 H) 2,63 (s a, 3 H) 2,78 (s a, 2 H) 4,51 - 4,57 (m, 1 H) 7,16 (s a, 1 H) 7,51 - 7,53 (m, 2 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos							
3.008	A	C(CH ₃) ₃	H	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,50 (d, J=6,59 Hz, 6 H) 2,60 (s, 3 H) 2,79 (s, 2 H) 4,51 - 4,57 (m, 1 H) 7,52 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,82 (d, J=1,22 Hz, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,32 minutos							
3.009	C	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,50 (d, J=6,83 Hz, 6 H) 2,64 (s, 3 H) 2,78 (s a, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,51 - 4,57 (m, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,49-7,52 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,29 minutos							
3.010	C	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,58 - 1,61 (m, 9 H) 2,79 (d, J=3,90 Hz, 2 H) 7,38 (dd, J=8,29, 1,46 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,74 (s, 2 H) 8,31 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,31 minutos							
3.011	C	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,60 (s, 9 H) 2,60 (s, 3 H) 2,78 (d, J=1,95 Hz, 2 H) 7,31 (d, 1 H) 7,50 - 7,63 (m, 3 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,31 minutos							
3.012	C	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,50 (d, J=6,83 Hz, 6 H) 2,60 (s, 3 H) 2,78 (s a, 2 H) 4,53 (d, J=6,59 Hz, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,28 minutos							

(continuación)

3.013	C	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,38 (t, J=7,27 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 2,73 (s a, 2 H) 4,14 (c, J=7,48 Hz, 2 H) 7,27 (d, J=8,72 Hz, 1 H) 7,57 (s a, 2 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,27 minutos							
3.014	C	C(CH ₃) ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,60 (s, 9 H) 2,78 (s a, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 7,39 (d, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 2 H) 8,26 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,31 minutos							
3.015	C	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,5 (d, J=6,83 Hz, 6 H) 2,79 (s a, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 4,50 - 4,57 (m, 1 H) 7,39 (□, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,74 (d, 1 H) 8,26 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,28 minutos							
3.016	C	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,41 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,78 (s a, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 4,17 (c, 2 H) 7,40 (d, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,75 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H), EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,28 minutos							
3.017	C	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,46 (d, J=6,59 Hz, 6 H) 2,30 (s, 3 H) 2,61 (s a, 3 H) 2,76 (s a, 2 H) 4,56 - 4,65 (m, 1 H) 7,17 (s a, 1 H) 8,27 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC ((Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,31 minutos							
3.018	C	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	F	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,41 (t, J=7,20 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,61 (s, 3 H) 2,76 (s, 2 H) 4,17 (c, J=7,40 Hz, 2 H) 7,07 (s a, 1 H) 7,37 (s a, 1 H), EM ES+ m/z 426 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,29 minutos							
3.019	C	C(CH ₃) ₃	H	H	F	H	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 440 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,32 minutos							
3.020	C	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	F	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,38 (t, J=7,06 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,74 (s, 2 H) 4,14 (c, J=7,20 Hz, 2 H) 7,11 (s a, 1 H) 7,47 (s a, 1 H) 8,29 (s, 1 H), EM ES+ m/z 412 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,29 minutos							
3.021	C	CH(CH ₃) ₂	H	H	F	H	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,50 (d, J=6,59 Hz, 6 H) 2,78 (s a, 2 H) 4,49 - 4,57 (m, 1 H) 7,13 (s a, 1 H) 7,51 (s, 2 H) 8,32 (s, 1 H), EM ES+ m/z 412 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,30 minutos							
3.022	C	C(CH ₃) ₃	H	H	F	H	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,60 (s, 9 H) 2,78 (s a, 2 H) 7,13 (s a, 1 H) 7,50 (s a, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 8,32 (s, 1 H), EM ES+ m/z 426 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,34 minutos							
3.023	C	C(CH ₃) ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,60 (s, 9 H) 2,64 (s, 3 H) 2,78 (s a, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 7,17 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H), EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,33 minutos							

(continuación)

3.024	C	CH(CH ₃) ₂	H	H	F	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,50 (d, J=6,59 Hz, 6 H) 2,61 (s, 3 H) 2,78 (s, 2 H) 7,07 (s a, 1 H) 7,36 (s a, 1 H) 7,51 (s, 1 H), EM ES+ m/z 426 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,29 minutos							
3.025	C	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,41 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 2,77 (s a, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,17 (c, J=7,16 Hz, 2 H) 7,18 (s, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,29 minutos							
3.026	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H
	EM ES+ m/z 394 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,26 minutos							
3.027	C	C(CH ₃) ₃	H	H	F	CH ₃	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,33 minutos							

Tabla 4

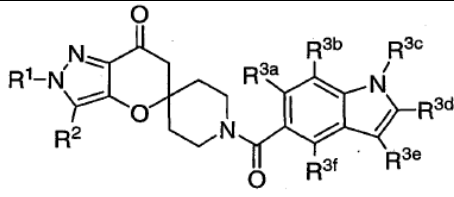
									
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3d}	R ^{3e}	R ^{3f}
4.001	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,37 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 2,73 (s a, 2 H) 4,13 (c, J=7,32 Hz, 2 H) 6,96 (s, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 7,44 (s, 1 H), EM ES+ m/z 421 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 2,2 minutos								

Tabla 5

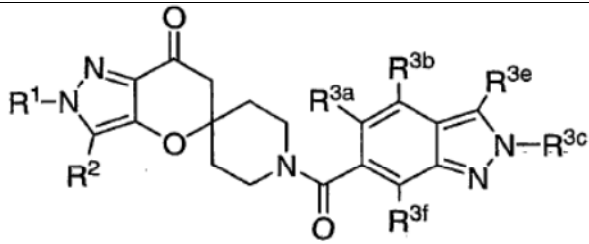
									
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3d}	R ^{3e}	R ^{3f}
5.001	A	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,49 (d, J=6,83 Hz, 6 H) 1,80 (s a, 2 H) 2,13 (s a, 2 H) 2,77 (s, 6 H) 4,24 (s, 4 H) 4,47 - 4,59 (m, 1 H) 7,10 (dd, J=8,49, 1,27 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,68 (d, J=1,27 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,49, 0,98 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H), EM ES+ m/z 394 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,33 minutos								
5.002	A	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	CH ₃	H	H
	EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,36 minutos								

Tabla 6

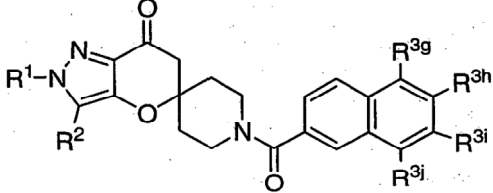
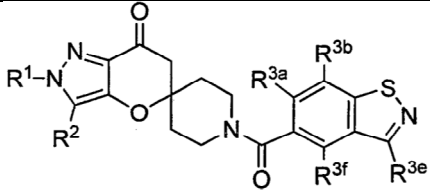
							
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3g}	R ^{3h}	R ³ⁱ	R ^{3j}
6.001	B	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
	EM ES+ m/z 434,2 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-2) Tiempo de retención = 3,54 minutos						
6.002	B	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	H	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 418,6 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-2) Tiempo de retención = 3,64 minutos						
6.003	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	OCH ₃	H
	EM ES+ m/z 448,2 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-2) Tiempo de retención = 3,81 minutos						
6.004	B	C(CH ₃) ₃	H	OCH ₃	H	H	H
	EM ES+ m/z 448,2 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-2) Tiempo de retención = 3,80 minutos						
6.005	B	C(CH ₃) ₃	H	H	CH ₃	H	H
	EM ES+ m/z 432,2 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-2) Tiempo de retención = 3,91 minutos						
6.006	B	C(CH ₃) ₃	H	OCH ₃	H	H	H
	EM ES+ m/z 448,2 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-2) Tiempo de retención = 3,93 minutos						
6.007	B	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	H	H	H
	EM ES+ m/z 404 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,48 minutos						
6.008	B	CH ₃ CH ₂	CH ₃	H	H	H	OCH ₃
	EM ES+ m/z 434 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,49 minutos						

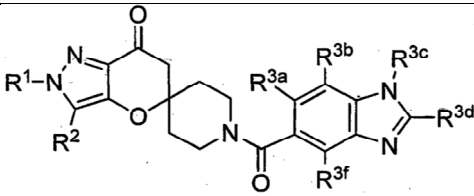
Tabla 7

							
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3d}
7.001	A	CH(CH ₂) ₂	H	H	H	NH ₂	H
	EM ES+ m/z 426 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,30 minutos						
7.002	A	C(CH ₃) ₃	H	H	H	NH ₂	H
	EM ES+ m/z 440 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,33 minutos						

(continuación)

7.003	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	NH ₂	H
	EM ES+ m/z 426 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,29 minutos						
7.004	A	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,46 - 1,65 (m, 9 H) 1,65 - 2,29 (m, 4 H) 2,76 (d, J=2,34 Hz, 2 H) 3,42 - 3,73 (m, 2 H) 4,47 (s a, 2 H) 7,58 (s, 1 H) 7,63 (dd, J=8,39, 1,56 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=8,39 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 9,03 (d, J=0,78 Hz, 1 H), EM ES+ m/z 425 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,44 minutos						
7.005	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,38 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,60 - 2,13 (m, 4 H) 2,27 (s, 3 H) 2,74 (d, J=2,34 Hz, 2 H) 3,57 (s a, 2 H) 4,14 (c, J=7,28 Hz, 2 H) 4,47 (s a, 2 H) 7,63 (dd, J=8,39, 1,37 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=8,39 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H), EM ES+ m/z 411 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,40 minutos						
7.006	A	CH(CH ₂) ₂	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,28 - 1,50 (m, 6 H) 1,60 - 2,27 (m, 6 H) 2,72 (s, 2 H) 2,92 - 3,65 (m, 2 H) 4,38 - 4,57 (m, 1 H) 7,52 - 7,74 (m, 2 H) 8,10 - 8,42 (m, 2 H) 9,14 (d, J=0,78 Hz, 1 H), EM ES+ m/z 411 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos						
7.007	A	C(CH ₃) ₃	H	H	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,57 (s, 9 H) 1,68 - 2,33 (m, 4 H) 2,64 (s, 3 H) 2,76 (d, J=4,68 Hz, 2 H) 3,47 (s a, 2 H) 4,47 (s a, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H), EM ES+ m/z 439 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,49 minutos						
7.008	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,38 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,89 (d, J=82,92 Hz, 4 H) 2,27 (s, 3 H) 2,64 (s, 3 H) 2,74 (d, J=5,07 Hz, 2 H) 3,44 - 3,66 (m, 2 H) 4,14 (c, J=7,28 Hz, 2 H) 4,47 (s a, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H), EM ES+ m/z 425 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,45 minutos						
7.009	A	CH(CH ₂) ₂	H	H	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,41 - 1,50 (m, 6 H) 1,66 - 2,29 (m, 4 H) 2,57 - 2,66 (m, 3 H) 2,76 (d, J=4,88 Hz, 2 H) 3,40 - 3,71 (m, 2 H) 4,40 - 4,64 (m, 3 H) 7,43 (s, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 9,05 (s, 1 H), EM ES+ m/z 425 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,46 minutos						

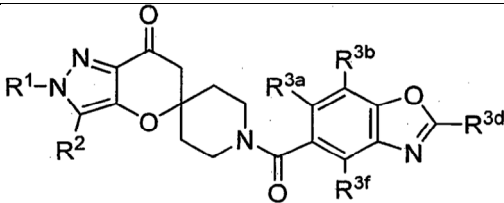
Tabla 8

								
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3d}	R ^{3f}
8.001	A	C(CH ₃) ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,60 (s, 9 H) 2,82 (s, 5 H) 4,15 (s, 3 H) 7,13 (s, 1 H) 7,61 (s, 2 H) 8,12 (s, 1 H), EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,33 minutos							

(continuación)

8.002	A	CH(CH ₂) ₂	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,50 (d, J=6,59 Hz, 6 H) 2,82 (s, 5 H) 4,15 (s, 3 H) 4,50 - 4,57 (m, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,52 (s, 2 H) 8,12 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,30 minutos							
8.003	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,41 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,75 - 2,83 (m, 5 H) 4,14 - 4,20 (m, 5 H) 7,14 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H), EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,29 minutos							
8.004	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,31 minutos							
8.005	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H
	EM ES+ m/z 408 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,29 minutos							
8.006	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,29 minutos							
8.007	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	CH ₃	H	H
	EM ES+ m/z 422 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,33 minutos							
8.008	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 450 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,35 minutos							
8.009	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 436 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,34 minutos							
8.010	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	CH ₃	OH	H
	EM ES+ m/z 438,2 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-2) Tiempo de retención = 2,83 minutos							
8.011	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	OH	H
	EM ES+ m/z 424 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,35 minutos							

Tabla 9

							
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3d}
9.001	B	CH(CH ₂) ₂	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,40 (d, J=6,59 Hz, 6 H) 1,70 - 1,81 (m, 2 H) 1,88 (s a, 1 H) 2,02 (s a, 1 H) 2,74 (s, 2 H) 3,15 (s a, 1 H) 4,27 (s a, 1 H) 4,43 - 4,56 (m, 1 H) 7,49 (dd, J=8,42, 1,59 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,82 - 7,88 (m, 2 H) 8,85 (s, 1 H), EM ES+ m/z 395 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,36 minutos						

(continuación)

9.002	B	C(CH ₃) ₂	H	H	H	H	H
	EM ES+ m/z 409 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,40 minutos						
9.003	A	C(CH ₃) ₃	H	H	OCH ₃	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,60 (s, 9 H) 2,66 (s, 3 H) 2,78 (s a, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 7,03 (s, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H), EM ES+ m/z 453 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,44 minutos						
9.004	A	CH(CH ₂) ₂	H	H	OCH ₃	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,50 (d, J=6,59 Hz, 6 H) 2,66 (s, 3 H) 2,78 (s a, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 4,50 - 4,57 (m, 1 H) 7,03 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H), EM ES+ m/z 439 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,40 minutos						
9.005	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,41 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 2,29 (s, 3 H) 2,66 (s, 3 H) 2,76 (d, J=2,68 Hz, 2 H) 4,05 (s, 3 H) 4,17 (c, J=7,16 Hz, 2 H) 7,03 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=1,46 Hz, 1 H), EM ES+ m/z 439 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos						

Tabla 10

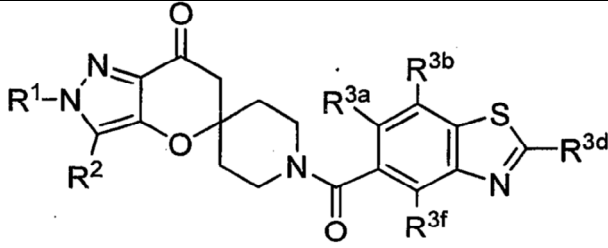
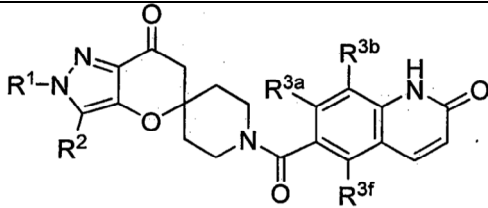
							
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3d}	R ^{3f}
10.001	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H
	EM ES+ m/z 411 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,36 minutos						
10.002	A	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H
	EM ES+ m/z 425 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos						

Tabla 11

						
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3f}
11.001	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 435 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,35 minutos					

(continuación)

11.002	A	C(CH ₃) ₃	CH ₃	H	CH ₃	H
EM ES+ m/z 449 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos						

Tabla 12

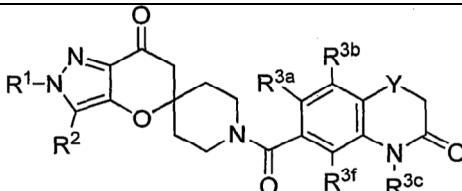
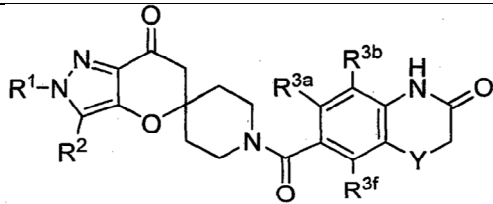
								
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3f}	Y
12.001	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₂
EM ES+ m/z 437 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,38 minutos								
12.002	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	CH ₂
EM ES+ m/z 423 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos								
12.003	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	CH ₃	H	CH ₂
EM ES+ m/z 451 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,43 minutos								
12.004	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H	CH ₂
RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,51 (s, 9 H) 1,65-1,75 (m a, 2 H) 1,85-2,05 (m a, 2 H) 2,45 (t, 3 H) 2,74 (s, 2 H) 2,89 (t, 2 H) 6,88 (s, 1 H), 6,95 (d, 1 H) 7,21 (d, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 10,18 (s, 1 H), EM ES+ m/z 437 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos								
12.005	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H	O
EM ES+ m/z 439,2 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-2) Tiempo de retención = 2,91 minutos								

Tabla 13

							
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3f}	Y
13.001	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	CH ₂
EM ES+ m/z 423 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,35 minutos							
13.002	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	O
EM ES+ m/z 425 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,35 minutos							

(continuación)

13.003	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	O
	EM ES+ m/z 439 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos						
13.004	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	CH ₂
	EM ES+ m/z 437 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos						

Tabla 14

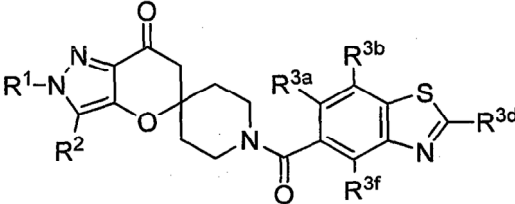
							
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3d}
14.001	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,51 (s, 9 H) 1,63-1,73 (m a, 2 H) 1,75-2,05 (m a, 2 H) 2,74 (s, 2 H) 2,82 (s, 3 H) 7,42 (d, 1 H), 7,80 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,12 (d, 1 H), EM ES+ m/z 439 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,45 minutos						
14.002	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H
	EM ES+ m/z 425 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos						

Tabla 15

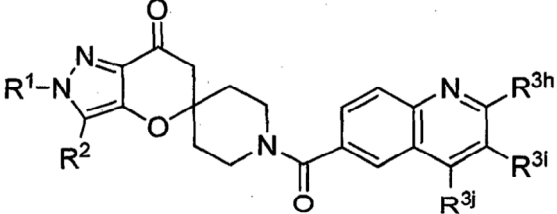
							
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3d}
15.001	B	C(CH ₃) ₃	H	CH ₃	H	H	H
	EM ES+ m/z 433,2 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-2) Tiempo de retención = 2,47 minutos						
15.002	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H
	EM ES+ m/z 419,2 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-2) Tiempo de retención = 2,44 minutos						
15.003	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H
	EM ES+ m/z 405,2 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-3) Tiempo de retención = 1,04 minutos						

Tabla 16

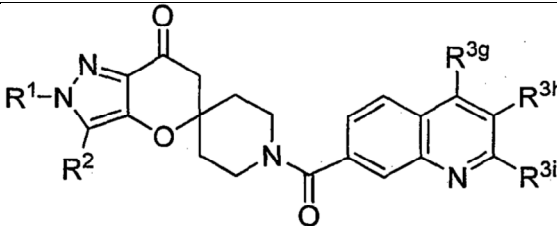
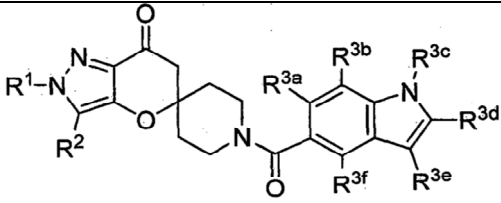
						
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3g}	R ^{3h}	R ³ⁱ
16.001	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H
	EM ES+ m/z 419,2 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-2) Tiempo de retención = 2,46 minutos					
16.002	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H
	EM ES+ m/z 405,2 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-2) Tiempo de retención = 2,24 minutos					

Tabla 17

									
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3d}	R ^{3e}	R ^{3f}
17.001	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H	H	H
	EM ES+ m/z 408,2 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-2) Tiempo de retención = 3,44 minutos								
17.002	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H
	EM ES+ m/z 394,2 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-2) Tiempo de retención = 3,18 minutos								

5

Tabla 18

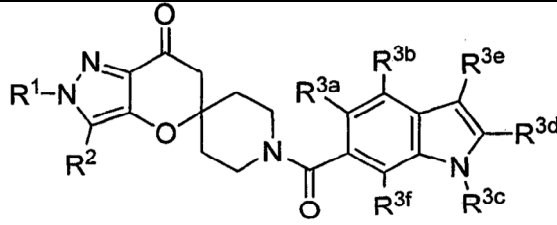
									
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3d}	R ^{3e}	R ^{3f}
18.001	B	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H	H	H
	EM ES+ m/z 421,2 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-2) Tiempo de retención = 3,58 minutos								
18.002	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	H
	EM ES+ m/z 407,1 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-3) Tiempo de retención = 1,48 minutos								

Tabla 19

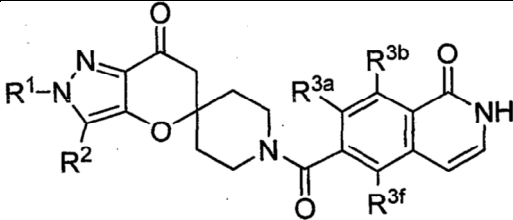
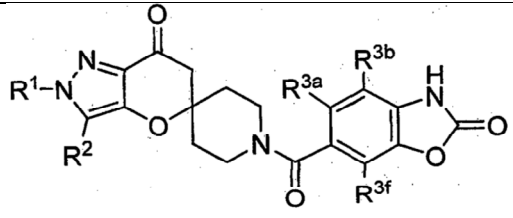
						
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3f}
19.001	A	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H
EM ES+ m/z 435 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,49 minutos						

Tabla 20

						
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3f}
20.001	A	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H
EM ES+ m/z 425 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,50 minutos						

5

Tabla 21

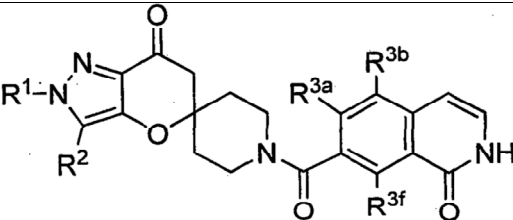
						
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3f}
21.001	A	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H
EM ES+ m/z 435 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,50 minutos						

Tabla 22

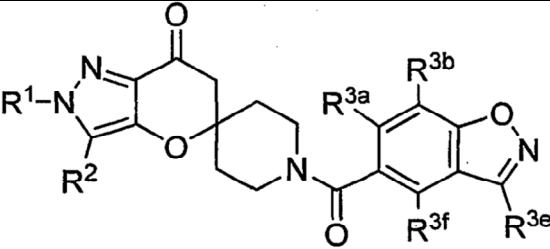
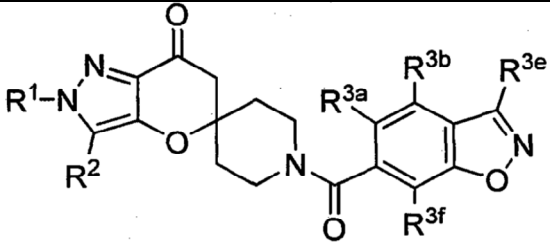
							
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3d}
22.001	A	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,24 - 1,38 (m, 6 H) 1,51 (d, J=6,83 Hz, 2 H) 1,69 - 1,86 (m, 2 H) 2,13 (s a, 2 H) 2,67 (s, 2 H) 2,76 (s, 2 H) 4,42 - 4,62 (m, 1 H) 7,00 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,44 - 7,58 (m, 3 H) 7,66 (d, J=1,71 Hz, 1 H), EM ES+ m/z 395 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,35 minutos						
22.002	A	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,46 - 1,65 (m, 9 H) 1,74 (d, J=13,29 Hz, 4 H) 2,07 (d, J=57,33 Hz, 4 H) 2,68 - 2,78 (m, 2 H) 7,00 (d, J=8,72 Hz, 1 H) 7,48 - 7,61 (m, 3 H) 7,65 (s, 1 H), EM ES+ m/z 409 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,39 minutos						
22.003	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,24 - 1,36 (m, 3 H) 1,66 - 1,86 (m, 2 H) 2,10 (d, J=8,05 Hz, 2 H) 2,22 2,34 (m, 3 H) 2,67 (s, 2 H) 2,69 - 2,77 (m, 2 H) 3,22 (c, J=7,32 Hz, 4 H) 4,17 (c, J=7,32 Hz, 1H) 6,99 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 7,55 (dd, J=8,66, 1,83 Hz, 1 H) 7,66 (s, 1 H), EM ES+ m/z 395 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,35 minutos						

Tabla 23

							
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3d}
23.001	A	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,36 (d, J=6,83 Hz, 6 H) 1,53 - 2,11 (m, 4 H) 2,50 - 2,81 (m, 5 H) 2,90 - 3,56 (m, 4 H) 4,34 - 4,57 (m, 1 H) 7,33 (dd, J=8,10, 1,27 Hz, 1 H) 7,58 - 7,78 (m, 3 H), EM ES+ m/z 409 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,38 minutos						
23.002	A	C(CH ₃) ₃	H	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,38 - 1,54 (m, 9 H) 1,59 - 2,08 (m, 4 H) 2,54 - 2,63 (m, 3 H) 2,63 - 2,77 (m, 2 H) 3,00 - 3,42 (m, 2 H) 7,33 (dd, J=8,10, 1,46 Hz, 1 H) 7,61 - 7,72 (m, 2 H) 7,75 (s, 1 H), EM ES+ m/z 423 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,41 minutos						

(continuación)

23.003	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm, 1,28 (t, J=7,22 Hz, 3 H) 1,53 - 2,03 (m, 4 H) 2,11 - 2,28 (m, 3 H) 2,50 - 2,75 (m, 5 H) 2,95 - 3,53 (m, 4 H) 4,06 (c, J=7,22 Hz, 2 H) 7,33 (dd, J=8,20, 1,17 Hz, 1 H) 7,55 - 7,80 (m, 2 H), EM ES+ m/z 409 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos						
23.004	A	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,37 (t, J=7,13 Hz, 6 H) 1,53 - 2,06 (m, 4 H) 2,58 - 2,74 (m, 2 H) 3,18 (d, J=103,48 Hz, 4 H) 4,37 - 4,56 (m, 1 H) 6,53 (d, J=1,37 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 6,77 (s, 1 H) 7,50 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H), EM ES+ m/z 395 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,37 minutos						
23.005	A	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm, 1,36 - 1,54 (m, 9 H) 1,52 - 2,12 (m, 4 H) 2,60 - 2,89 (m, 3 H) 2,87 - 3,63 (m, 2 H) 4,14 (s a, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 6,78 - 6,95 (m, 2 H) 7,54 - 7,67 (m, 1 H) 7,68 - 7,83 (m, 1 H), EM ES+ m/z 409 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,40 minutos						

Tabla 24

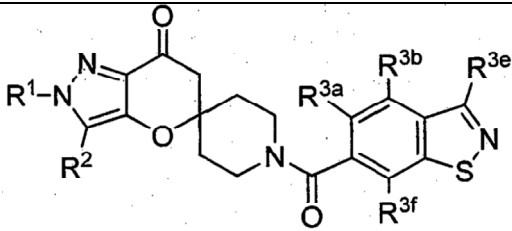
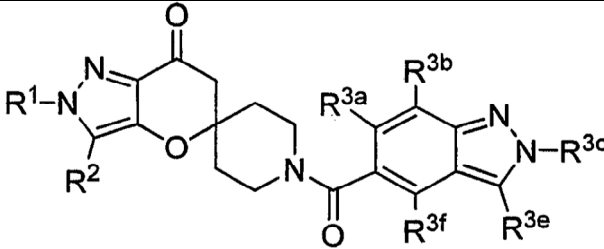
							
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3f}
24.001	A	C(CH ₃) ₃	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,43 - 1,55 (m, 9 H) 1,64 - 2,21 (m, 4 H) 2,75 (s, 2 H) 2,98 - 3,53 (m, 2 H) 4,28 (s a, 2 H) 7,53 (dd, J=8,17, 1,10 Hz, 1 H) 7,80 (s, 1 H) 8,05 - 8,42 (m, 2 H) 9,18 (s, 1 H), EM ES+ m/z 425 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,44 minutos						
24.002	A	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,38 (d, J=6,64 Hz, 6 H) 1,89 (d, J=126,67 Hz, 4 H) 2,59 - 2,80 (m, 2 H) 3,03 - 3,59 (m, 2 H) 4,24 (s a, 2 H) 4,40 - 4,57 (m, 1 H) 7,50 (d, J=7,89 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 8,07 - 8,41 (m, 2 H) 9,16 (s, 1 H), EM ES+ m/z 411 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,42 minutos						
24.003	A	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	H	H
	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 (t, J=7,32 Hz, 3 H) 1,63 - 1,82 (m, 3 H) 1,78 - 2,16 (m, 2 H) 2,22 (s, 2 H) 2,71 (s, 2 H) 3,03 - 3,50 (m, 2 H) 4,10 (c, J=7,32 Hz, 2 H) 4,30 (s a, 2 H) 7,53 (dd, J=8,17, 1,10 Hz, 1 H) 8,12 - 8,38 (m, 2 H) 9,18 (s, 1 H), EM ES+ m/z 411 (MH+), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,40 minutos						

Tabla 25

								
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{3b}	R ^{3c}	R ^{3e}	R ^{3f}
25.001	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,38 (t, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,57 (s, 3 H) 2,73 (s, 2 H) 4,14 (c, 2 H) 4,22 (s, 3 H) 7,08 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 8,25 (s, 2 H), EM ES+ m/z 422 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,34 minutos							
25.002	B	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,25 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 2,73 (s, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,22 (s, 3 H) 7,19 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 8,26 (s, 2 H), EM ES+ m/z 408 (MH ⁺) HPLC LC-1) Tiempo de retención = 0,32 minutos							
25.003	B	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,57 (s, 3 H) 2,75 (s, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,22 (s, 3 H) 7,17 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 8,26 (s, 2 H), EM ES+ m/z 394 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,30 minutos							
25.004	B	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,38 (t, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,73 (s, 2 H) 4,13 (c, 2 H) 4,22 (s, 3 H) 7,33 (d, 1 H) 7,64 (d, 1 H) 7,83 (s, 2 H) 8,28 (s, 2 H), EM ES+ m/z 408 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,32 minutos							
25.005	B	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H
	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,73 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,22 (s, 3 H) 7,33 (d, 1 H) 7,64 (d, 1 H) 7,83 (s, 2 H) 8,29 (s, 2 H), EM ES+ m/z 394 (MH ⁺), HPLC (Procedimiento LC-1) Tiempo de retención = 0,30 minutos							

Datos farmacológicosProtocolos biológicos

- 5 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.
- 10

Inhibición directa de 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 ACC de hígado de rata y la ACC2 humana recombinante.
- 15

[1] Preparación de ACC de hígado de rata. Se obtuvo ACC de hígado de rata en base a procedimientos convencionales tal como los descritos por Thampy and Wakil (J. Biol. Chem. 260: 6318-6323; 1985) usando el siguiente procedimiento. Se mantuvieron en ayunas ratas CD macho de 150 a 200 g durante 18 a 24 horas y luego se alimentaron con una dieta de alto contenido en sacarosa (dieta para roedor AIN-76A; n° cat. D10001, Research Diets Inc., New Brunswick, N.J.), durante 3 días en ese momento se sacrificaron mediante asfixia por CO₂. Se extrajeron los hígados, se lavaron en solución salina tamponada con fosfato enfriada con hielo (PBS), y se homogenizaron en 5 volúmenes de tampón de homogenización (fosfato de potasio 50 mM, pH 7,5, EDTA 10 mM, 2-mercaptoetanol 10 mM, benzamidina 2 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo 0,2 mM (PMSF), 5 mg/l cada leupeptina, aprotina y antitripsina) en un mezclador Waring® durante 1 minuto a 4° C. Se llevaron a cabo todas las operaciones subsiguientes a 4° C. El homogenato representaba el 3% respecto a polietilenglicol (PEG) con la adición de solución de PEG al 50% y se centrifugó a 20.000 x g durante 15 minutos. Se ajustó el sobrenadante resultante a PEG al 5% con la adición de solución de PEG al 50% y se agitó durante 5 minutos. Se recogió el agregado (contiene actividad ACC) mediante centrifugación a 20.000 x g durante 20 minutos, se lavó con agua destilada doblemente enfriada con hielo para eliminar el exceso de PEG y se resuspendió en un cuarto del volumen de homogenato original con tampón de homogenización. Se añadió lentamente sulfato de amonio (200 g/litro) con agitación. Después de 45 minutos se recoge el enzima mediante centrifugación durante 30 minutos a 20.000 x g, se resuspendió en 10 ml de HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 0,1 mM, EDTA 1,0 mM y glicerol al 10% y se desaló en una columna Sephadex™ G-25 (2,5 cm x 50 cm) (Pharmacia, Piscataway New Jersey now GE Healthcare) equilibrada con el mismo tampón. Se conservó la preparación de enzima desalada en alícuotas a -70° C. Inmediatamente antes del uso se descongelaron alícuotas de ACC de hígado de rata congeladas, se diluyeron hasta 500 mg/ml en tampón que contiene HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, citrato de tripotasio 10 mM, ditioneitol 2,0 mM (DTT), y 0,75 mg/ml de albúmina de suero bovino sin ácido graso (BSA) y se preincubó a 37° C durante 30 minutos.

[2] Medida de inhibición de ACC en hígado de rata. Para la medida de actividad de ACC y evaluación de inhibición de ACC se disolvieron compuestos de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron alícuotas de 1 µl a placas de 96 pocillos de fondo claro (Perkin-Elmer PN#1450-514). Los pocillos de control contienen 1 µl de compuesto de alta inhibición. El enzima obtenido de hígado de rata como se describió anteriormente se activó en tampón de enzima a 37° C durante 30 minutos antes de la adición a la placa con compuesto. Todos los pocillos reciben 75 µl de enzima activado (1,33x) en un tampón que contiene HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 7,5 mM, citrato de tripotasio 7,5 mM, DTT 2 mM, BSA 50 mg/ml. Se preincubó el enzima activado con el compuesto durante 10 minutos antes de iniciar la reacción mediante la adición de 25 µl de solución de sustrato que contiene HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 7,5 mM, citrato de tripotasio 7,5 mM, DTT 2 mM, 50 mg/ml de BSA, acetil-CoA 120 µM, ATP 8,0 mM, KHCO₃ 38,4 mM, y NaH¹⁴C]O₃ 1,6 mM (100 µCi/µl). Las concentraciones de sustrato final en la reacción fueron acetil-CoA 30 µM, KHCO₃ 9,6 mM, NaH¹⁴C]O₃ 0,4 mM, y ATP 2 mM. Se terminó la reacción después de 10 minutos con la adición de 25 µl de HCl 3 N y se secaron las placas a 50° C durante un mínimo de 20 horas. Se añadió 30 µl de agua a la placa seca y se mezclaron durante 5 minutos. Se añadió 95 µl de fluido de centelleo líquido Optiphase Supermix (Perkin Elmer, Waltham, MA) y se mezclaron las placas durante 20 minutos. Se midió la incorporación de ¹⁴C en MCoA usando un contador de luminiscencia Wallac Trilux 1450 Microbeta LSC.

[3] Medida de inhibición de ACC2 humano. Se midió la inhibición de ACC2 humano usando ACC2 humano recombinante purificado (hrACC2). De forma resumida, se adquirió un clon CytoMax de longitud completa de ACC2 de Cambridge Bioscience Limited y se secuenció y se subclonó en PCDNA5 FRT TO-TOPO (Invitrogen, Carlsbad, CA). Se expresó ACC2 en células CHO mediante inducción de tetraciclina y se cosechó 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 contiene ACC2 se aplicó luego a una columna Softlink Soft Release Avidin column (Promega, Madison, Wisconsin) y se eluyó con biotina 5 mM. Se eluyeron 4 mg de ACC2 a una concentración de 0,05 mg/ml (determinado por A280) con una pureza estimada de 95% (determinado por A280) con una pureza estimada de 95% (determinado por A280). Se dializó ACC2 purificado en Tris 50 mM, NaCl 200 mM, DTT 4 mM, EDTA 2 mM, y glicerol al 5%. La proteína reunida se congeló y conservó a -80° C, sin pérdida de actividad tras descongelación. Para medida de la actividad de ACC2 y evaluación de la inhibición de ACC2, se disolvieron compuestos de ensayo en DMSO y se añadieron al enzima rhACC2 como un stock 5x con una concentración de DMSO final de 1%. Se analizó rhACC2 en una placa de 384 pocillos Costar #3767 (Costar, Cambridge, MA) usando el kit de ensayo Transcreener ADP detection FP (Bellbrook Labs, Madison, Wisconsin) usando las condiciones de fabricación durante una reacción de ATP 50 µM. Las condiciones finales para el ensayo fueron HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 5 mM, citrato de tripotasio 5 mM, DTT 2 mM, BSA 0,5 mg/ml, acetil-CoA 30 µM, ATP 50 µM y KHCO₃ 8 mM. De forma típica se llevó a cabo una reacción de 10 µl durante 1 hora a temperatura ambiente y se añadió 10 µl de tampón de parada y detección Transcreener y se incubó durante 1 hora adicional. Se adquirieron los datos en un lector Envision Fluorescence (Perkinelmer) usando un espejo dual general 620 excitation Cy5 FP, filtro 620 excitation Cy5 FP, filtro de emisión 688 (S) y un filtro de emisión 688 (P).

Los resultados con uso de ensayo con transcriber hACC2 radioenzimático y recombinante de ACC de hígado de rata descritos anteriormente se resumen en la tabla siguiente para los compuestos de fórmula (I) ejemplificados en los ejemplos anteriores.

Ej.	Nombre del compuesto	Cl ₅₀ (nM) de ACC de hígado de rata	ACC de hígado de rata n*	Cl ₅₀ (nM) rhACC2	rhACC2 n*
1.001	1-[(3,7-Dimetil-1H)-indazol-5-il]carbonil]-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	9	12	11	9
1.002	1-[(3,7-Dimetil-1H)-indazol-5-il]carbonil]-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	11	4	8	3
1.003	1-[(3,7-Dimetil-1H)-indazol-5-il]carbonil]-2'-etil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	21	10	11	4
1.004	1-[(3,7-Dimetil-1H)-indazol-5-il]carbonil]-2'-propil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	26	5	20	3
1.005	1-[(3,7-Dimetil-1H)-indazol-5-il]carbonil]-2'-3'-dimetil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	103	3	117	2
1.006	1-[(3,7-Dimetil-1H)-indazol-5-il]carbonil]-2'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	132	3	80	2
1.007	1-[(3,7-Dimetil-1H)-indazol-5-carbonil]-3'-etil-2'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	182	3	189	4
1.008	2'-Ciclohexil-1-[(3,7-dimetil-1H)-indazol-5-il]carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	19	4	21	3
1.009	2'-Ciclopentil-1-[(3,7-dimetil-1H)-indazol-5-il]carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	8	3	4	3
1.010	2'-Ciclobutil-1-[(3,7-dimetil-1H)-indazol-5-il]carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	8	6	4	4
1.011	2'-terc-Butil-1-[(3,7-dimetil-1H)-indazol-5-il]carbonil]-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	16	3	15	3
1.012	2'-terc-Butil-1-[(3,7-dimetil-1H)-indazol-5-il]carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	6	6	2	3
1.013	1-[(3,7-Dimetil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-isopropil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	8	4	8	3
1.014	2'-Ciclopropil-1-[(3,7-dimetil-1H-indazol-5-il)carbonil]-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	12	1	9	2

1.015	1-[(3,7-Dimetil-1H-indazol-5-il)carbonil]-3'-metil-2'-(tetrahidrofuran-3-il)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	21	2	20	2
1.016	1-[(3,7-Dimetil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-(tetrahidrofuran-3-il)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	31	2	22	2
1.017	1-[(3-Etil-7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	15	2	3	1
1.018	1-[(7-Etoxi-3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-etil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	22	2	34	1
1.019	2'-Etil-1-[(3-etil-7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	36	2	18	1
1.020	2'-terc-Butil-1-[(3-etil-7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	7	1	3	1
1.021	2'-(3-metoxifenil)-1-(7-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	16	1	na	na
1.022	2'-Isopropil-1-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	22	4	28	3
1.023	2'-Etil-3'-metil-1-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	28	4	31	3
1.024	1-(7-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	37	3	na	Na
1.025	2'-Etil-1-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	57	3	54	3
1.026	3'-metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'-(2,2,2-trifluoroetil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	44	3	na	na
1.027	1-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-propil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	48	3	43	3
1.028	2-metoxi-4-(3'-metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-carbonil)-7'-oxo-6'7'-dihidro-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-2'-il)-benzonitrilo	76	2	127	1
1.029	2'-Metil-1-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	341	3	629	2
1.030	2',3'-Dimetil-1-[(7-metil-1-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	271	3	376	4
1.031	1-[(7-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'-(piridin-2-il)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	226	2	na	na

1.032	2'-benzil-1-[(7-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	243	3	na	na
1.033	2'-Benzil-3'-metil-1-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	251	1	487	3
1.034	3'-metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'-(piridin-2-il)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	257	2	na	na
1.035	3'-Etil-2'-metil-1-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	559	2	367	4
1.036	2'-(3-metoxifenil)-3'-metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	171	2	na	na
1.037	2'-Ciclohexil-1-[(7-metil-1H)-indazol-5-carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	45	4	60	3
1.038	2'-Ciclopentil-1-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	14	4	9	3
1.039	2'-Ciclobutil-1-[(7-metil-1H)-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	15	6	13	3
1.040	2'-Isopropil-3'-metil-1-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	15	3	15	3
1.041	3'-Metil-1-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-(tetrahidrofuran-3-il)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	39	3	46	2
1.042	2'-terc-Butil-1-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	5	30	4	29
1.043	2'-terc-Butil-1-[(3'-metil-1-[7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	20	3	43	2
1.044	1-[(3-Etil-7-metoxi-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	15	3	5	3
1.045	2'-Etil-1-[(3-etil-7-metoxi-1H-indazol-5-il)carbonil]-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	20	3	22	2
1.046	2'-Etil-1-[(3-etil-7-metoxi-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	31	3	29	3
1.047	2'-terc-Butil-1-[(3'-etil-7-metoxi-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	7	4	2	3

1.048	2'-Ciclohexil-1-[(3-etil-7-metoxi-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	27	4	18	2
1.049	2'-Ciclopentil-1-[(3-etil-7-metoxi-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	9	4	7	4
1.050	2'-Ciclobutil-1-[(3-etil-7-metoxi-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	10	3	5	4
1.051	2'-Isopropil-1-[(7-metoxi-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	28	3	17	3
1.052	2'-Etil-1-[(7-metoxi-1H-indazol-5-il)carbonil]-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	54	3	33	3
1.053	2'-Etil-1-[(7-metoxi-1H-indazol-5-il)carbonil]-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	80	3	62	3
1.054	2'-terc-Butil-1-[(7-metoxi-1H-indazol-5-il)carbonil]-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	27	3	29	2
1.055	2'-Isopropil-1-[(7-metoxi-1H-indazol-5-il)carbonil]-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	20	3	10	4
1.056	2'-Etil-1-[(7-etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	30	7	35	3
1.057	2'-Etil-1-[(7-etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	50	3	40	2
1.058	1-[(7-Etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-3'-dimetil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	154	4	na	na
1.059	1-[(7-Etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	210	3	210	3
1.060	2'-terc-Butil-1-[(7-etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	10	3	6	3
1.061	1-[(7-Cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	42	3	54	3
1.062	1-[(7-Cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-etil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	69	3	43	3
1.063	1-[(7-Cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-3'-dimetil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	193	2	137	1
1.064	1-[(7-Cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	266	1	na	na

1.065	2'-terc-Butil-1-[(7-cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	12	2	8	2
1.066	1-[(7-Cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	21	3	26	4
1.067	1-(1H-Indazol-5-ilcarbonil)-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	73	6	50	4
1.068	2'-Etil-1-(1H-indazol-5-ilcarbonil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	94	4	84	3
1.069	2'-Etil-1-(1H-indazol-5-ilcarbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	176	3	197	4
1.070	1-(1H-Indazol-5-ilcarbonil)-2',3'-dimetil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	668	3	713	2
1.071	1-(1H-Indazol-5-ilcarbonil)-2'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	570	22	773	27
1.072	2'-terc-Butil-1-(1H-indazol-5-ilcarbonil)-3'metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	60	3	61	3
1.073	1-(1H-indazol-5-ilcarbonil)-2'-isopropil-3'metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	43	3	35	3
1.074	2'-terc-Butil-1-(1H-indazol-5-ilcarbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	17	8	7	7
1.075	2'-Isopropil-1-[(7-metoxi-3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	24	3	6	3
1.076	2'-terc-Butil-1-[(7-metoxi-3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	10	3	2	4
1.077	2'-Etil-1-[(7-metoxi-3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	19	3	15	3
1.078	2'-Isopropil-1-[(7-metoxi-3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	10	3	4	3
1.079	2'-Etil-1-[(7-metoxi-3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	31	3	12	3
1.080	2'-Etil-3'-metil-1-[(3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	23	7	36	4
1.081	2'-Isopropil-1-[(3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	30	3	10	3

1.082	1-[(3-Metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-propil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	73	3	53	3
1.083	2'-Etil-3'-metil-1-[(3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	73	3	43	3
1.084	2',3'-Dimetil-1-[(3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	335	2	na	na
1.085	2'-Metil-1-[(3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	424	3	403	3
1.086	2'-terc-Butil-1-[(3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	10	4	3	4
1.087	2'-Ciclohexil-1-[(3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	79	4	135	3
1.088	2'-Ciclopentil-1-[(3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	25	4	16	3
1.089	2'-Ciclobutil-1-[(3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	19	4	22	3
1.090	2'-terc-Butil-3'-metil-1-[(3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	28	3	23	3
1.091	2'-Isopropil-3'-metil-1-[(3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	16	3	15	3
1.092	2'-Etil-1-[(3-etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	35	5	na	na
1.093	2'-Etil-1-[(3-etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	59	2	18	1
1.094	1-[(3-Etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2',3'-dimetil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	189	5	na	na
1.095	1-[(3-Etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	204	2	397	1
1.096	2'-terc-butil-1-[(3-etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	21	2	12	1
1.097	2'-Etil-3'-metil-1-[(3-propil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	39	5	na	na
1.098	2',3'-Dimetil-1-[(3-propil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	181	5	na	na

1.099	2'-Etil-1-[(3-etil-7-metoxi-1-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	21	2	20	1
1.100	2'-Etil-1-[(7-etil-3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	23	2	36	1
1.101	1-[(7-Cloro-3-etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-etil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	89	1	45	1
1.102	1-[(7-Cloro-3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	12	3	5	3
1.103	2'-terc-Butil-1-[(3-cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	7	2	5	2
1.104	1-[(3-cloro-7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	7	2	4	2
1.105	2'-terc-Butil-1-[(3-Cloro-7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	5	2	2	2
1.106	1-[(3-Cloro-7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-ciclobutil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	8	4	8	2
1.107	1-[(3-Cloro-7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-ciclopentil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	6	2	3	1
1.108	1-[(3-Cloro-7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-etil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	10	3	19	3
1.109	1-[(3-Cloro-7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-propil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	11	2	12	2
1.110	2'-terc-Butil-1-[(7-cloro-3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	8	3	3	3
1.111	1-[(7-Cloro-3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	27	1	12	1
1.112	2'-Etil-3'-metil-1-[(1-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	217	2	79	1
1.113	2'-etil-1-(7-etil-3-metil-1H-indazol-5-carbonil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	20	2	10	1
1.114	1-[(3-cloro-7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	9	2	na	na
1.115	1-[(7-Etoxi-3-etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-etil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	26	2	12	1

1.116	2'-terc-Butil-1-[(7-etoxi-3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	5	1	5	1
1.117	2'-terc-Butil-1-[(7-etoxi-3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	5	1	4	1
1.118	1-[(7-Etoxi-3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	11	2	27	1
1.119	1-[(7-Etoxi-3-etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	13	2	18	1
1.120	1-[(7-Etoxi-3-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	9	2	6	2
1.121	1-[(7-Etoxi-3-etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	7	2	6	2
1.122	1-[(7-Etoxi-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-isopropil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	11	2	5	2
1.123	1-[(7-Etoxi-1H-indazol-5-il)carbonil]-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	16	2	14	2
1.124	2',3'-dimetil-1-(1-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	1460	2	>3000	1
1.125	2'-etil-1-(3-etil-7-metil-1H-indazol-5-carbonil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	22	2	7	1
1.126	2'-ciclobutil-1-(3,7-dimetil-1H-indazol-5-carbonil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	6	3	3	4
1.127	2'-ciclobutil-1-(7-metoxi-1H-indazol-5-carbonil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	12	2	20	2
1.128	2'-ciclobutil-3'-metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	12	3	8	4
1.129	1-(3,7-dimetil-1H-indazol-5-carbonil)-2'-isobutil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	10	3	5	3
1.130	2'-isobutil-3'-metil-1-(7-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	29	3	13	4
1.131	2'-isobutil-1-(7-metoxi-1H-indazol-5-carbonil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	31	2	19	2
1.132	2'-isobutil-1-(7-metoxi-3-metil-1H-indazol-5-carbonil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	13	2	13	2

1.133	1-(7-cloro-1H-indazol-5-carbonil)-2'-isopropil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	15	4	4	3
1.134	1-(3,7-dimetil-1H-indazol-5-carbonil)-2'-isobutil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	18	4	10	3
1.135	2'-isobutil-1-(7-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	27	3	32	3
1.135	2'-sec-butil-1-(3,7-dimetil-1H-indazol-5-carbonil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	9	3	4	4
1.137	2'-sec-butil-3'-metil-1-(3-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	17	3	9	4
1.138	2'-sec-butil-3'-metil-1-(3-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	20	4	14	2
1.138	2'-sec-butil-1-(1H-indazol-5-carbonil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	36	3	20	3
1.140	2'-sec-butil-1-(3,7-dimetil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	13	3	2	2
1.141	2'-sec-butil-1-(3-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	32	3	19	4
1.142	2'-sec-butil-1-(1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	73	3	20	2
1.143	2'-ciclopropil-1-(3,7-dimetil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	20	3	7	3
1.144	2'-ciclopropil-1-(7-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	37	3	19	3
1.145	2'-terc-butil-1-(1-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	18	8	26	6
1.146	2'-terc-butil-1-(6-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	7	2	27	3
1.147	2'-terc-butil-1-(4-metil-1H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	15	2	49	3
2.001	2'-Etil-3'-metil-1-[(3-metil-1H-indazol-6-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	131	4	161	3
2.002	1-(3-metil-1H-indazol-6-carbonil)-2'-fenil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	92	4	na	na

2.003	2'-Etil-1-[(3-metil-1H-indazol-6-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	263	2	113	1
2.004	2'-Etil-3'-metil-1-[(1-metil-1H-indazol-6-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	236	2	229	2
2.005	2'-Isopropil-1-[(3-metil-1H-indazol-6-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	35	2	33	1
2.006	1-[(4-cloro-1H-indazol-6-il)carbonil]-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	25	2	13	1
2.007	1-[(3-etil-1-metil-1H-indazol-6-il)carbonil]-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	21	2	14	1
2.008	2'-Etil-1-[(3-etil-1-metil-1H-indazol-6-il)carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	73	2	81	1
2.009	2'-terc-butil-1-(4-cloro-1H-indazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	11	3	7	3
2.010	1-[(2,4-Dimetil-1H-benzimidazol-6-il)carbonil]-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	27	4	28	3
2.011	2'-etil-1-(1H-indazol-6-carbonil)-3'metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	102	2	82	3
2.012	2'-terc-butil-1-(1H-indazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	13	8	7	8
2.013	2'-terc-butil-1-(1-metil-1H-indazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	8	4	19	6
2.014	2'-terc-butil-1-(4-fluoro-1H-indazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	39	3	28	3
2.015	1-(4-fluoro-1H-indazol-6-carbonil)-2-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	145	2	136	3
2.016	2'-Etil-1-(4-fluoro-1H-indazol-6-carbonil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	231	2	200	3
2.017	2'-terc-butil-1-(7-fluoro-1H-indazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	44	3	52	3
2.018	2'-terc-butil-1-(4-metil-1H-indazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	16	4	33	6

2.019	2'-terc-butil-1-(4-metil-1H-indazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	109	4	138	4
2.020	2'-terc-butil-1-(7-metoxi-1H-indazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	15	3	27	3
2.021	2'-etil-1-(7-metoxi-1H-indazol-6-carbonil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	118	2	70	2
2.022	2'-isopropil-1-[(7-metoxi-1H-indazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	93	2	47	2
2.023	2'-terc-butil-1-(4-metoxi-1H-indazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	2	4	3	6
2.024	2'-etil-1-(3-metil-1H-indazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	113	2	60	1
2.025	2'-etil-3'-metil-1-(3-metil-1H-indazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	68	4	44	3
3.001	1-(2,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	27	4	28	3
3.002	1-(2,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'-etil-3'-mentil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	33	2	54	2
3.003	2'-terc-butil-1-(2,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	10	6	4	3
3.004	1-(2,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'-etil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	113	2	111	2
3.005	2'-etil-3'-metil-1-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	48	2	79	2
3.006	2'-ciclobutil-1-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	20	2	55	1
3.007	2'-isopropil-1-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	27	2	24	2
3.008	2'-terc-butil-1-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	9	4	6	4
3.009	1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	50	2	22	2

3.010	1-(1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2'-terc-butil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	19	5	12	5
3.011	2'-terc-butil-1-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	42	3	15	4
3.012	2'-isopropil-1-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	130	2	129	2
3.013	2'-etil-3'-metil-1-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	256	4	211	2
3.014	2'-terc-butil-1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	48	2	21	2
3.015	2'-isopropil-1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	205	2	153	2
3.016	2'-etil-3'-metil-1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	364	2	271	2
3.017	2'-isopropil-3'-metil-1-(4-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	23	2	14	1
3.018	2'-etil-1-(4-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	223	2	105	1
3.019	2'-terc-butil-1-(4-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	35	3	17	2
3.020	2'-etil-1-(4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	149	2	139	1
3.021	1-(4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	82	2	39	1
3.022	2'-terc-butil-1-(4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	34	3	14	3
3.023	2'-terc-butil-1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	16	2	15	1
3.024	1-(4-fluoro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	113	2	70	1
3.025	1-(1,4-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	89	2	49	2

3.026	1-(1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	162	2	168	3
3.027	2'-terc-butil-1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	52	6	42	4
4.001	1-(3,7-dimetil-1H-indol-5-carbonil)-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	9	2	29	1
5.001	2'-etil-1-(2-metil-2H-indazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	901	2	675	1
5.002	2'-isopropil-1-(2-metil-2H-indazol-6-il)carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	201	2	147	1
6.001	2'-etil-1-(7-metoxi-2-naftoil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	17	2	13	2
6.002	2'-etil-3'-metil-1-(6-metil-2-naftoil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	198	2	207	1
6.003	2'-terc-butil-1-(7-metoxi-2-naftoil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	3	5	2	4
6.004	2'-terc-butil-1-(6-metoxi-2-naftoil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	77	2	38	2
6.005	2'-terc-butil-1-(6-metil-2-naftoil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	43	2	48	2
6.006	2'-terc-butil-1-(5-metoxi-2-naftoil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	14	2	7	2
6.007	1-(2-naftoil)-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	29	4	40	2
6.008	2'-etil-1-(5-metoxi-2-naftoil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	26	2	35	2
7.001	1-(3-aminobenzo-[d]isotiazol-5-carbonil)-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	72	2	16	2
7.002	1-(3-aminobenzo-[d]isotiazol-5-carbonil)-2'-terc-butil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	11	3	3	3
7.003	1-(3-aminobenzo-[d]isotiazol-5-carbonil)-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	57	2	19	2
7.004	1-(benzo-[d]isotiazol-5-carbonil)-2'-terc-butil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	26	2	23	2

7.005	1-(benzo-[d]isotiazol-5-carbonil)- 2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	184	2	36	1
7.006	1-(benzo-[d]isotiazol-5-carbonil)-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	117	2	92	2
7.007	2'-terc-butil-1-(7-metilbenzo[d]isotiazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	10	2	5	2
7.008	2'-etil-3'-metil-1-(7-metilbenzo[d]isotiazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	40	2	93	2
7.009	2'-isopropil-1-(7-metilbenzo[d]isotiazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	27	2	18	2
8.001	2'-terc-butil-1-(1,7-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	50	2	36	1
8.002	1-(1,7-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	198	2	59	1
8.003	1-(1,7-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	217	2	87	1
8.004	2'-etil-1-(1-etil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)- 3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	1150	2	481	1
8.005	2'-etil-3'-metil-1-(1-metil-1H-benzo[d]isotiazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	713	4	159	2
8.006	1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	na	na	266	1
8.007	2'-terc-butil-1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	102	4	58	2
8.008	2'-terc-butil-1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	166	4	52	2
8.009	2'-terc-butil-1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	64	6	47	4
8.010	2'-terc-butil-1-(1-hidroxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	12	4	18	3
8.011	2'-etil-1-(2-hidroxi-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	217	2	186	1

9.001	1-(benzo[d]oxazol-5-carbonil)- 2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	1220	2	300	2
9.002	1-(benzo[d]oxazol-5-carbonil)- 2'-terc-butil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	327	3	291	3
9.003	2'-terc-butil-1-(7-metoxi-2- metilbenzo[d]oxazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	38	3	29	3
9.004	2'-isopropil-1-(7-metoxi-2- metilbenzo[d]oxazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	100	2	83	2
9.005	2'-etil-1-(7-metoxi-2- metilbenzo[d]oxazol-5-carbonil)-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	153	2	179	2
10.001	1-(benzo[d]tiazol-6-carbonil)- 2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	na	na	285	3
10.002	1-(benzo[d]tiazol-6-carbonil)- 2'-terc-butil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	46	3	25	3
11.001	2'-etil-3'-metil-1-(8-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	220	4	33	1
11.002	2'-terc-butil-1-(8-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	14	6	11	5
12.001	2'-etil-3'-metil-1-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	589	2	299	1
12.002	2'-etil-3'-metil-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	245	4	36	1
12.003	2'-terc-butil-1-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	81	4	52	2
12.004	2'-terc-butil-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	20	8	14	8
12.005	6-(2'-terc-butil-7'-oxo-6',7'-dihidro-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-ilcarbonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	20	4	45	4
13.001	2'-etil-3'-metil-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	522	2	421	1
13.002	7-(2'-etil-3'-metil-7'-oxo-6',7'-dihidro-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-ilcarbonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	na	na	861	1

13.003	7-(2'-terc-butil-7'-oxo-6'7'-dihidro-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-ilcarbonil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona	64	6	49	5
13.004	2'-terc-butil-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	41	6	33	5
14.001	2'-terc-butil-1-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	22	6	7	4
14.002	2'-etil-3'-metil-1-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	206	2	176	2
15.001	Sal trifluoroacetato de 2'-terc-butil-1-(2-metilquinolin-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	53	2	26	2
15.002	sal trifluoroacetato de 2'-terc-butil-1-(quinolin-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	10	3	11	5
15.003	2'-etil-3'-metil-1-(quinolin-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	131	2	179	2
16.001	Sal trifluoroacetato de 2'-terc-butil-1-(quinolin-7-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	42	2	12	2
16.002	Sal trifluoroacetato de 2'-etil-3'-metil-1-(quinolin-7-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	204	2	250	1
17.001	1-(benzofuran-5-carbonil)-2'-terc-butil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	38	2	33	2
17.002	1-(benzofuran-5-carbonil)-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	256	2	283	2
18.001	2'-terc-butil-1-(1-metil-1H-indol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	11	2	3	3
18.002	2'-etil-3'-metil-1-(1-metil-1H-indol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	11	4	33	5
19.001	2'-terc-butil-1-(1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	5	2	9	3
20.001	2'-terc-butil-1-(2-oxo-2,3-dihidro benzo[d]oxazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	14	2	28	3
21.001	2'-terc-butil-1-(2-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-7-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	5	2	16	3
22.001	1-(benzo[d]isoxazol-5-carbonil)-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	2588	2	>1000	1

22.002	1-(benzo[d]isoxazol-5-carbonil)-2'-terc-butil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	196	2	518	1
22.003	1-(benzo[d]isoxazol-5-carbonil)-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	3261	2	>1000	1
23.001	2'-isopropil-1-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	463	2	585	2
23.002	2'-terc-butil-1-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	190	3	55	3
23.003	2'-etil-3'-metil-1-(3-metilbenzo[d]isoxazol-6-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	957	2	335	3
23.004	1-(benzo[d]isoxazol-6-carbonil)-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	2745	2	>1000	2
23.005	1-(benzo[d]isoxazol-6-carbonil)-2'-terc-butil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	567	3	158	2
24.001	1-(benzo[d]isotiazol-6-carbonil)-2'-terc-butil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	66	4	23	3
24.002	1-(benzo[d]isotiazol-6-carbonil)-2'-isopropil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	255	1	198	3
24.003	1-(benzo[d]isotiazol-6-carbonil)-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	433	2	411	3
25.001	1-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-carbonil)-2'-etil-3'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	194	2	na	na
25.002	1-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-carbonil)-2',3'-dimetil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	953	2	na	na
25.003	1-(2,7-dimetil-2H-indazol-5-carbonil)-2'-metil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	1016	3	na	na
25.004	2'-etil-3'-metil-1-(2-metil-2H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	327	2	122	1
25.005	2',3'-dimetil-1-(2-metil-2H-indazol-5-carbonil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona	1706	2	1535	1

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

La actividad inhibidora de la 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.

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 CO₂ 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.

Los tejidos se pulverizaron en N₂ 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 tricarbólico 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.

El procedimiento usa los siguientes materiales: se usaron sal de tetralito de malonil-CoA y sal de tetralito de malonil-CoA -¹³C₃ que se adquirieron de Isotec (Miamisburg, OH, USA), perclorato sódico (Sigma, n° de cat. 5410241), ácido tricloroacético (ACROS, n° de cat. 42145), ácido fosfórico (J.T. Baker, n° de cat. 0260-01), formiato amónico (Fluka, n° de cat. 17843), metanol (de calidad para HPLC, J.T. Baker, n° 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 (n° 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. (n° de cat. 186002543) se adquirieron en Waters Corporation (Milford, MA, EE.UU.).

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.

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.

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.

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 35 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.

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.

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-¹³C3-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.

Las muestras que comprenden la curva estándar para la cuantificación de malonil-CoA en los extractos tisulares se prepararon en 10% (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 ¹³C3-CoA (concentración final de 0,4 pmol/μl).

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 ¹²C-malonil-CoA así como malonil-¹³C3-CoA (0,4 pmol/μl). 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/μl) y ¹²C-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-¹³C3-CoA (0,4 pmol/μl).

Ciertos compuestos de fórmula (I) indicados a continuación se usaron en los ensayos *in vivo* descritos anteriormente para determinar su efecto en niveles de malonil CoA en tejido de hígado y músculo. Los resultados se proporcionaron en la siguiente tabla.

Reducción en porcentaje en niveles de malonil-CoA en tejido

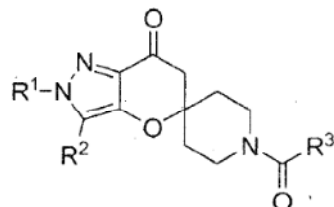
Compuesto	Dosis	Malonil-CoA de músculo (cuádriceps) ^(a)	Malonil-CoA ^(a) de hígado
1.001	1 mg/kg	5,69 (8,73)	28,29 (8,40)
	3 mg/kg	2,90 (4,29)	30,33 (11,50)
	10 mg/kg	22,83 (5,72)	45,45 (3,51)
	30 mg/kg	48,03 (2,63)	54,31 (7,63)
1.003	1 mg/kg	-3,72 (8,87)	31,45 (4,12)
	3 mg/kg	21,23 (8,81)	47,61 (4,70)
	10 mg/kg	33,30 (4,83)	67,40 (5,67)
	30 mg/kg	48,81 (3,51)	70,47 (2,48)

(continuación)

1.042	1 mg/kg	29,90 (5,21)	41,87 (2,70)
	3 mg/kg	27,60 (5,87)	48,07 (8,08)
	10 mg/kg	61,60 (5,38)	71,81 (2,36)
	30 mg/kg	74,70 (1,37)	86,50 (0,72)
1.012	1 mg/kg	31,53 (3,58)	40,32 (6,24)
	3 mg/kg	43,01 (4,24)	54,87 (3,22)
	10 mg/kg	59,48 (5,28)	75,72 (2,47)
	30 mg/kg	71,08 (2,18)	86,52 (1,49)
1.074	1 mg/kg	2,34 (5,44)	34,97 (2,59)
	3 mg/kg	24,42 (6,83)	53,9 (1,19)
	10 mg/kg	49,00 (2,40)	70,74 (3,49)
	30 mg/kg	57,06 (2,04)	63,60 (3,57)
^a reducción en porcentaje en tejido de malonil-CoA respecto a grupo de control con vehículo chow-fed (% de reducción +/- SEM)			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

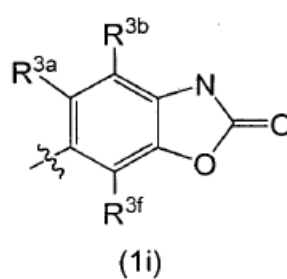
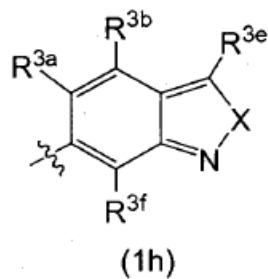
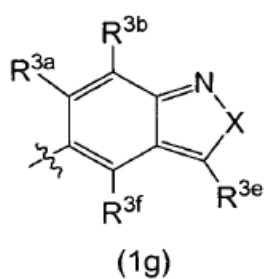
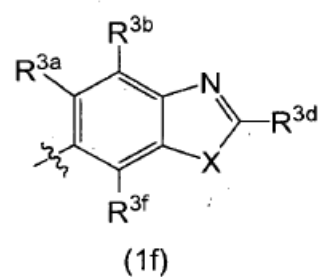
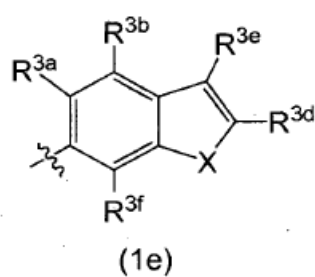
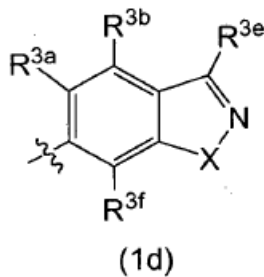
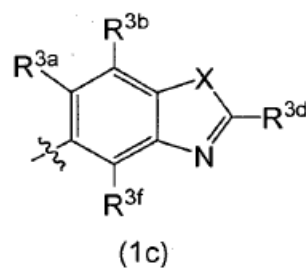
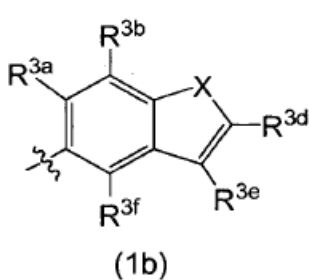
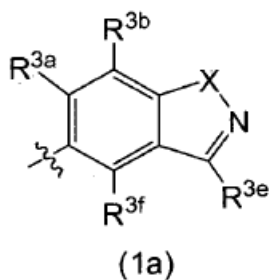


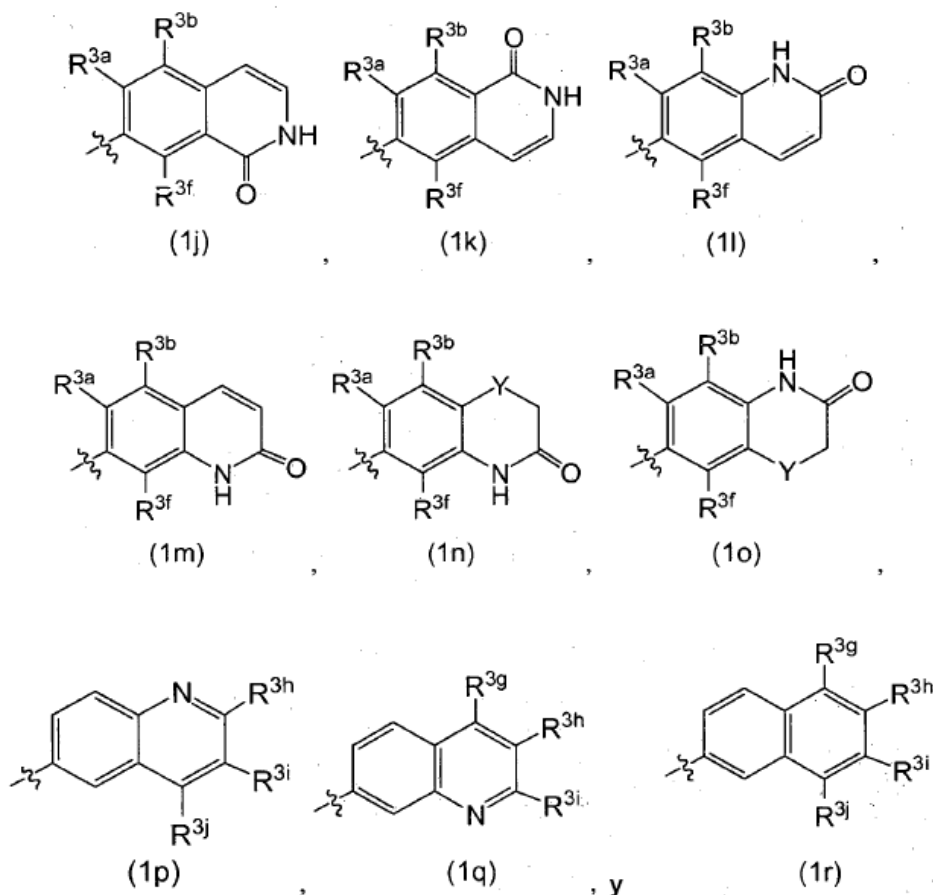
5 en la que

R^1 es alquilo (C_1 - C_4), cicloalquilo (C_3 - C_6), tetrahidrofuranilo, bencilo, piridilo, o fenilo opcionalmente sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de ciano y metoxi;

R^2 es hidrógeno, metilo o etilo;

R^3 es un resto químico seleccionado del grupo que consiste en





en las que X es O, S, o N- R^{3c} ;

Y es CH_2 u O;

R^{3a} es hidrógeno o metilo;

5 R^{3b} es hidrógeno, metilo, etilo, halo, metoxi, o etoxi;

R^{3c} es hidrógeno, metilo, etilo, o cicloalquilo de 3 a 6 miembros;

R^{3d} es hidrógeno, metilo, o hidroxilo;

R^{3e} es hidrógeno, metilo, etilo, halo, o amino;

R^{3f} es hidrógeno, metilo, o metoxi;

10 R^{3g} es hidrógeno, o metoxi;

R^{3h} es hidrógeno, metilo, metoxi, o halo;

R^{3i} es hidrógeno, metilo, o metoxi; o

R^{3j} es hidrógeno, o metoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), tetrahidrofuranilo; y R² es hidrógeno o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2 en el que R¹ es etilo, isopropilo o t-butilo; y R³ es un resto químico de fórmula (1a), (1c), (1d), (1f), (1i), (1j), (1k), (1l), (1m), (1n), (1o), (1p), o (1q), en el que X es O o N-R^{3c}; Y es CH₂; R^{3a}, es hidrógeno; R^{3b} es hidrógeno, metilo, metoxi, cloro o fluoro; R^{3c} y R^{3e} son cada uno independientemente hidrógeno o metilo; y R^{3f}, R^{3g}, R^{3h}, R³ⁱ y R^{3j} son hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R¹ es t-butilo; R² es hidrógeno; y R³ es un resto químico de fórmula (1a), (1c), (1d), (1f), (1j), o (1k), en el que X es N-R^{3c}; y R^{3d} es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes; y (ii) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. La composición de la reivindicación 5 en la que dicho compuesto está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz.
7. La composición de la reivindicación 6 que comprende además al menos un agente farmacéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un agente anti-obesidad y un agente anti-diabético.
8. La composición de la reivindicación 7 en la que dicho agente anti-obesidad es seleccionado del grupo que consiste en dirlotapida, mitratapida, implitapida, R56918 (N° CAS 403987), N° CAS 913541-47-6), lorcaserina, cetilistato, PYY₃₋₃₆, naltrexona), oleoil-estrona, obinepitida, pramlintida, tesofensina, leptina, liraglutida, bromocriptina, orlistato, exenatida, AOD-9604 (N° CAS 221231-10-3) y sibutramina.
9. La composición de la reivindicación 7, 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, emiglitato, 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.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 para su uso como un medicamento.
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 para su uso como un medicamento para el tratamiento de la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad en animales.
12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 para su uso como un medicamento para el tratamiento o retardo de la progresión o aparición de la diabetes de tipo 2 y trastornos relacionados con diabetes en animales.
13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 para su uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la resistencia a la insulina hepática en animales.
14. Dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden
 - (i) una primera composición que comprende una cantidad terapéutica de un compuesto de las reivindicaciones 1 a 4, y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y
 - (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en un agente anti-obesidad y un agente anti-diabético, y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable;para su uso como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno modulado por la inhibición de enzima(s) de acetil-CoA carboxilasa en animales, en la que dicha enfermedad, afección o trastorno modulado por la inhibición de enzima(s) de acetil-CoA carboxilasa es seleccionada del grupo que consiste en

obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, diabetes tipo 2, trastornos relacionados con diabetes, enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la resistencia a la insulina hepática.

- 5 15. Dos composiciones farmacéuticas separadas como se reivindica en la reivindicación 14, en la que dicho agente anti-obesidad es seleccionado del grupo que consiste en diriotapida, mitratapida, implitapida, R56918 (n° CAS 403987), n° CAS 913541-47-6, lorcaserin, cetilistat, PYY₃₋₃₆, naltrexone, oleoil-estrona, obinepitida, pramlintida, tesofensina, leptina, liraglutida, bromocriptina, orlistato, exenatida, AOD-9604 (n° CAS 221231-10-3) y sibutramina; y dicho agente anti-diabético es seleccionado del grupo que consiste en metformina, acetohexamida, cloropropamida, diabinesa, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, tolbutamida, tendamistat, trestatina, acarbosa, adiposina, camiglibosa, emiglitalto, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q, 10 salboestatina, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, exendina-3, exendina-4, trodusquemina, reservatrol, extracto de hirtiosal, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina.
16. Dos composiciones farmacéuticas separadas como se reivindica en la reivindicación 14 o reivindicación 15, en la que dicha primera composición y dicha segunda composición son administradas de forma simultánea.
- 15 17. Dos composiciones farmacéuticas separadas como se reivindica en la reivindicación 14 o reivindicación 15, en la que dicha primera composición y dicha segunda composición son administradas secuencialmente y en cualquier orden.