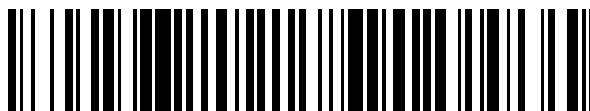


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 111**

51 Int. Cl.:

A61K 31/438 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 491/20 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.09.2011 PCT/IB2011/054119**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2012 WO12042433**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2011 E 11768163 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2621493**

54 Título: **Inhibidores de acetil-CoA carboxilasas de N1-pirazoloespiroetona**

30 Prioridad:

30.09.2010 US 388102 P

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

17.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DIDIUK, MARY THERESA;
DOW, ROBERT LEE y
GRIFFITH, DAVID ANDREW**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 602 111 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 acetil-CoA carboxilasas de N1-pirazoloespirocetona

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de pirazoloespirocetona sustituida que actúan como inhibidores de una o unas acetil-CoA carboxilasas y a su uso en el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos modulados por la inhibición de la enzima o enzimas acetil-CoA carboxilasas.

Antecedentes de la invención

10 Las acetil-CoA carboxilasas (ACC) son una familia de enzimas que se encuentra en la mayoría de las especies y se asocia a la síntesis de ácidos grasos y al metabolismo a través de la catálisis de la producción de malonil-CoA a partir de acetil-CoA. En los mamíferos, se han identificado dos isoformas de la enzima ACC. La ACC1, que se expresa a altos niveles en los tejidos adipógenos, tales como la grasa y el hígado, controla la primera etapa comprometida en la biosíntesis de ácidos grasos de cadena larga. Si el acetil-CoA no se carboxila para formar malonil-CoA, se metaboliza a través del ciclo de Krebs. La ACC2, un componente menor de la ACC hepática pero la isoforma predominante en el corazón y el músculo esquelético, cataliza la producción de malonil-CoA en la superficie citosólica de la mitocondria y regula cuánto ácido graso se utiliza en la β -oxidación mediante la inhibición de la carnitina palmitoil transferasa. Por tanto, mediante el aumento de la utilización de ácidos grasos y evitando el aumento en la síntesis *de novo* de ácidos grasos, la administración crónica de un inhibidor de la ACC (ACC-I) también puede agotar las reservas de triglicéridos (TG) hepáticas y del tejido adiposo en sujetos obesos que consumen una dieta pobre o rica en grasas, conduciendo a una pérdida selectiva de grasa corporal.

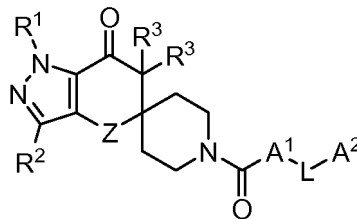
20 Los estudios realizados por Abu-Etheiga, y col., indican que la ACC2 desempeña un papel esencial en el control de la oxidación de ácidos grasos y, como tal, proporcionaría una diana en la terapia contra la obesidad y las enfermedades relacionadas con la obesidad, tales como la diabetes de tipo 2.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

30 Cada vez está más claro que la acumulación hepática de lípidos provoca resistencia a la insulina hepática y contribuye a la patogenia de la diabetes de tipo 2. Salvage, y col., demostraron que la ACC1 y la ACC2 están las dos implicadas en la regulación de la oxidación de grasas en los hepatocitos mientras que la ACC1, la isoforma predominante en el hígado de rata, es el único regulador de la síntesis de ácidos grasos. Además, en su modelo, se requiere la reducción combinada de ambas isoformas para reducir significativamente los niveles de malonil-CoA hepático, aumentar la oxidación de grasas en el estado alimentado, reducir la acumulación de lípidos y mejorar la acción de la insulina *in vivo*. Por tanto, se demuestra que los inhibidores de la ACC1 y la ACC2 hepáticas pueden ser útiles en el tratamiento de la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) y la resistencia a la insulina hepática. Véase, Savage, D.B., y col., "Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2" *J Clin Invest* doi: 10.1172/JCI27300. Véase también, Oh, W., y col., "Glucose and fat metabolism in adipose tissue of acetyl-CoA carboxylase 2 knockout mice" *PNAS*, 102(5) 1384-1389 (2005).

40 En consecuencia, existe una necesidad de medicamentos que contengan inhibidores de ACC1 y/o ACC2 para tratar la obesidad y las enfermedades relacionadas con la obesidad (tales como, EHNA y la diabetes de tipo 2) mediante la inhibición de la síntesis de ácidos grasos y mediante el aumento de la oxidación de ácidos grasos.

Sumario de la invención

Una primera realización de la presente invención es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I)



45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

R¹ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇), tetrahydrofuranilo o oxetanilo; en el que dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi (C₁-C₃), hidroxilo, fluoro, fenilo, tetrahydrofuranilo u oxetanilo;

R² es hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₃) o ciano;

R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₃);

L es un enlace directo o un alquileo (C₁-C₆) en el que un carbono del alquileo (C₁-C₆) está opcionalmente reemplazado por -C(O)-, -C(O)NH-, -NHC(O), O, S, NH o N-alquilo (C₁-C₃);

5 Z es CH₂ u O;

A¹ y A² son cada uno independientemente arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 a 12 miembros o arilo heterocíclico condensado de 8 a 12 miembros; en el que dicho arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo de 5 a 12 miembros o arilo heterocíclico condensado de 8 a 12 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), halo, amino, alquilamino (C₁-C₃), di-alquilamino (C₁-C₃), hidroxilo, ciano y amido en el que la porción alquilo del alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), alquilamino (C₁-C₃) y di-alquilamino (C₁-C₃) está opcionalmente sustituida con uno a cinco flúor; y en el que uno de A¹ o A² está sustituido con CO₂R⁴, (C₁-C₆)CO₂R⁴, tetrazolilo o tetrazolilo (C₁-C₆); y R⁴ es alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈) o alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₈);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Otra realización de la presente invención es el compuesto de la realización inmediatamente anterior, en el que R¹ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o tetrahydrofurano; R² es hidrógeno o metilo; cada R³ es hidrógeno; y L es un enlace directo u O; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es el compuesto de la realización inmediatamente anterior, en el que R¹ es alquilo (C₂-C₄); A¹ y A² son cada uno independientemente fenilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, benzopirazinilo, benzoimidazolilo, benzoimidazolono, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, indazolilo, indolinonilo, naftiridinilo, quinolinilo, quinolinonilo, dihidroquinolinonilo, oxo-dihidroquinolinonilo, isoquinolinilo, isoquinolinonilo, dihidroisoquinonilo u oxo-dihidroisoquinonilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, metilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino, amido o ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización más de la presente invención es el compuesto de la realización inmediatamente anterior, en el que R¹ es isopropilo o t-butilo; R² es hidrógeno y R⁴ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización más de la presente invención es el compuesto de la realización inmediatamente anterior en el que A¹ es fenilo, piridinilo, indazolilo, indolilo, benzoimidazolilo, pirrolopiridinilo o pirrolopirimidinilo; cada uno opcionalmente sustituido con un metilo, metoxi, metilamino o dimetilamino; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización de la presente invención es el compuesto de cualquiera de las dos realizaciones inmediatamente anteriores en el que A² es fenilo sustituido con CO₂H o tetrazolilo; y L es un enlace directo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Otra realización de la presente invención es el compuesto de la realización inmediatamente anterior, en el que A¹ es fenilo, indolilo o benzoimidazolilo opcionalmente sustituidos con metilo, o piridinilo opcionalmente sustituido con metilamino o dimetilamino; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es un compuesto seleccionado de: ácido 4-((4-(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)fenoxi)metil)benzoico; ácido 3-(4-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)-6-metoxipiridin-2-il)benzoico; ácido 3-(4-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)benzoico; ácido 3-{5-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-(metilamino)piridin-2-il}benzoico; ácido 3-{5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-(metilamino)piridin-2-il}benzoico; ácido 4'-(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)bifenil-3-carboxílico; ácido 4'-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)bifenil-3-carboxílico; ácido 4-{5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-(metilamino)piridin-2-il}benzoico; ácido 4-{4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-metoxipiridin-2-il}benzoico; ácido 3-{4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-metoxipiridin-2-il}benzoico; ácido 4-{4-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-metoxipiridin-2-il}benzoico; ácido 3-{4-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-metoxipiridin-2-il}benzoico; ácido 4-{5-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-(metilamino)piridin-2-il}benzoico; ácido 4-{5-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]6-(etilamino)piridin-2-il}benzoico; ácido 4-{6-(etilamino)-5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]piridin-2-il}benzoico; ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-4-il}benzoico; ácido 4-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-4-il}benzoico; ácido 3-{2-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-4-il}benzoico; ácido 4-{2-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-4-il}benzoico; ácido 3-{5-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-(etilamino)piridin-2-il}benzoico; ácido 3-{6-(etilamino)-5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]piridin-2-il}benzoico; ácido 3-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-5-(1,3-oxazol-2-il)benzoico; ácido 4-((4-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-

tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]fenoxi]metil)benzoico; ácido 3-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-5-(1,3-oxazol-2-il)benzoico; ácido 3-{6-(isopropilamino)-5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]piridin-2-il}benzoico; ácido 4-{5-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-(isopropilamino)piridin-2-il}benzoico; ácido 4-{6-(isopropilamino)-5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]piridin-2-il}benzoico; ácido 4-{6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il}benzoico; ácido 4-{4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6oxo-1,6-dihidropiridin-2-il}benzoico; ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}benzoico; ácido 4-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}benzoico; ácido 4-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-4-il}benzoico; ácido (5-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-4-il}-2-metoxifenil)acético; ácido 3-{6-(dimetilamino)-4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]piridin-2-il}benzoico; ácido 4-{6-(dimetilamino)-4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]piridin-2-il}benzoico; ácido 4-{6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il}benzoico; ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-4-il}benzoico; ácido 3-{6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidin-4-il}benzoico; ácido 4-{6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-4-il}benzoico; ácido 4-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-4-il}benzoico; ácido 3-{6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-4-il}benzoico; ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrolol[2,3-c]piridin-4-il}benzoico; ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-6-il}benzoico; ácido 4-{5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il}benzoico; ácido 3-{5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-(metilamino)piridin-3-il}benzoico; ácido 4-{5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-(metilamino)piridin-3-il}benzoico; ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-bencimidazol-4-il}benzoico; ácido 4-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-bencimidazol-5-il}benzoico; ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-bencimidazol-5-il}benzoico; ácido 3-(6-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il}benzoico; ácido 4-(6-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il}benzoico; ácido 1-isopropil-1'-{[3'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]carbonil}-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona; y 1-*terc*-butil-1'-{[3'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il]carbonil}-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización más de la presente invención es el compuesto de la realización inmediatamente anterior seleccionado de ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-bencimidazol-4-il}benzoico; ácido 4-{6-(dimetilamino)-4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]piridin-2-il}benzoico; ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-4-il}benzoico; ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-4-il}benzoico; ácido 4-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-bencimidazol-5-il}benzoico; ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-bencimidazol-5-il}benzoico; ácido 3-(6-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il}benzoico; y ácido 4-(6-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il}benzoico; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Otro aspecto más de la presente divulgación es un procedimiento para tratar una enfermedad, afección o trastorno mediados por la inhibición de la enzima o enzimas acetil-CoA carboxilasas en un mamífero que incluye la etapa de administrar a un mamífero, preferentemente un ser humano, que necesita dicho tratamiento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo.

Las enfermedades, trastornos o afecciones mediados por los inhibidores de las acetil-CoA carboxilasas incluyen la diabetes de tipo II y las enfermedades relacionadas con la diabetes, tales como la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), la resistencia a la insulina hepática, la hiperglucemia, el síndrome metabólico, la tolerancia alterada a la

glucosa, la neuropatía diabética, la nefropatía diabética, la retinopatía diabética, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión, la hiperinsulinemia y el síndrome de resistencia a la insulina. Las enfermedades, trastornos o afecciones preferidos incluyen la diabetes de tipo II, la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), la resistencia a la insulina hepática, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa, la obesidad y el síndrome de resistencia a la insulina.
 5 Son más preferidas la diabetes de tipo II, la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), la resistencia a la insulina hepática, la hiperglucemia y la obesidad. La más preferida es la diabetes de tipo II.

Se prefiere un procedimiento para el tratamiento (por ejemplo, el retraso de la progresión o la aparición) de la diabetes de tipo 2 y de trastornos relacionados con la diabetes en animales que comprende la etapa de administrar a un animal que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición del mismo.
 10

Se prefiere adicionalmente un procedimiento para tratar la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad en animales que comprende la etapa de administrar a un animal que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición del mismo.

15 Se prefiere adicionalmente aún más un procedimiento para tratar la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) o la resistencia a la insulina hepática en animales que comprende la etapa de administrar a un animal que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición del mismo.

Los compuestos de la presente invención puede administrarse en combinación con otros agentes farmacéuticos (en particular, agentes antiobesidad y antidiabéticos que se describen en el presente documento a continuación). La terapia de combinación puede administrarse en forma de (a) una sola composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un agente farmacéutico adicional descrito en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables; o (b) dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden (i) una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables 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 aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente y en cualquier orden.
 20
 25

30 **Breve descripción de los dibujos**

La FIGURA 1 proporciona una secuencia de ACC1 recombinante humana (SEQ. ID NO. 1) que puede emplearse en el ensayo Transcreener *in vitro*.
 La FIGURA 2 proporciona una secuencia de ACC2 recombinante humana (SEQ. ID NO. 2) que puede emplearse en el ensayo Transcreener *in vitro*.

35 **Descripción detallada de la invención**

Definiciones

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que: (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno en particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular descritos en el presente documento.
 40

El término "animal" se refiere a seres humanos (hombres o mujeres), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales fuente de alimentos, animales de zoológico, animales marinos, aves y otras especies animales similares. "Animales comestibles" se refiere a animales fuente de alimentos tales como vacas, cerdos, ovejas y aves de corral.
 45

La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se trate con la misma.

Los términos "tratar", "trata" o "tratamiento" abarcan el tratamiento tanto preventivo, es decir, profiláctico, como paliativo.
 50

Los términos "modulado" o "modular" o "modula" o "modulan", como se usan en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refieren a la inhibición de la enzima o enzimas acetil-CoA carboxilasas (ACC) con compuestos de la presente invención.

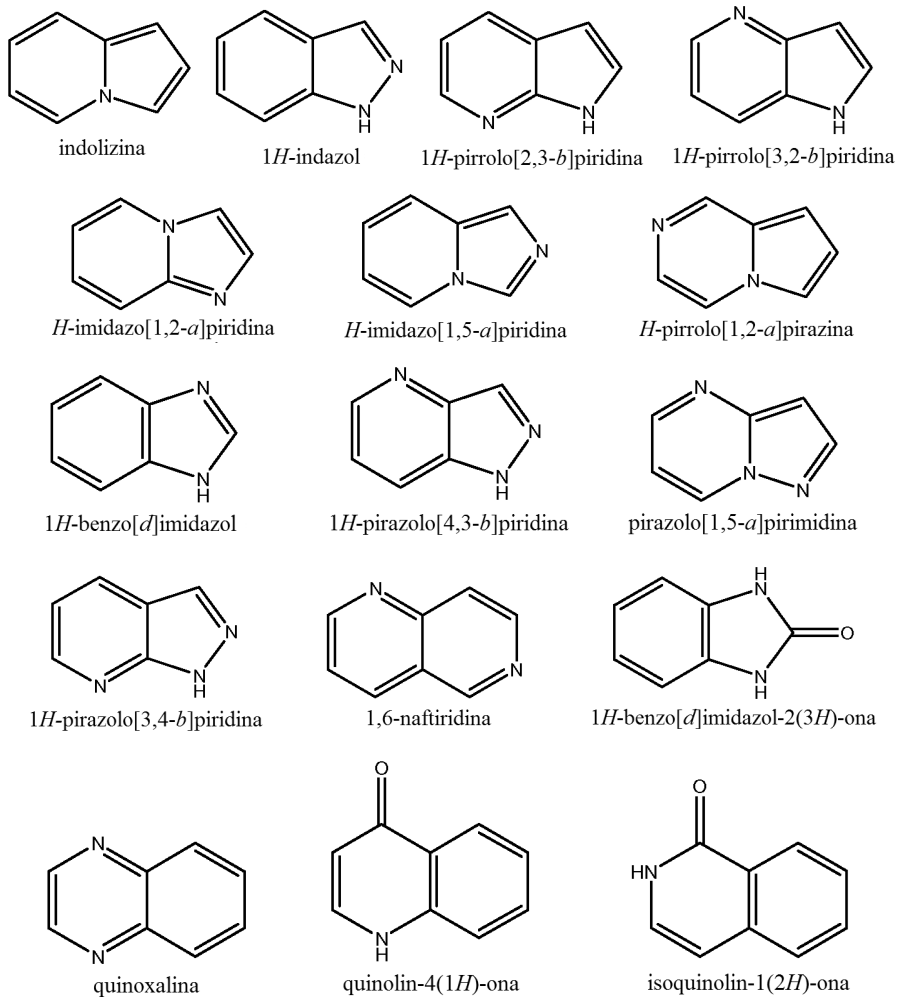
Los términos "mediado" o "mediar" o "media" o "median", como se usan en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refieren al (i) tratamiento o la prevención de la enfermedad, afección o trastorno en particular, (ii) la atenuación, la mejora o la eliminación de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular o (iii) la prevención o el retraso de la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular descritos en la presente memoria, mediante la inhibición de la enzima o enzimas acetil-CoA carboxilasas (ACC).

La expresión "compuestos de la presente invención" (a menos que se identifiquen específicamente de otro modo) se refiere a compuestos de Fórmula (I) y a cualesquier sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, así como, a todos los estereoisómeros (incluyendo los diastereómeros y los enantiómeros), tautómeros, isómeros conformacionales y compuestos marcados isotópicamente. Los hidratos y solvatos de los compuestos de la presente invención se consideran composiciones de la presente invención, en las que el compuesto está en asociación con agua o disolvente, respectivamente.

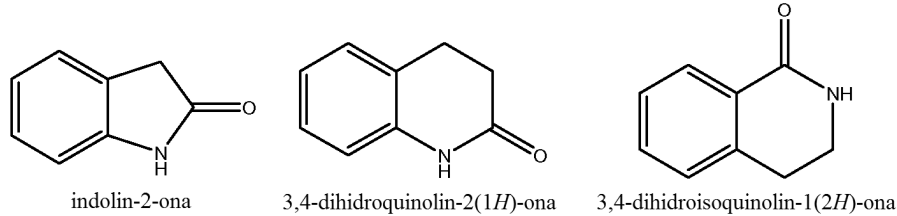
Las expresiones "alquilo (C₁-C₆)" y "alquilo (C₁-C₃)" son grupos alquilo del número especificado de carbonos, de uno a seis o de uno a tres carbonos, respectivamente, que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, la expresión "alquilo (C₁-C₃)" tiene de uno a tres carbonos y consiste en metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

La expresión "cicloalquilo (C₃-C₇)" significa un grupo cicloalquilo con tres a siete átomos de carbono y consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término "halo" significa fluoro, cloro, bromo o yodo. La expresión "arilo (C₆-C₁₀)" significa un grupo carbocíclico aromático que consiste en seis a diez átomos de carbono, tales como fenilo o naftilo.

La expresión "heteroarilo de 5 a 12 miembros" significa un grupo aromático de cinco a doce miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento el punto de unión del grupo "heteroarilo de 5 a 12 miembros" está en un átomo de carbono de ese grupo. El grupo "heteroarilo de 5 a 12 miembros" puede ser ya sea monocíclico o bicíclico. Las realizaciones preferidas de heteroarilos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo y pirimidinilo. Las realizaciones preferidas de heteroarilos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, radicales de los siguientes sistemas de anillos:



La expresión "arilo heterocíclico condensado de 8 a 12 miembros" significa un sistema de anillos de 8 a 12 miembros en el que un anillo heterocíclico no aromático está condensado con un anillo de arilo. Como se usa en el presente documento el punto de unión del "arilo heterocíclico condensado de 8 a 12 miembros" está en un átomo de carbono de ese grupo. Una realización preferida incluye radicales de sistemas de anillos tales como:



Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse mediante vías sintéticas que incluyen procedimientos análogos a aquellos bien conocidos en las técnicas químicas, en particular a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida están en general disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, se preparan mediante los procedimientos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.) o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea [Beilstein](#))).

10

Con fines ilustrativos, los esquemas de reacción que se representan a continuación proporcionan vías potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Los expertos en la materia apreciarán que pueden usarse otras vías sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan materiales y reactivos de partida específicos en los Esquemas y se analizan a continuación, pueden ser fácilmente sustituidos por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos que se describen a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de la presente divulgación usando la química convencional bien conocida por los expertos en la materia.

15

20

En la preparación de compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección del grupo funcional distante (por ejemplo, una amina primaria o secundaria) de los intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza del grupo funcional distante y de las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-gP) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, *t*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De forma similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados (O-gP) incluyen, por ejemplo, alilo, acetilo, sililo, bencilo, parametoxibencilo, tritilo y similares. La necesidad de dicha protección se determina fácilmente por un experto en la materia. 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.

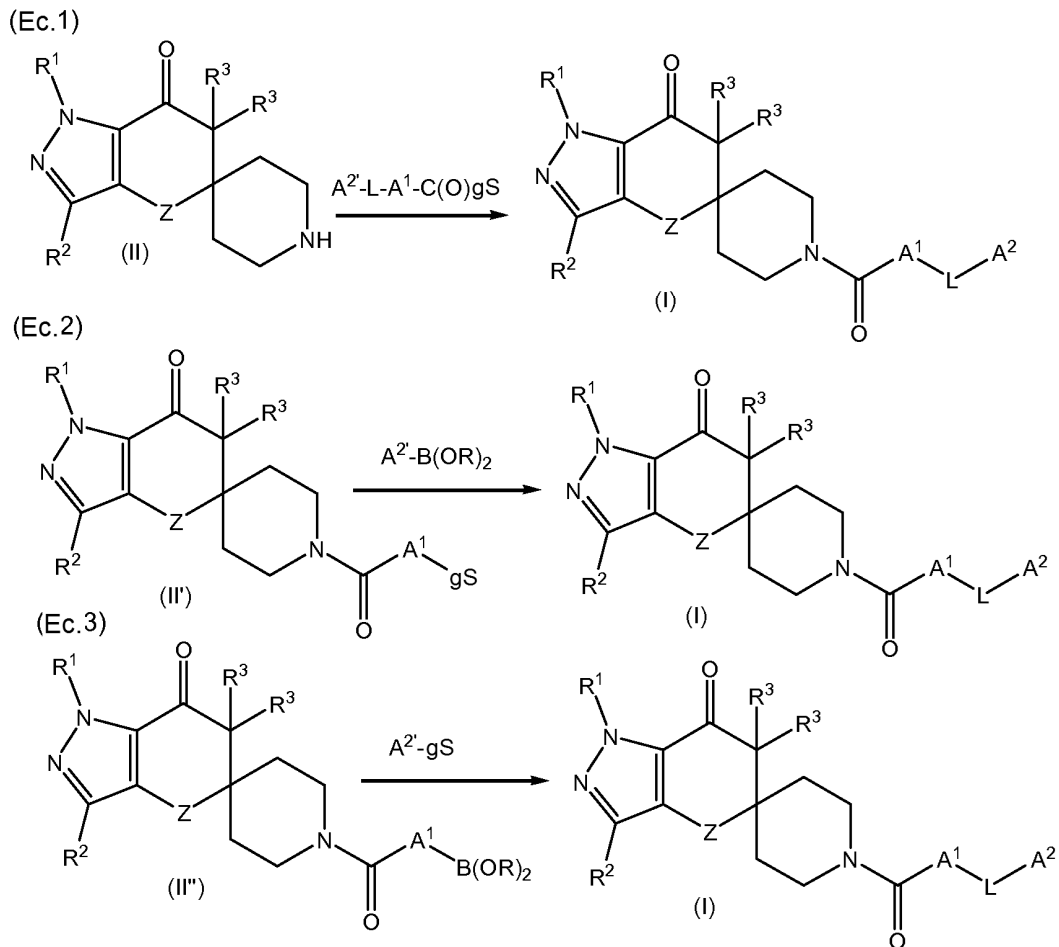
25

30

Los siguientes esquemas de reacción, del Esquema de Reacción I al Esquema de Reacción proporcionan procedimientos representativos que se usan para preparar compuestos de fórmula (I). Ha de entenderse que estos esquemas de reacción han de interpretarse de una manera no limitante y que pueden usarse variaciones razonables de los procedimientos representados para preparar compuestos de fórmula (I).

35

Esquema de reacción I



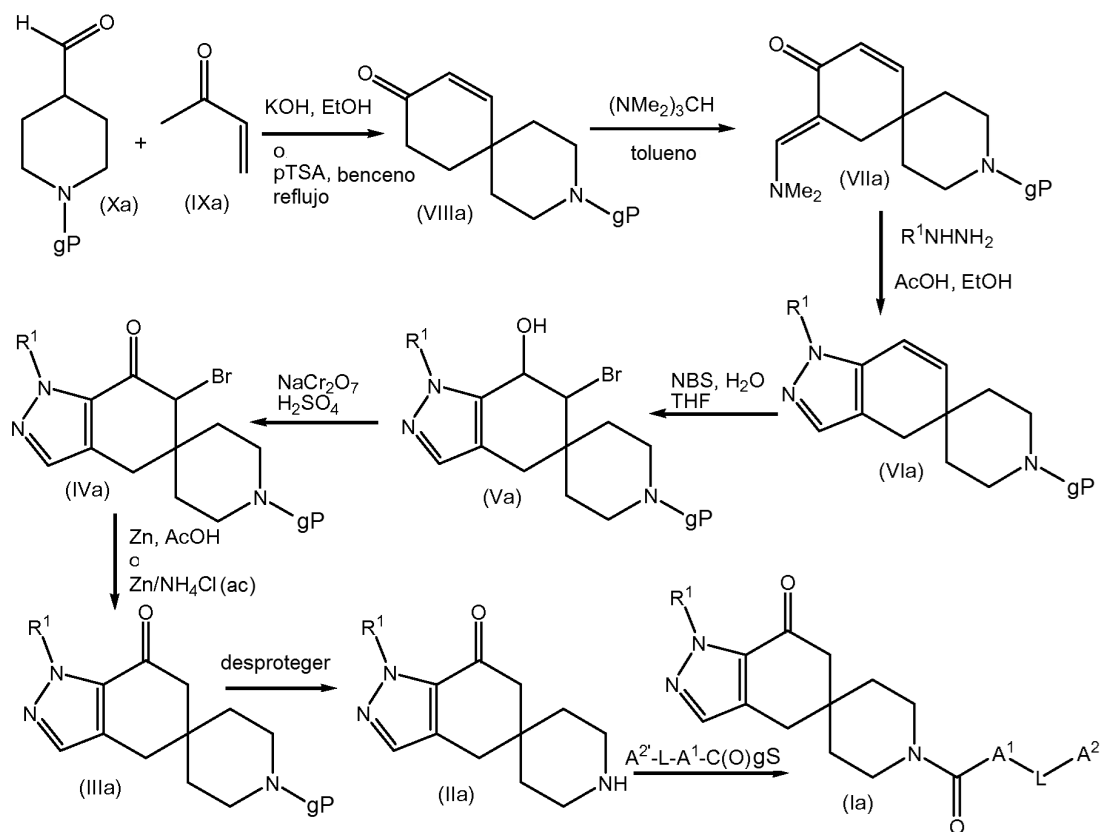
El Esquema de Reacción I proporciona tres vías de síntesis a partir de intermedios penúltimos a compuestos de fórmula (I). En la Ecuación 1, el compuesto de Fórmula (II) se hace reaccionar con $A^2-L-A^1-C(O)gS$, en la que gS es un grupo saliente apropiado tal como hidroxilo o haluro, para proporcionar el compuesto de Fórmula (I). Por ejemplo, el compuesto (I) puede formarse usando una reacción de acoplamiento de péptidos convencional con el ácido carboxílico deseado ($A^2-L-A^1-CO_2H$, en la que A^2 representa ya sea el propio A^2 o una versión protegida de A^2 que puede desprotegerse para proporcionar A^2). Por ejemplo, el intermedio de espiropiperidina (II) y ácido carboxílico ($A^2-L-A^1-CO_2H$) pueden acoplarse mediante la formación de un éster de ácido carboxílico activado, tal como poniendo en contacto el ácido carboxílico ($A^2-L-A^1-CO_2H$) con un reactivo de acoplamiento de péptidos, tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC-HCl), 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), trietilamina o N-metilmorfolina (NMM), en un disolvente adecuado tal como THF y/o DMF o diclorometano y después poniendo en contacto el éster de ácido carboxílico activado con el derivado de espiropiperidina (IIa) para formar un compuesto de Fórmula (I). La reacción puede realizarse normalmente a 0 °C a 90 °C durante un periodo de 1 a 24 horas.

Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I) pueden formarse convirtiendo primero el ácido carboxílico ($A^2-L-A^1-CO_2H$) en un cloruro de ácido (A^2-L-A^1-COCl), tal como mediante reacción con cloruro de tionilo y después haciendo reaccionar el cloruro de ácido con el derivado de espiropiperidina (IIa) en presencia de una base apropiada tal como trietilamina en un disolvente apropiado tal como diclorometano, para formar un compuesto de Fórmula (I). Otro procedimiento alternativo más implica el tratamiento del ácido carboxílico ($A^2-L-A^1-CO_2H$) 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 le añade una solución del derivado de espiropiperidina (IIa) y base, tal como N-metilmorfolina, en un disolvente adecuado, tal como THF y/o DMF que proporciona el compuesto de fórmula (I).

Las reacciones segunda y tercera representadas en el Esquema de reacción I representan la preparación del compuesto de Fórmula (I) usando una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki. Las reacciones de acoplamiento de tipo Suzuki pueden realizarse de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia tales como

los descritos en Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483. En la Ecuación 2 del Esquema I, el compuesto de Fórmula (II') en el que gS representa un grupo saliente apropiado tal como triflato, cloro, bromo o yodo, se hace reaccionar con un boronato apropiadamente sustituido, A²-B(OR)₂. La reacción se realiza normalmente en presencia de un catalizador de paladio y una base en un disolvente apropiado. El boronato puede estar ya sea en forma de ácido borónico o éster borónico. En la Ecuación 3 del Esquema I el compuesto de boronato de Fórmula (II'') se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido A²-Lg en el que gS representa un grupo saliente apropiado tal como triflato, cloro, bromo o yodo. Ha de apreciarse que estas reacciones pueden realizarse cuando los restos A¹ y A² en los compuestos de fórmulas (II') y (II'') pueden contener un grupo ácido carboxílico protegido, que posteriormente puede desprotegerse para proporcionar un grupo ácido en el compuesto de fórmula (I).

Esquema de reacción IA



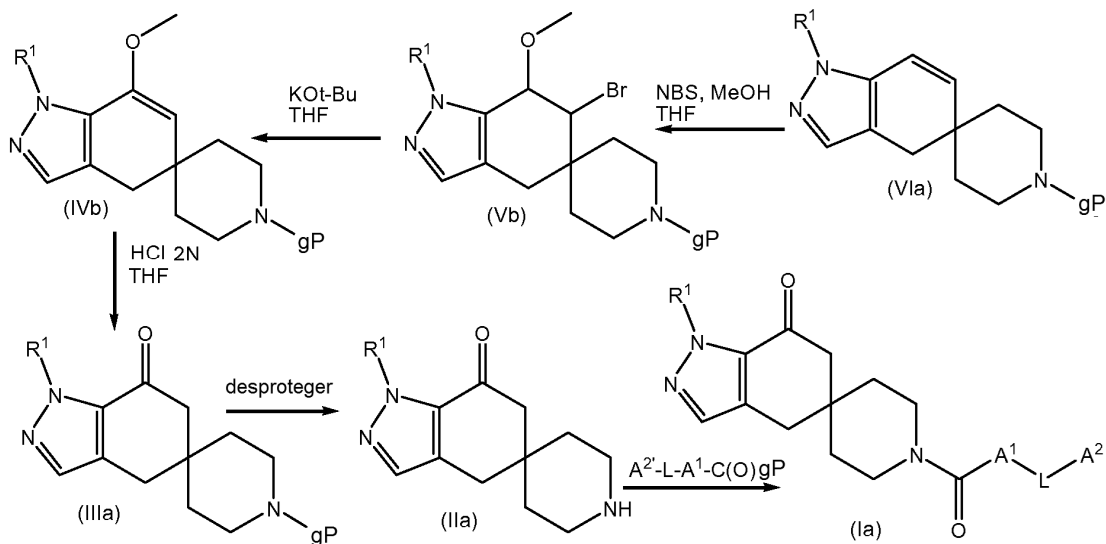
El Esquema de Reacción IA esboza los procedimientos generales que se podrían usar para proporcionar compuestos de la presente invención que tengan la Fórmula (I), que son compuestos de Fórmula (I) en la que R² y cada R³ son cada uno hidrógeno y Z es CH₂. El derivado de espiropiperidina protegida (VIIIa) puede formarse mediante el tratamiento del aldehído de piperidina apropiadamente protegido (Xa) con metilvinil cetona (IXa). El grupo gP representa un grupo protector de amina adecuado y es preferentemente *N-terc*-butoxicarbonilo (BOC) o carbobenciloxi (Cbz). Esta reacción puede realizarse en presencia de hidróxido de potasio etanólico de acuerdo con un procedimiento análogo al descrito por Roy, S. y col., *Chem. Eur. J.* 2006, 12, 3777-3788 en 3786. Como alternativa, la reacción puede realizarse en presencia de ácido para-toluenosulfónico (pTSA) en benceno a reflujo para proporcionar el producto deseado (VIIIa). Después, el derivado de espiropiperidina (VIIIa) puede hacerse reaccionar con *tris*-(N,N-dimetilamino)metano en tolueno a reflujo para proporcionar el derivado de espiropiperidina funcionalizado con enamina (VIIa). Después, el compuesto (VIIa) se hace reaccionar con un derivado de hidrazina apropiado R¹NHNH₂ en presencia de ácido acético en etanol a reflujo para proporcionar el compuesto ciclado deseado de fórmula (VIa) (véase Murali Dhar, T.G. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 5019-5024 en 5020. Después, el compuesto de fórmula (VIa), puede tratarse con N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de agua en THF para proporcionar el correspondiente bromo hidroxilo derivado de fórmula (Va). Después, el bromo hidroxilo derivado (Va) se oxida con reactivo de Jones en un procedimiento análogo al proporcionado en Wolinsky, J. y col., *J. Org. Chem.* 1978, 43(5), 875-881 en 876, 879 para proporcionar el α-bromo ceto derivado de fórmula (IVa). Después, el compuesto de fórmula (IVa) puede desbromarse usando procedimientos convencionales tales como el tratamiento con cinc y ácido acético o, como alternativa, cinc en presencia de cloruro de amonio acuoso para proporcionar el compuesto de fórmula (IIIa).

Después, el compuesto de fórmula (IIIa) puede desprotegerse para proporcionar el derivado de espiropiperidina libre de fórmula (IIa) usando procedimientos convencionales que dependen de qué grupo protector gP se ha empleado. Por ejemplo, cuando gP representa *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), pueden usarse condiciones de desprotección convencionales de ácido fuerte tal como ácido clorhídrico 4 N en dioxano o ácido trifluoroacético en un disolvente apropiado tal como diclorometano para eliminar el grupo BOC. Cuando gP representa carbobenciloxi (Cbz), puede emplearse hidrogenación sobre paladio sobre carbono en etanol o tratamiento con formiato de amonio en presencia de paladio sobre carbono en etanol para realizar la desprotección.

Después, el derivado de espiropiperidina de Fórmula (IIa) puede acilarse mediante el empleo de procedimientos convencionales para proporcionar el compuesto de Fórmula (Ia). Después, por ejemplo, el compuesto (Ia) puede formarse usando una reacción de acoplamiento de péptidos convencional con el ácido carboxílico deseado (A^2 -L- A^1 -CO₂H), en la que A^2 representa o bien el propio A^2 o una versión protegida de A^2 que puede desprotegerse para proporcionar A^2 . Por ejemplo, el intermedio de espiropiperidina (IIa) y el ácido carboxílico (A^2 -L- A^1 -CO₂H) pueden acoplarse mediante la formación de un éster de ácido carboxílico activado, tal como poniendo en contacto el ácido carboxílico (A^2 -L- A^1 -CO₂H) con un reactivo de acoplamiento de péptidos, tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC-HCl), 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), trietilamina o la N-metilmorfolina (NMM), en un disolvente adecuado tal como THF y/o DMF o diclorometano y después poniendo en contacto el éster de ácido carboxílico activado con el derivado de espiropiperidina (IIa) para formar un compuesto de Fórmula (Ia).

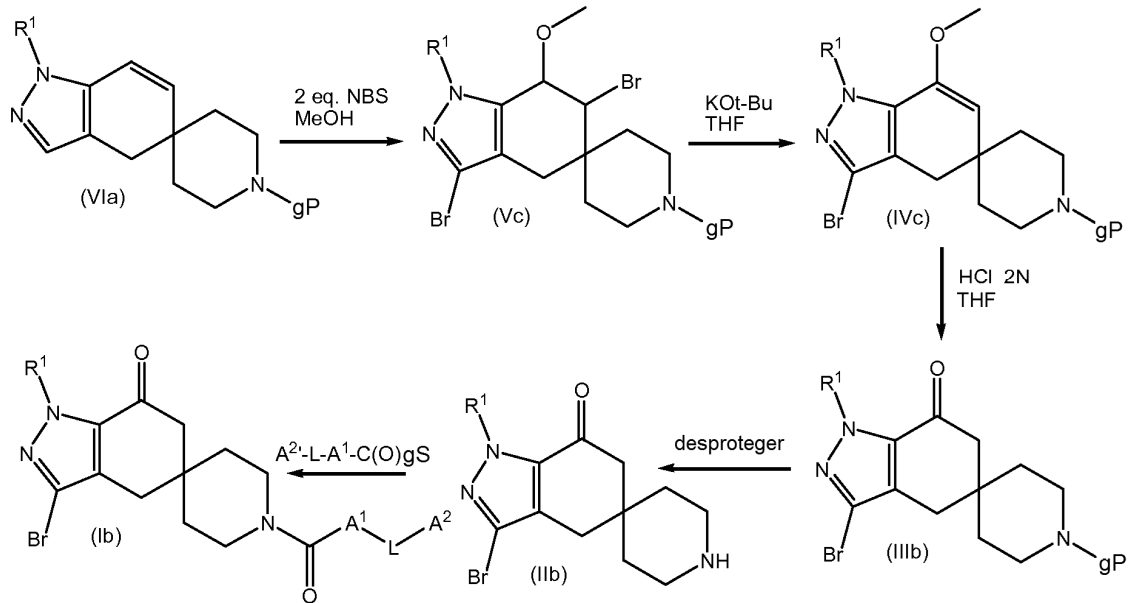
Como alternativa, pueden formarse compuestos de Fórmula (Ia) convirtiendo primero el ácido carboxílico (A^2 -L- A^1 -CO₂H) en un cloruro de ácido (A^2 -L- A^1 -COCl), tal como mediante reacción con cloruro de tionilo y después haciendo reaccionar el cloruro de ácido con el derivado de espiropiperidina (IIa) en presencia de una base apropiada tal como trietilamina en un disolvente apropiado tal como diclorometano para formar un compuesto de Fórmula (Ia). Otro procedimiento alternativo más supone el tratamiento del ácido carboxílico (A^2 -L- A^1 -CO₂H) 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 le añade una solución del derivado de espiropiperidina (IIa) y base, tal como N-metilmorfolina, en un disolvente adecuado, tal como THF y/o DMF que proporciona el compuesto de fórmula (Ia).

Esquema de reacción II



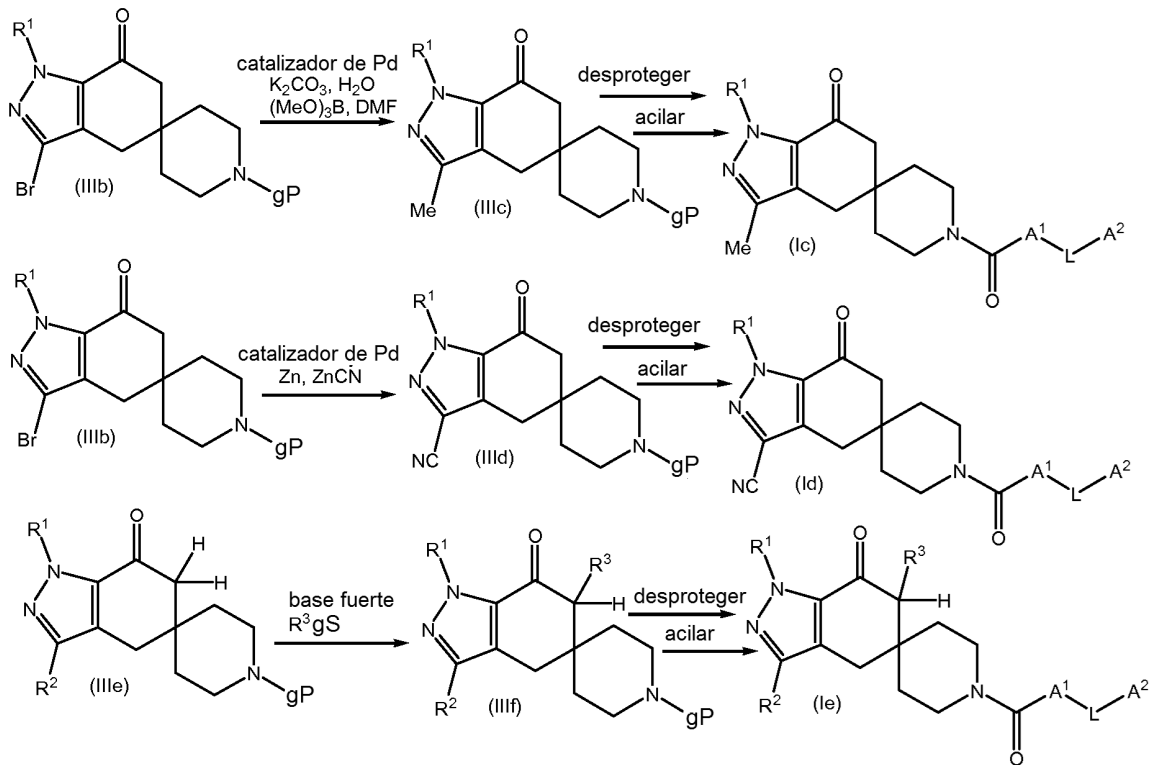
El Esquema de Reacción II proporciona una síntesis alternativa de compuestos de fórmula (Ia) partiendo del intermedio de fórmula (VIa). El compuesto de fórmula (VIa) se trata con N-bromosuccinimida (NBS) en presencia de metanol en THF (Nishimura, T. y col. *Org. Lett.* 2008, 10(18), 4057-4060 en 4059) para proporcionar el derivado de metoxi bromo espiropiperidina de fórmula (Vb). La eliminación inducida por base del compuesto (Vb) mediante el tratamiento con una base fuerte tal como *tert*-butoxido de potasio en THF proporciona el compuesto de fórmula (IVb) que después se trata con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico 2 N en THF para proporcionar el compuesto de fórmula (IIIa). Después, el compuesto (IIIa) puede desprotegerse y acilarse como se ha descrito previamente en el Esquema de Reacción I para proporcionar compuestos de fórmula (Ia).

Esquema de reacción III



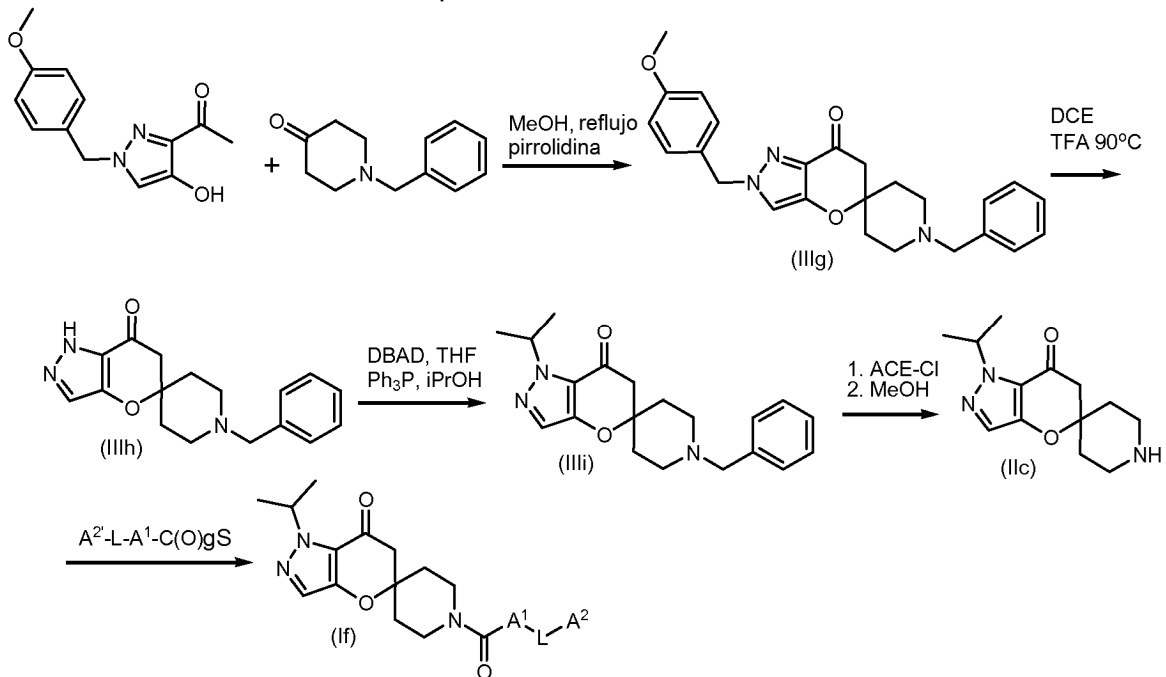
El Esquema de Reacción III proporciona una síntesis de compuestos de fórmula (Ib) que son compuestos de fórmula (I) en los que R^2 es bromo y cada R^3 es hidrógeno. El compuesto de fórmula (VIa) se hace reaccionar con aproximadamente dos equivalentes de N-bromosuccinimida en presencia de metanol para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

Esquema de reacción IV



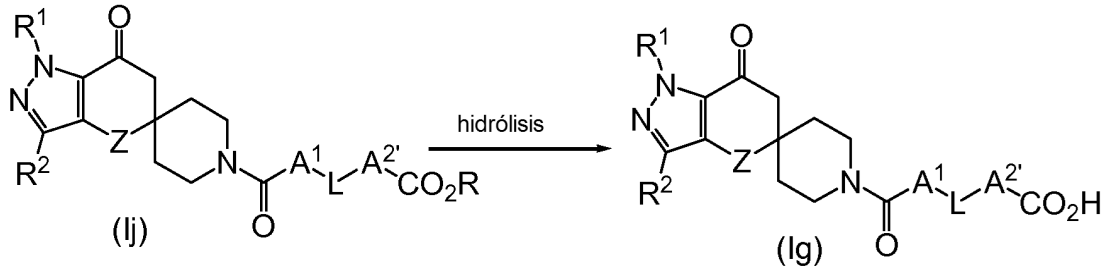
El Esquema de Reacción IV representa la preparación de otros compuestos determinados dentro de la fórmula (I) a partir de algunos de los intermedios representados anteriormente. La primera reacción del Esquema IV muestra la introducción de un grupo metilo en la posición R² haciendo reaccionar el derivado de bromo espiropiperidina de fórmula (IIIb) con trimetoxiborato en presencia de un catalizador de paladio apropiado, tal como tetraquis trifenilfosfina paladio en presencia de carbonato de potasio y agua para proporcionar (IIIc). Pueden introducirse otros grupos alquilo en la posición R² de una manera análoga. Después, el compuesto de fórmula (IIIc) puede desprotegerse y acilarse como se ha descrito previamente. La segunda reacción del Esquema IV representa la introducción de un grupo ciano en la posición R². El compuesto de bromo espiropiperidina (IIIb) se hace reaccionar con cianuro de cinc en presencia de zinc y un catalizador de paladio apropiado para proporcionar (IIId) que después puede desprotegerse y acilarse para proporcionar un compuesto de fórmula (Id). La tercera reacción del Esquema IV representa la introducción de un grupo apropiado en la posición R³ del compuesto (IIIe). El compuesto (IIIe) se desprotona con una base fuerte, tal como hexametildisilazida de litio (LHMDS) en condiciones anhidras apropiadas en un disolvente apropiado, preferentemente a baja temperatura. El enolato formado de este modo después se hace reaccionar con un electrófilo apropiado R³gS en el que gS representa un grupo saliente apropiado (tal como un haluro cuando R³gS es un haluro de alquilo) para proporcionar (IIIf) en la que R³ es un grupo apropiado tal como un grupo alquilo. Después, la desprotonación de (IIIf) y la reacción con otro R³gS pueden realizarse de nuevo si se desea para preparar un compuesto de di-R³ (III'f) en el que los grupos R³ pueden ser iguales o diferentes. Después, el compuesto de fórmula (III'f) puede desprotegerse y acilarse como se ha descrito previamente para proporcionar el compuesto de fórmula (Ie).

Esquema de reacción VI



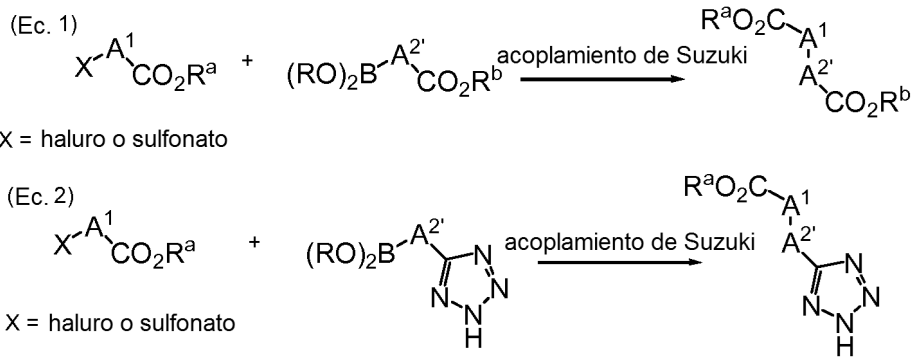
El Esquema de Reacción VI proporciona la síntesis de compuestos dentro de la Fórmula (I) en la que R¹ es isopropilo, R² es hidrógeno, cada R³ es hidrógeno y Z es oxígeno. Se hace reaccionar 1-(1-(bencil4-metoxi)-4-hidroxi-1H-pirazol-3-il)etanona con 1-bencil piperidin-4-ona en metanol a reflujo en presencia de pirrolidina para proporcionar el espiro-compuesto diprotegido (IIIg). Después, el grupo para-metoxibencilo de (IIIg) se elimina, tras el tratamiento con ácido trifluoroacético en dicloroetano a una temperatura elevada, tal como 90 °C, para proporcionar el derivado de N-1(H)pirazol protegido con bencilo (IIIh). Después, este compuesto derivado de N-1(H)pirazol protegido con bencilo se somete a condiciones de acoplamiento de Mitsunobu usando isopropanol en presencia de Di-t-butilazodicarboxilato (DBAD) y trifenilfosfina en tetrahidrofuran para proporcionar el compuesto de N-1-isopropilo protegido con bencilo (IIIi) correspondiente. Después, el compuesto de N-1-isopropilo protegido con bencilo puede desbencilarse tras el tratamiento con cloroformiato de α-cloroetilo (ACE-Cl) y metanol para proporcionar el derivado de espiropiperidina libre (IIc) correspondiente. Después, el derivado de espiropiperidina libre (IIc) puede acilarse como se ha descrito previamente para proporcionar los compuestos de Fórmula (If).

Esquema de reacción VII



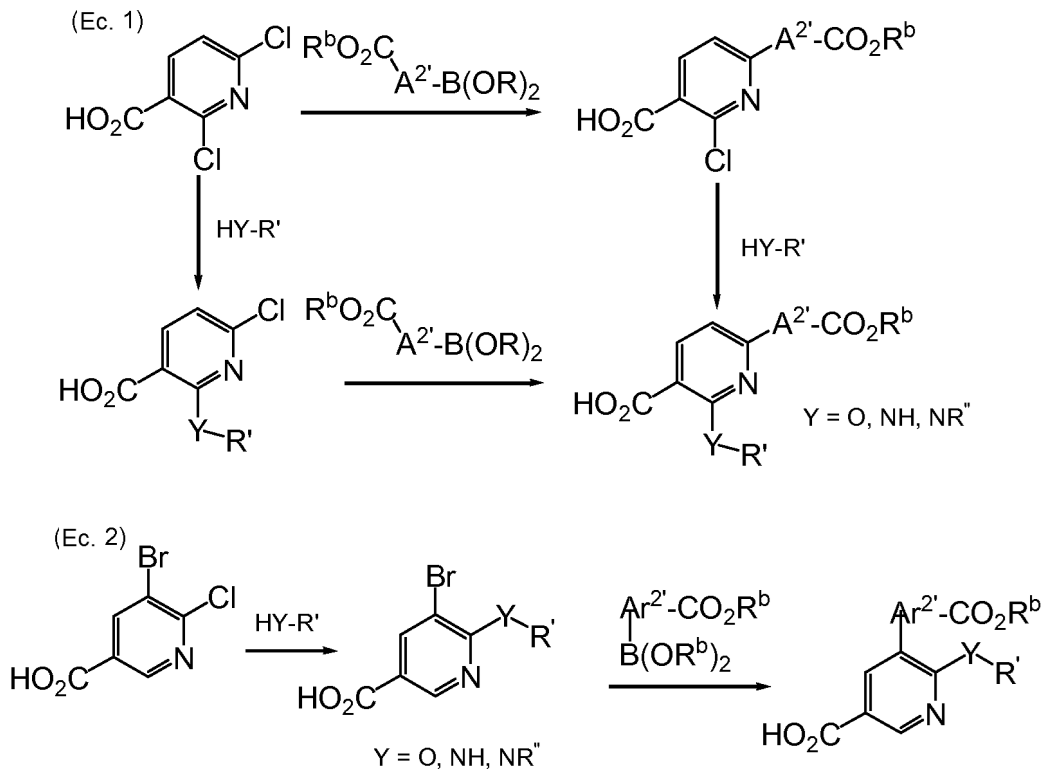
5 El Esquema de Reacción VII representa la hidrólisis de un intermedio ácido protegido de Fórmula (Ij) para proporcionar el compuesto de Fórmula (Ig) que lleva ácido. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (Ij) en el que R representa un grupo protector ácido apropiado tal como *t*-butilo o para-metoxibencilo puede tratarse con un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente apropiado tal como diclorometano para proporcionar el compuesto de Fórmula (Ig). En este Esquema de Reacción el grupo ácido se muestra anexionado a A² y el ácido tomado junto con A² representan el grupo A² en el compuesto de Fórmula (I). Ha de apreciarse que el grupo ácido también puede ser parte de A¹ de una manera similar.

Esquema de reacción VIII



10 El Esquema de Reacción VIII proporciona procedimientos útiles para la preparación de ciertos intermedios útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I). La Ecuación 1 del Esquema de Reacción VIII proporciona un acoplamiento de tipo Suzuki entre un derivado de ácido apropiado X-A¹-CO₂R^a con un boronato apropiado (RO)₂BA²-CO₂R^b en la que R^a y R^b están protegidos diferencialmente o uno de R^a y R^b es hidrógeno, X es un haluro o sulfonato tal como triflato y R es hidrógeno o un alquilo tal como metilo. La Ecuación 2 del Esquema de Reacción VIII proporciona otro acoplamiento de tipo Suzuki entre X-A¹-CO₂R^a con un boronato apropiado (RO)₂B-A²-tetrazolilo. El acoplamiento de tipo Suzuki puede realizarse como se ha descrito previamente en el Esquema de Reacción I. Después, el compuesto intermedio final de la Ecuación 1 y 2 en el que R^a es hidrógeno puede usarse en reacciones de tipo acilación con un compuesto de Fórmula (II) como se ha descrito en la Ecuación 1 del Esquema de Reacción I.

Esquema de reacción IX



El Esquema de Reacción IX proporciona otro procedimiento útil para la preparación de ciertos intermedios útiles para preparar compuestos de Fórmula (I). La Ecuación 1 del Esquema de Reacción IX representa la reacción del ácido 2,6-dicloronicotínico con un boronato apropiadamente sustituido (donde R es hidrógeno o alquilo tal como metilo y R^b es normalmente un grupo protector de ácido tal como *t*-butilo) en condiciones de acoplamiento de tipo Suzuki para proporcionar el ácido nicotínico 2-cloro-6-sustituido. Después, el ácido nicotínico 2-cloro-6-sustituido puede hacerse reaccionar con un nucleófilo HY-R' apropiado (en el que R' es normalmente alquilo opcionalmente sustituido con halo, R'' es normalmente alquilo tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo) para proporcionar el derivado de ácido nicotínico disustituido. Como alternativa, la reacción puede realizarse haciéndolo reaccionar primero con el nucleófilo HY-R' seguido del acoplamiento de tipo Suzuki con el boronato como se ha descrito anteriormente. Después, el derivado de ácido nicotínico disustituido puede emplearse en reacciones de acilación con compuestos de Fórmula (II) seguidas de desprotección en caso necesario como se ha descrito en el Esquema de Reacción I para proporcionar compuestos de Fórmula (I) en la que A¹ es el resto de piridina sustituida según se muestra. La ecuación 2 del Esquema de Reacción IX representa la reacción de ácido 5-bromo-6-cloronicotínico con un nucleófilo HY-R' apropiado para proporcionar el derivado de ácido nicotínico 5-bromo-6-sustituido que después se hace reaccionar con un boronato apropiado en condiciones de acoplamiento de tipo Suzuki para proporcionar el derivado de ácido nicotínico 5,6-disustituido. Después, el derivado de ácido nicotínico 5,6-disustituido puede emplearse en reacciones de acilación con compuestos de Fórmula (II) seguidas de desprotección en caso necesario como se ha descrito anteriormente en el Esquema de Reacción I para proporcionar compuestos de Fórmula (I) en la que A¹ es el resto de piridina sustituida según se muestra.

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse y usarse en sí 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. Se entenderá por los profesionales que todas dichas sales están 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 sales inorgánicas y orgánicas farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto. Estas sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y la purificación finales de un compuesto o haciendo reaccionar por separado el compuesto del mismo, con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de este modo. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, las sales de hidrobromuro, clorhidrato, hidroyoduro, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, bencenosulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, nafilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. Éstas también pueden incluir cationes a base de los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes de amonio no tóxico, amonio

cuaternario y amina incluyendo, pero no limitados a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, etilamonio y similares. Para ejemplos adicionales véase, por ejemplo, Berge, y col., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

5 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en más de una forma cristalina. Los polimorfos de los compuestos de Fórmula (I) y las sales de los mismos (incluidos los solvatos e hidratos) forman parte de la presente invención y pueden prepararse mediante la cristalización de un compuesto de la presente invención en diferentes condiciones. Por ejemplo, usando diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para la recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; diversos modos de enfriamiento, que van desde el enfriamiento muy rápido al muy lento durante la cristalización. También pueden obtenerse polimorfos calentando o fundiendo un compuesto de la presente invención seguido de un enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos puede determinarse mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) de sonda sólida, espectroscopía de infrarrojos (IR), calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X de polvo u otras técnicas de este tipo.

15 La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los descritos por la Fórmula (1), salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferentes de la masa atómica o el número másico que se encuentran habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse 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 , ^{125}I , ^{129}I y ^{18}F respectivamente. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Se prefieren en particular los isótopos de tritio (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C), por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse en general realizando los procedimientos que se describen en los Esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

30 Los compuestos de la presente invención pueden contener centros estereogénicos. Estos compuestos pueden existir como mezclas de enantiómeros o como enantiómeros puros. Cuando un compuesto incluye un centro estereogénico, los compuestos pueden resolverse en los enantiómeros puros mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo mediante formación de sales diastereoisoméricas que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización; formación de derivados estereoisoméricos o complejos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía de gas-líquido o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico para el enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o cromatografía de gas-líquido o líquida en un entorno 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 anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Como alternativa, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse mediante el uso de un material de partida ópticamente activo, mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos o convirtiendo un estereoisómero en el otro mediante transformación asimétrica.

45 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo debida al impedimento estérico o la tensión anular, puede permitir la separación de diferentes conformeros. Los compuestos de la presente invención incluyen adicionalmente cada isómero conformacional de los compuestos de Fórmula (1) y mezclas de los mismos.

50 Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por la inhibición de la enzima o enzimas 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 aceptables. Los compuestos de la presente invención (incluyendo las composiciones y procedimientos utilizados en los mismos) también pueden usarse en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas que se describen en el presente documento.

55 Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros hidrosoluble y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente en particular utilizado dependerá de los medios y el fin para el que se aplica el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en disolventes reconocidos por los expertos en la materia como seguros (GRAS, del inglés *generally recognized as safe*) para administrarse a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos atóxicos tales como el agua y otros disolventes atóxicos que son solubles o

- miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes suspensores, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, sustancias deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayuda en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).
- Las formulaciones pueden prepararse usando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, la sustancia farmacológica a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. La velocidad de disolución de los compuestos poco hidrosolubles puede potenciarse mediante el uso de una dispersión secada por pulverización, tal como las descritas 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). El compuesto de la presente invención se formula normalmente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para proporcionar al paciente un producto elegante y fácilmente manipulable.
- 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) (incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son las utilizadas 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 de disolvente es agua. Los solvatos y/o hidratos existen preferentemente en forma cristalina. Pueden usarse otros disolventes en forma de solvatos intermedios en la preparación de solvatos más deseables, tales como metanol, metil t-butil éter, acetato de etilo, acetato de metilo, (S)-propilenglicol, (R)-propilenglicol, 1,4-butino-diol y similares.
- La composición farmacéutica (o formulación) para la aplicación pueden empaquetarse en una diversidad de formas, dependiendo del procedimiento utilizado para la administración del fármaco. Generalmente, un artículo para la distribución incluye un recipiente que tiene depositada en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la materia e incluyen materiales tales como frascos (de plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje con cierre inviolable para evitar el acceso indiscreto al contenido del paquete. Además, sobre el recipiente se ha depositado una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta puede incluir también advertencias apropiadas.
- La presente divulgación proporciona adicionalmente un procedimiento de tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por la inhibición de la enzima o enzimas acetil-CoA carboxilasas en un animal que incluye administrar a un animal que necesita 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 aceptables. El procedimiento es particularmente útil para el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos que se benefician de la inhibición de la enzima o enzimas acetil-CoA carboxilasas.
- Un aspecto de la presente divulgación es el tratamiento de la obesidad y los trastornos relacionados con la obesidad (por ejemplo, el sobrepeso, el aumento de peso o el mantenimiento del peso).
- La obesidad y el sobrepeso se definen generalmente mediante el índice de masa corporal (IMC), que se relaciona con la grasa corporal total y estima el riesgo relativo de enfermedad. El IMC se calcula mediante el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados (kg/m^2). El sobrepeso se define normalmente como un IMC de 25-29,9 kg/m^2 y la obesidad se define normalmente 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 Sociales de los EE.UU., publicación de los NIH de los EE.UU. n.º 98-4083 (1998).
- Otro aspecto de la presente divulgación es el tratamiento o el retraso de la progresión o aparición de la diabetes o de trastornos relacionados con la diabetes, incluyendo la diabetes de tipo 1 (diabetes mellitus insulino dependiente, también denominada "DM1D") y de tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente, también denominada "DM2D"), la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y las complicaciones de la diabetes (tales como la aterosclerosis, la cardiopatía coronaria, el ictus, la enfermedad vascular periférica, la nefropatía, la hipertensión, la neuropatía y la retinopatía).
- Otro aspecto más de la presente divulgación es el tratamiento de las comorbilidades de la obesidad, tales como el síndrome metabólico. El síndrome metabólico incluye enfermedades, afecciones o trastornos, tales como la

dislipidemia, la hipertensión, la resistencia a la insulina, la diabetes (por ejemplo, la diabetes de tipo 2), la arteriopatía coronaria y la insuficiencia cardíaca. Para obtener información más detallada acerca del Síndrome Metabólico, véase, por ejemplo, Zimmet, P.Z., y col., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth-Where Does the International Diabetes Federation Stand?", *Diabetes & Endocrinology*, 7(2), (2005); y Alberti, K.G. y col., "The Metabolic Syndrome - A New Worldwide Definition", *The Lancet*, 366, 1059-1062 (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 la enfermedad cardiovascular, tal como la reducción de la leptina, la proteína C-reactiva (CRP) y/o el colesterol en plasma, en comparación con un vehículo control que no contiene ningún fármaco. La administración de compuestos de la presente invención también puede proporcionar una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$) de los niveles de glucosa en suero.

Otro aspecto más de la divulgación es el tratamiento de la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) y la resistencia a la insulina hepática.

Para un ser humano adulto normal que tiene un peso corporal de aproximadamente 100 kg, normalmente es suficiente una dosificación en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal, 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. Sin embargo, puede ser necesaria cierta variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y el peso del sujeto que se trate, de la vía de administración, del compuesto en particular que se administra y similares. La determinación de intervalos de dosificación y de dosificaciones óptimas para un paciente en particular está bien dentro de la capacidad de un experto habitual en la materia que tenga el beneficio de la presente divulgación. También se observa que los compuestos de la presente invención pueden usarse en formulaciones de liberación sostenida, liberación controlada y liberación retardada, formas que también son bien conocidas para un experto habitual en la materia.

Los compuestos de la presente invención pueden también usarse junto con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades, afecciones y/o trastornos descritos en el presente documento. Por tanto, también se proporcionan procedimientos de tratamiento que incluyen la administración de compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes antiobesidad (incluyendo supresores del apetito), agentes antidiabéticos, agentes hipoglucemiantes, agentes reductores de lípidos y agentes antihipertensivos.

Los agentes antiobesidad adecuados incluyen los inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-1 (11 β -HSD de tipo 1), un inhibidor de estearoil-CoA desaturasa-1 (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistocinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoaminas (tales como sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas β_3 adrenérgicos, agonistas de dopamina (tales como bromocriptina), análogos de la hormona estimulante de melanocitos, agonistas de 5HT2c, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasas (tales como tetrahidrolipstatina, es decir, orlistat), agentes anorexígenos (tales como un agonista de bombesina), antagonistas del neuropéptido-Y (por ejemplo, antagonistas de NPY Y5), PYY₃₋₃₆ (incluyendo análogos del mismo), agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o uno de sus análogos, agonistas o antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de orexina, agonistas del péptido 1 similar al glucagón, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible de Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibidores de la proteína humana relacionada con el agutí (AGRP), antagonistas de grelina, antagonistas o agonistas inversos de la histamina 3, agonistas de la neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (por ejemplo, inhibidores de MTP selectivos del intestino, tales como dirilotapida), antagonista de opioides, antagonistas de orexina y similares.

Los agentes antiobesidad preferidos para su uso en los aspectos de combinación de la presente invención incluyen inhibidores de MTP selectivos del intestino (por ejemplo, dirilotapida, mitratapida y implitapida, R56918 (CAS N.º 403987) y CAS N.º 913541-47-6), agonistas de CCKa (por ejemplo, N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida descrita en la publicación PCT N.º WO 2005/116034 o en la publicación de los EE.UU. N.º 2005-0267100 A1), agonistas de 5HT2C (por ejemplo, lorcaserina), agonistas de MCR4 (por ejemplo, los compuestos descritos en el documento US 6.818.658), inhibidor de lipasas (por ejemplo, Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (como se usa en el presente documento "PYY₃₋₃₆" incluye análogos, tales como PYY₃₋₃₆ pegilados, por ejemplo, los descritos en la publicación de los EE.UU. 2006/0178501), antagonistas de opioides (por ejemplo, naltrexona), oleoil-estrona (CAS N.º 180003-17-2), obinepitida (TM30338), pramlintida (Symlin®), tesofensina (NS2330), leptina, liraglutida, bromocriptina, orlistat, exenatida (Byetta®), AOD-9604 (CAS N.º 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 sensata.

Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT), un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE)-10, un inhibidor de la diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) 1 o 2, una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida y tolbutamida), meglitinida, un inhibidor de la α -amilasa (por ejemplo, tendamistat, trestatina y AL-3688), un inhibidor de la α -glucósido hidrolasa (por ejemplo, acarbosa), un

inhibidor de la α -glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q y salbostatina), un agonista de PPAR γ (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona), un agonista de PPAR α/γ (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), una biguanida (por ejemplo, metformina), un
 5 agonista del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) (por ejemplo, ByettaTM, la exendina-3 y la exendina-4), un inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1 B) (por ejemplo, trodusquemina, extracto de hirtiosal y compuestos desvelados por Zhang, S., y col., *Drug Discovery Today*, 12(9/10), 373-381 (2007)), inhibidor de SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol), un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina), un secretagogo de insulina, un inhibidor de la oxidación de ácidos grasos, un antagonista
 10 de A2, un inhibidor de la cinasa aminoterminal c-jun (JNK), insulina, un insulinoimímico, un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, un agonista del receptor VPAC2 y un activador de la glucocinasa. Son agentes antidiabéticos preferidos la metformina, un agonista del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) (por ejemplo, ByettaTM) e inhibidores de la DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina).

Los ejemplos que se exponen en el presente documento a continuación son solo con fines ilustrativos. Las
 15 composiciones, procedimientos y diversos parámetros reflejados en el presente documento solo tienen por objeto ejemplificar diversos aspectos y realizaciones de la invención y no tienen por objeto limitar el ámbito de la invención reivindicada de ninguna manera.

Ejemplos

Los compuestos e intermedios que se describen a continuación se nombraron en general de acuerdo con las
 20 recomendaciones de la IUPAC (Unión Internacional para la Química Pura y Aplicada) sobre Nomenclatura de Química Orgánica y las normas de índices CAS. A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos se obtuvieron en el mercado.

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

25 Todas las purificaciones Biotage®, que se analizan en el presente documento, se realizaron usando una columna Biotage® ya sea 40M o 40S que contenía sílice KP-SIL (40-63 μ m, 60 Angstroms) (Bioatge AB; Uppsala, Suecia).

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

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

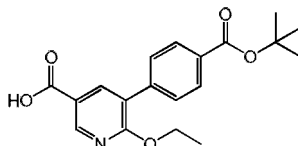
Los desplazamientos químicos de RMN de protón se proporcionan en partes por millón campo abajo de
 35 tetrametilsilano y se registraron en un espectrómetro Varian Unity de 400 o 500 MHz (megahercios) (Varian Inc.; Palo Alto, CA). Los desplazamientos químicos de RMN se proporcionan en partes por millón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

Las preparaciones que se describen a continuación se usaron en la síntesis de los compuestos ejemplificados en los
 siguientes ejemplos.

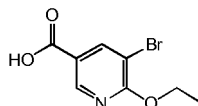
Preparación de intermedios y materiales de partida

Intermedio 1

40 Se preparó ácido 5-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)-6-etoxinicotínico, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



Etapa 1. Se preparó ácido 5-bromo-6-etoxinicotínico, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



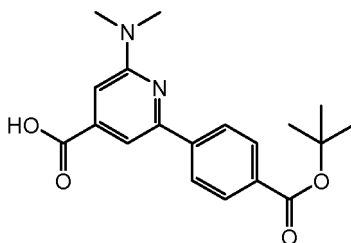
45 Una suspensión de ácido 5-bromo-6-cloronicotínico (240 mg, 1,0 $^{\circ}$ mmol) y etóxido de sodio (138 mg, 2,0 $^{\circ}$ mmol) en etanol anhidro (2 ml) se calentó en condiciones de microondas a 100 $^{\circ}$ C durante 15 min; se añadió una porción

adicional de etóxido de sodio (79 mg, 1,0°mmol) y el calentamiento se continuó durante 1 h. Después de enfriarse la mezcla de reacción se ajustó a un pH de 4 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, los sólidos resultantes recogieron y se secaron al vacío para proporcionar ácido 5-bromo-6-etoxinicotínico (140 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (t, *J* = 7,02 Hz, 3 H) 4,43 (c, *J* = 7,09 Hz, 2 H) 8,32 (d, *J* = 2,15 Hz, 1 H) 8,64 (d, *J* = 1,95 Hz, 1 H) 13,28 (s a, 1 H); *m/z* = 248,2 (M+1).

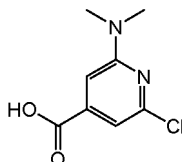
Etapa 2. El compuesto del título, mostrado anteriormente, se preparó de la siguiente manera: Una suspensión de ácido 5-bromo-6-etoxinicotínico (60 mg, 0,24°mmol), ácido 4-*terc*-butoxicarbonilfenilborónico (70 mg, 0,32°mmol), carbonato de sodio acuoso 2 N (0,37 ml, 0,73°mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (9 mg, 0,05°mmol) en *p*-dioxano (2 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. Se añadió una porción adicional de ácido 4-*terc*-butilcarboxilfenilborónico (70 mg, 0,32°mmol) y de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (9 mg, 0,05°mmol) y el calentamiento se continuó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó en agua, se ajustó el pH a ~ 5 usando ácido clorhídrico acuoso 1 N. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (100 mg), que se utilizó sin purificación adicional; *m/z* = 344,2 (M+1).

15 Intermedio 2

Se preparó ácido 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)-6-(dimetilamino)isonicotínico, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



20 Etapa 1. Se preparó ácido 2-cloro-6-(dimetilamino)isonicotínico, sal de clorhidrato, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



25 Se colocó ácido 2,6-dicloroisonicotínico (2,00 g, 10,42°mmol) en un tubo a presión y se añadió una solución de dimetilamina en tetrahidrofurano (26 ml, 2 M, 52°mmol). El vaso se selló y se calentó durante 22 horas a 80 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró a sequedad. El semisólido de color blanco resultante se recogió en 30 ml de solución de hidróxido de sodio 0,1 N. Se añadió HCl 1 N gota a gota con agitación para ajustar el pH de la solución a aprox. 3,5, punto en el que se formó un sólido de color amarillo pálido. Éste se recogió mediante filtración y se secó al vacío a 45 °C durante la noche para proporcionar sal interna de ácido 2-cloro-6-(dimetilamino)isonicotínico (916 mg, 44%). La acidificación adicional de la solución acuosa a pH 1 dio como resultado la formación de un sólido de color amarillo brillante, que también se recogió y se secó al vacío para proporcionar clorhidrato del ácido 2-cloro-6-(dimetilamino)isonicotínico (1,15 g, 46 %). *m/z*: 201 + [M+H]; 199- [M-H]. Para la sal de HCl: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,64 (s a, 1 H), 6,96 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J* = 0,8 Hz, 1 H), 3,06 (s, 6 H), 2,53 (t, *J* = 5,1 Hz, 1 H).

Para la sal interna: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,95 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 3,04 (s, 6H).

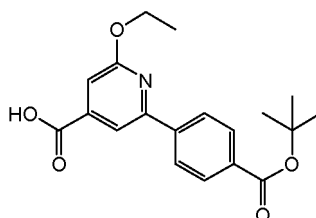
35 Etapa 2. Se preparó ácido 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)-6-(dimetilamino)isonicotínico, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.

40 Se colocaron en un matraz ácido 2-cloro-6-(dimetilamino)isonicotínico (450 mg, 2,24°mmol), ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)benceno borónico (648 mg, 2,92°mmol), 1,4-dioxano (7,5 ml) y carbonato de sodio (713 mg, 6,73°mmol) disuelto en agua (3,36 ml) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno mientras se agitaba durante 10 min. Después, se añadieron juntos acetato de paladio(II) (20 mg, 0,09°mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (75 mg, 0,18°mmol) y el vaso se lavó abundantemente con nitrógeno, se selló y se calentó a 90 °C durante 5h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se acidificó a pH 2 con HCl 1,5 N y se filtró a través de un lecho de celite. Las fases se separaron y la porción acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 2 veces). Las porciones orgánicas combinadas se trataron con sulfato de sodio anhidro y carbón vegetal decolorante y se agitaron durante 30 min antes de filtrarlas. La solución se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante trituración con una mezcla de metil *terc*-butil éter (5 ml) y heptano (100 ml). Los sólidos

se recogieron mediante filtración y se secaron para proporcionar ácido 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-6-(dimetilamino)isonicotínico (502 mg, 65 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido. m/z : 343+ [M+H]; 341- [M-H]; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,12–8,21 (m, 2 H), 8,04–8,11 (m, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 3,23 (s, 6 H), 1,64 (s, 9 H).

5 Intermedio 3

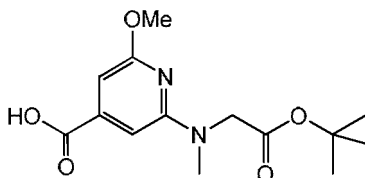
Se preparó ácido 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-6-etoxiisonicotínico, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



Se añadió sodio (65 mg, 3 $^\circ$ mmol) a etanol absoluto (3 ml) en atmósfera de argón a TA. Después de que la disolución del sodio se completara, se añadió la solución de etóxido recién preparada de ácido 2,6-dicloronicotínico 1 (0,5 g, 2,6 $^\circ$ mmol). Esta mezcla se calentó en un microondas a 150 $^\circ\text{C}$ durante 3 horas. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar ácido 2-cloro-6-etoxiisonicotínico (0,5 g) en bruto, que se usó sin purificación. m/z : 202+ [M+H]. El ácido 2-cloro-6-etoxiisonicotínico en bruto (0,5 g, aprox. 2,6 $^\circ$ mmol), ácido 4-(*tert*-butoxicarbonil)benzeno borónico (0,5 g, 2,2 mmol), carbonato de potasio (0,5 g, 3,6 $^\circ$ mmol) y agua (0,1 ml) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se agitaron y se desgasificaron durante 10 min. Después, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,1 g, 0,08 $^\circ$ mmol). Después, el tubo sellado se calentó durante la noche a 90 $^\circ\text{C}$. Después de enfriarse, la reacción se pasó a través de un lecho corto de celite y se repartió entre diclorometano y agua. La solución orgánica se concentró y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, metanol al 10 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (97 mg, 20 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,11 (2H, d), 8,08 (2H, d), 7,96 (1 H, s), 7,34 (1 H, s), 4,54 (2H, cd), 1,61 (9H, s), 1,46 (3H, t); m/z : 344+ [M+H].

Intermedio 4

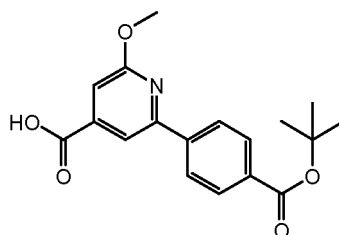
Se preparó ácido 2-((2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)(metil)amino)-6-metoxiisonicotínico, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



Una suspensión de ácido 2-cloro-6-metoxiisonicotínico (100 mg, 0,53 $^\circ$ mmol), *tert*-butil éster de sarcosina (116 mg, 0,64 $^\circ$ mmol), cloro(di-2-norborilfosfina)(2-dimetilaminometilferrocen-1-il)paladio (II) (9,8 mg, 0,02 $^\circ$ mmol) y *tert*-butóxido de sodio (128 mg, 1,3 $^\circ$ mmol) en *p*-dioxano (3 ml) se agitaron a 110 $^\circ\text{C}$ durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con agua, el pH se ajustó a 4 con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (10 ml, 3 veces). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío y el residuo se sometió a cromatografía (metanol al 0-10 %/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido de color amarillo. m/z = 297,5 (M+1).

Intermedio 5

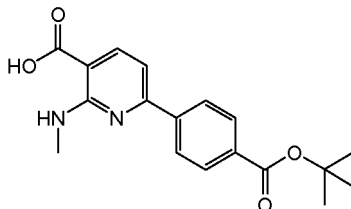
Se preparó ácido 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-6-metoxiisonicotínico, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



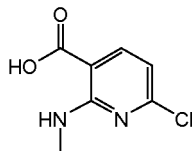
Se combinaron ácido 2-cloro-6-metoxiisonicotínico (15,0 g, 80,0°mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de *tert*-butilo (29,2 g, 96,0°mmol), 1,4-dioxano (500 ml) y carbonato de sodio (25,4 g, 240°mmol) disuelto en agua (160 ml) en un matraz de 3 bocas de 1 l equipado con un termómetro interno, un condensador y una entrada de nitrógeno. La solución se desgasificó por burbujeo con nitrógeno durante 15 min mientras se agitaba. Después, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (3,70 g, 3,20°mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 17 h. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar una suspensión espesa de color marrón, que se repartió entre acetato de etilo (400 ml) y agua (150 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo adicional (100 ml, 2 veces). Las porciones orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 1 N y agua y los sólidos de color negro se retiraron mediante filtración a través de un lecho de celite. La fase acuosa se desechó y la solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Después, la solución se trató con carbón vegetal decolorante y se calentó a 70 °C durante 20 min. Después, la solución se filtró a través de celite mientras estaba caliente y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar un polvo de color amarillo. Este material se purificó por adición de metil *tert*-butil éter (55 ml) seguido de la adición lenta de 1,85 l de heptano con agitación. La mezcla se agitó durante 2 días y después se filtró para proporcionar ácido 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-6-metoxiisonicotínico (22,01 g, 84 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,61 (s, 9 H) 4,08 (s, 3 H) 7,34 (d, *J* = 0,98 Hz, 1 H) 7,97 (d, *J* = 1,17 Hz, 1 H) 8,09 (s, 2 H) 8,13 (s, 2 H); *m/z*: 330,2+ [M+H].

Intermedio 6

Se preparó ácido 6-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-2-(metilamino)nicotínico, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



Etapa 1. Se preparó ácido 6-cloro-2-(metilamino)nicotínico, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.

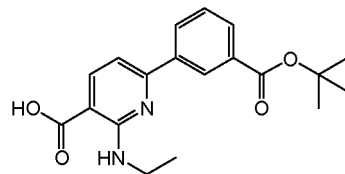


A un autoclave de acero se le añadió ácido 2,6-dicloronicotínico (tec.) (30 g, 156,2°mmoles), tetrahydrofurano (30 ml) y monometilamina (68,2 ml, 33 % en peso en etanol, 500°mmol). El vaso de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y la solución se transfirió desde el autoclave a un matraz de 500 ml y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color verde. El sólido se disolvió en 300 ml de MeOH y 1,2 l de EtOAc, se vertió en un embudo de separación y se lavó con HCl 1 N (300 ml, 2 veces) y salmuera. La solución orgánica se concentró después a sequedad para proporcionar ácido 6-cloro-2-(metilamino)nicotínico (29 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,14 (s a, 1 H), 8,17 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,57 (s a, 1 H), 6,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 2,89 (d, *J* = 4,1 Hz, 3 H). *m/z*: 187+ [M+H]; 185- [M-H]

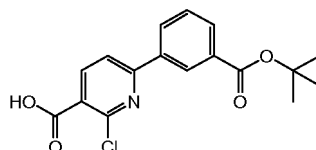
Etapa 2. A un matraz de 3 bocas de 2 l se le añadió ácido 6-cloro-2-(metilamino)nicotínico (22,9 g, 122,6 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de *tert*-butilo (31,2 g, 102,6 mmol), 1,4-dioxano (1,02 l) y carbonato de sodio (32,6 g, 307,7 mmol) disuelto en agua (300 ml). La mezcla se burbujeó con nitrógeno seco mientras se agitaba durante 20 min. Después, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (5,93 g, 5,13°mmol) y la mezcla se calentó a reflujo (89 °C) durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (250 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se extrajo con 1,5 l de acetato de etilo y la fase orgánica se separó y se lavó con carbonato de sodio acuoso al 10 % (250 ml), HCl 1 N (250 ml, 2 veces) y salmuera. Después, la solución se concentró a un volumen mínimo de agitación, se añadió metanol (650 ml) y la mezcla se calentó a reflujo para disolver los sólidos. Se retiraron 300 ml de MeOH por destilación y se añadieron 100 ml de agua. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el producto se recogió mediante filtración, se lavó con 150 ml de metanol/agua 2:1 y se secó en la estufa de vacío para proporcionar el compuesto del título (24 g, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,27 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,13 - 8,21 (m, 2 H), 8,03 - 8,13 (m, 2 H), 7,82 (s a, 1 H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,21 (s, 3 H), 1,63 (s, 9 H); *m/z*: 329+ [M+H]; 327- [M-H].

Intermedio 7

Se preparó ácido 6-(3-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-2-(etilamino)nicotínico, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



- 5 **Etapa 1.** Se preparó ácido 6-(3-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-2-cloronicotínico, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.

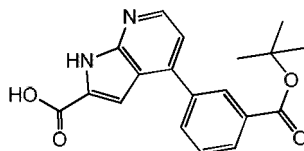


- 10 Se combinaron ácido 2,6-dicloronicotínico (1,20 g, 6,25°mmol), ácido 3-(*tert*-butoxicarbonil)benzoico borónico (2,08 g, 9,10°mmol), carbonato de potasio (2,60 g, 18,8°mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,72 g, 0,62°mmol), 1,2-dimetoxietano desgasificado (30 ml) y agua (0,5 ml) en atmósfera de argón y la mezcla se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml, 2 veces). La fase acuosa se acidificó a pH 3-4 usando una solución de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo (200 ml, 2 veces). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 20 %/diclorometano) y el producto que contenía las fracciones se concentró para proporcionar un sólido, que se trituró con heptano/acetato de etilo 2:1 para proporcionar ácido 6-(3-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-2-cloronicotínico puro (1,4 g, 67 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,64 (s, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 1,60 (s, 9H); *m/z* 334 [M+H].

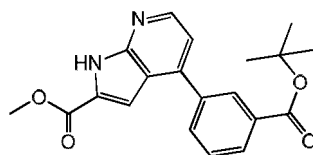
- 20 **Etapa 2.** Se disolvió ácido 6-(3-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-2-cloronicotínico (500 mg, 1,50°mmol) en una solución de etilamina 2 M en tetrahidrofurano (7,0 ml, 14,0°mmol) y la mezcla se calentó usando un microondas a 140 °C durante 4 h. Después, la solución se concentró a sequedad y la mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, metanol al 10 %/diclorometano). El sólido obtenido se trituró con acetato de etilo/heptano (1:4) y se filtró para proporcionar el compuesto del título (330 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,70 (s, 1 H), 8,27 (dd, 2H), 8,06 (d, 1 H), 7,85 (s a, 1 H), 7,52 (t, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 3,71 (c, 1 H), 1,62 (s, 9H), 1,27 (t, 3H); *m/z* 343 [M+H].

Intermedio 8

Se preparó ácido 4-(3-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxílico, que se muestra a continuación, de la siguiente manera:



- 30 **Etapa 1.** Se preparó 4-(3-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera:



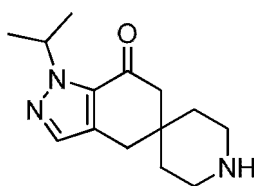
- 35 Una suspensión agitada de 4-cloro-7-azaindol-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,48°mmol), 3-(hidroxi(metil)boril)benzoato de *tert*-butilo (137 mg, 0,62°mmol), fosfato de potasio (309 mg, 1,42°mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (28 mg, 0,02°mmol) en *p*-dioxano (3 ml)/agua (1 ml) se calentaron a 100 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0-100 %:heptanos) para proporcionar 4-(3-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-carboxilato de metilo

en forma de un polvo de color blanco (148 mg). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,62 (s, 9 H) 3,99 (s, 3 H) 7,28 (d, $J = 5,23$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J = 2,62$ Hz, 1 H) 7,59 (t, 1 H) 7,90 (d, 1 H) 8,09 (d, 1 H) 8,35 (t, 1 H) 8,64 (d, $J = 4,70$ Hz, 1 H); m/z ($M+1$) = 353,2.

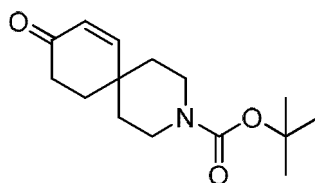
- 5 **Etapa 2** A una solución agitada de 4-(3-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de metilo (145 mg, 0,41 mmol) en metanol (2 ml)/tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió hidróxido de litio acuoso 1 N (0,82 ml, 0,82 mmol). Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó en agua, se ajustó el pH a ~ 5 con ácido clorhídrico acuoso 1 N, los sólidos de color amarillo se recogieron mediante filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (122 mg). $m/z = 339,5$ ($M+1$); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,56 (s, 1 H) 8,47 (d, $J = 4,88$ Hz, 1 H) 8,24 (t, $J = 1,66$ Hz, 1 H) 8,01 (tt, $J = 8,36, 1,29$ Hz, 2 H) 7,69 (t, $J = 7,80$ Hz, 1 H) 10 7,31 (d, $J = 4,88$ Hz, 1 H) 7,15 (d, $J = 2,15$ Hz, 1 H) 1,52 – 1,59 (m, 9 H).

Intermedio 9

Se preparó 1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.

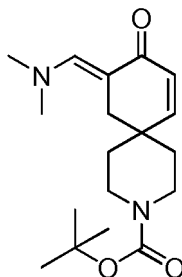


- 15 **Etapa 1.** Se preparó 9-oxo-3-aza-espiro[5.5]undec-7-eno-3-carboxilato de *tert*-butilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



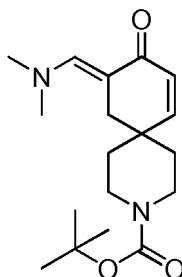
- 20 Se añadió metil vinil cetona (146 ml) a una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (375 g) en tetrahidrofurano (18 l). La mezcla de reacción se enfrió a -5 °C y se añadió una solución de hidróxido de potasio en etanol (3 N, 0,243 l) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió ciclohexano (10 l) y la solución se lavó con cloruro de sodio saturado (10 l, 3 veces). La fase orgánica se concentró a un aceite. Este aceite se disolvió en 2 l de ciclohexano/acetato de etilo 80:20 y se filtró a través de Celite® para retirar el material insoluble. El filtrado se purificó mediante cromatografía 25 se trituró en hexanos para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (131 g, 28 %).

Etapa 2. Se preparó 10-((dimetilamino)metileno)-9-oxo-3-azaespiro[5.5]undec-7-eno-3-carboxilato de (*E*)-*tert*-butilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



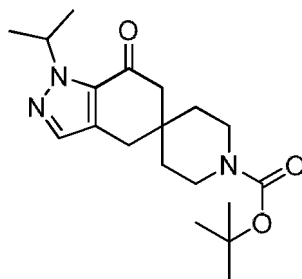
- 30 Se disolvieron 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undec-7-eno-3-carboxilato de *tert*-butilo (101 g) y tris(dimetilaminometano) (133 ml) en tolueno (800 ml) y se calentaron a reflujo durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a un volumen de agitación mínimo y se añadió acetato de etilo (600 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo y se añadió heptano (1,2 l) durante 20 minutos. La solución caliente se enfrió a temperatura ambiente durante 3 horas. Los sólidos se filtraron a través de una frita de vidrio y se lavaron con heptano (300 ml). El sólido resultante se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 3 horas para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color 35 amarillo (107 g). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,48 (s, 1 H), 6,57 (d, $J = 9,97$ Hz, 1 H), 5,99 (d, $J = 10,16$ Hz, 1 H), 3,32-3,51 (m, 4 H), 3,06 (s, 6 H), 2,72 (s, 2 H), 1,57-1,66 (m, 2 H), 1,41 - 1,53 (m, 11 H).

Etapa 3. Se preparó 1-isopropil-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



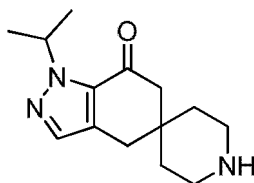
5 Se recogió 10-((dimetilamino)metileno)-9-oxo-3-azaespiro[5.5]undec-7-eno-3-carboxilato de (*E*)-*terc*-butilo (107 g) en tolueno (700 ml) y se añadió hidrazina de isopropilo (44,4 g). La reacción se agitó a reflujo durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (500 ml). La solución de reacción se lavó con ácido cítrico (300 ml, 2 veces, 10 % acuoso) y agua (400 ml). La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar 1-isopropil-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]1'-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo (109 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,25 (s, 1 H) 6,42 (dd, *J* = 10,05, 0,49 Hz, 1 H) 5,84 (d, *J* = 9,95 Hz, 1 H) 4,42-4,52 (m, 1 H) 3,36-3,53 (m, 4 H) 2,62 (s, 2 H) 1,56-1,68 (m, 2 H) 1,45-1,55 (m, 17 H).

Etapa 4. Se preparó 1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]1'-carboxilato de *terc*-butilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



15 A una solución de 1-isopropil-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (109 g) en metanol (1 l) se le añadió *N*-bromosuccinimida (61,4 g). La reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con tiosulfato de sodio (10 g en 300 ml de agua) y después se destiló a un volumen final de 500 ml. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 2-metil tetrahidrofurano (1 l) y agua (100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 2-metil tetrahidrofurano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con hidróxido de sodio acuoso (1 N, 250 ml), agua y cloruro de sodio saturado, acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color naranja. El aceite se disolvió en tetrahidrofurano (500 ml) y se añadió *terc*-butóxido de potasio (76,8 g) en tetrahidrofurano (500 ml). La solución se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 N, 1 l) y la solución se agitó durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (700 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (400 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título en forma de una cera de color naranja (117 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,35 (s, 1 H), 5,32-5,42 (m, 1 H), 3,29-3,51 (m, 4 H), 2,73 (s, 2 H), 2,51 (s, 2 H), 1,47-1,57 (m, 4 H), 1,42-1,46 (m, 15 H); EM IEN+ (M+H) = 348,5.

30 Etapa 5. Se preparó 1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.

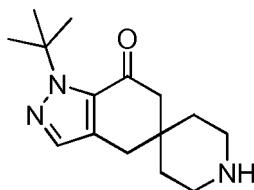


35 Se disolvieron 9-oxo-3-azaespiro[5.5]undec-7-en-3-carboxilato de *terc*-butilo (250 g) y tris(dimetilaminometano) (325 ml) en tolueno (1,9 l) y se calentaron a reflujo durante 4 horas. La mezcla se destiló y se concentró a un volumen mínimo de agitación (110 °C) y después se añadió tolueno (1,9 l). La reacción se volvió a destilar a un volumen mínimo de agitación y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron tolueno (1,8 l) y clorhidrato de isopropil hidrazina (135 g) y la solución se calentó a reflujo durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura

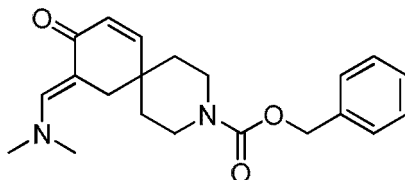
ambiente y después se lavó con ácido cítrico (10 % acuoso, 150 ml, 2 veces) y agua (200 ml) y después la fase orgánica se destiló a un volumen mínimo de agitación. Se añadió metanol (2 l) y se destiló hasta un volumen mínimo de agitación. Esto se repitió con metanol (2 l). La solución se volvió a disolver en metanol (2,5 l) y se añadió N-bromosuccinimida (176 g) en una porción. La solución se agitó a 23 °C durante 2 horas. Se añadió solución de tiosulfato de sodio acuoso (5 % en peso, 0,5 l) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a través de destilación (45 °C, 210 mm Hg) a ~ 0,5 l y después se añadió 2-metil tetrahidrofurano (2,5 l). Después de agitar durante 15 minutos se desechó la fase acuosa. La fase orgánica se concentró a ~ 0,2 y se añadió tetrahidrofurano (0,5 l). A la mezcla se le añadió una solución de *tert*-butóxido de potasio en tetrahidrofurano (1,9 l, solución 1 M). La solución se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 N, 2,2 l) durante 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se dejó que las fases se separaran. La fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con acetato de etilo (1,75 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 l) y la fase orgánica se concentró a través de destilación (se retiraron 4 l de disolvente). Se añadió acetato de etilo (3 l) y metanol (0,8 l) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de acetilo (401 ml) gota a gota durante 20 minutos y la solución se agitó a 0 °C durante 4 horas. El precipitado se recogió mediante filtración en atmósfera de nitrógeno. El filtrado se lavó con acetato de etilo (0,5 l) y se secó en un horno de vacío a 40 °C para proporcionar 1-isopropil-4,6-dihidroespiro [indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona en forma de un sólido de color blanquecino (241 g). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,43 (s, 1 H), 5,32-5,42 (m, 1 H), 3,15-3,25 (m, 4 H), 2,89 (s, 2 H), 2,64 (s, 2 H), 1,69-1,90 (m, 4 H), 1,37-1,45 (m, 6 H); +IEN (M+H) = 248,4.

Intermedio 10

Se preparó 1-*tert*-butil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.

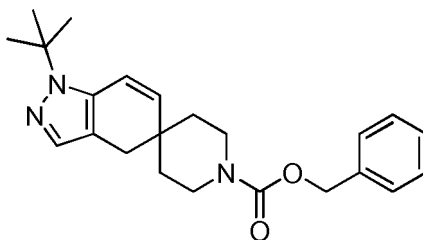


25 Etapa 1. Se preparó 10-((dimetilamino)metilen)-9-oxo-3-azaespiro[5.5]undec-7-en-3-carboxilato de bencilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



30 Se disolvió éster bencílico del ácido 9-oxo-3-aza-espiro[5.5]undec-7-en-3-carboxílico (15,2 g, 51 mmol) en 180 ml de tolueno y se añadió tris(dimetilamino)metano (22,2 g, 27 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (18,0 g, 100 %): EM +IQPA (M+H) 354,6; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,49 (s, 1 H), 7,28-7,40 (m, 5 H), 6,59 (d, J = 10,16 Hz, 1 H), 6,01 (d, J = 9,97 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,52-3,66 (m, 2 H), 3,39-3,52 (m, 2 H), 3,07 (s, 6 H), 2,74 (s, 2 H), 1,58-1,73 (m, 2 H), 1,41-1,58 (m, 2 H).

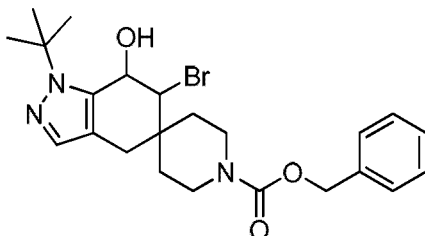
35 Etapa 2. Se preparó 1-*tert*-butil-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



40 Se disolvió 10-((dimetilamino)metilen)-9-oxo-3-azaespiro[5.5]undec-7-en-3-carboxilato de bencilo (59,2 g, 167 mmol) en 835 ml de etanol. A la solución de reacción se le añadió ácido acético (20 ml, 345 mmol) y clorhidrato de *tert* butilhidrazina (29,1 g, 234 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color naranja que se purificó

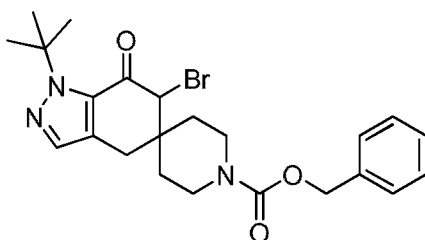
mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20-40 % en heptano como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (50 g, 79 %): EM IEN+ (M+H) 380,5; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,26-7,40 (m, 5 H) 7,17 (s, 1 H) 6,66 (d, *J* = 9,95 Hz, 1 H) 5,77 (d, *J* = 10,15 Hz, 1 H) 5,12 (s, 2 H) 3,38 - 3,64 (m, 4 H) 2,58 (s, 2 H) 1,60 (s, 12 H) 1,50 (s a, 1 H).

- 5 Etapa 3. Se preparó 6-bromo-1-*terc*-butil-7-hidroxi-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



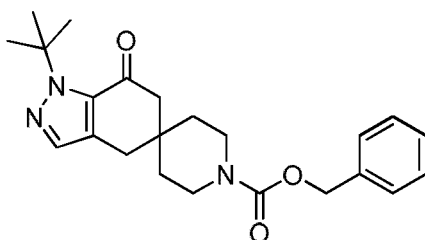
- 10 Se disolvió 1-*terc*-butil-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (50 g, 132^ommol) en 1 l de tetrahydrofurano. A la reacción se añadió *N*-bromosuccinimida (24,6 g, 138^ommol) y 250 ml de agua. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó 2 veces más con agua y una vez con cloruro de sodio saturado, acuoso. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró al vacío y se cristalizó en éter para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (60,7 g, 97 %): EM IEN+ (M+H) 476,5; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,28-7,36 (m, 5 H), 7,27 (s, 1 H), 5,23 (t, *J* = 4,68 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,24 (d, *J* = 4,49 Hz, 1 H), 3,87 (s a, 2 H), 3,12 (s a, 2 H), 2,79 (d, *J* = 16,00 Hz, 2 H), 2,59 (d, *J* = 15,80 Hz, 2 H), 1,95 (s a, 1 H), 1,66 (s, 11 H), 1,58 (s a, 1 H).

Etapa 4. Se preparó 6-bromo-1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



- 20 Se disolvió 6-bromo-1-*terc*-butil-7-hidroxi-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (57,9 g, 122^ommol) en 1 l de acetona y después se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. A la solución se le añadieron 122 ml de reactivo de Jones (Fillion, E. *Tetrahedron Letters* 2004, 46, 1091-1094). El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente donde se agitó durante 45 minutos. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado hasta que no se observó más desprendimiento de gas y se alcanzó pH 7. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite® aclarando con acetato de etilo. Las fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron dos veces con agua, una vez con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/heptano para proporcionar el compuesto del título (50,4 g, 87 %): EM IEN+ (M+H) 474,5; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,32 (d, *J* = 9,38 Hz, 6 H), 5,11 (s, 2 H), 4,24 (s, 1 H), 3,58-3,84 (m, 2 H), 3,16-3,41 (m, 2 H), 2,67-2,91 (m, 2 H), 1,80 (s a, 1 H), 1,61-1,76 (m, 11 H), 1,52-1,61 (m, 1 H).

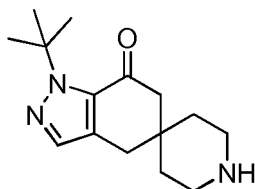
Etapa 5. Se preparó 1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



- 35 Se disolvió 6-bromo-1-*terc*-butil-7-hidroxi-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (50,4 g, 106^ommol) en 600 ml de tetrahydrofurano, a esto se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado (600 ml) y cinc en polvo (20,8 g, 319^ommol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se

filtró a través de Celite®, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar una espuma. La espuma se trituró una vez en acetato de etilo/heptano y una vez en éter y se filtró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40,4 g, 96 %): EM IEN+ (M+H) 396,5; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,24-7,38 (m, 6 H), 5,11 (s, 2 H), 3,36-3,61 (m, 4 H), 2,74 (s, 2 H), 2,54 (s, 2 H), 1,64 (s, 9H), 1,51 (s a, 4 H).

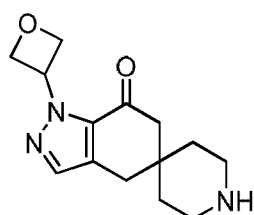
Etapa 6. Se preparó 1-*terc*-butil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



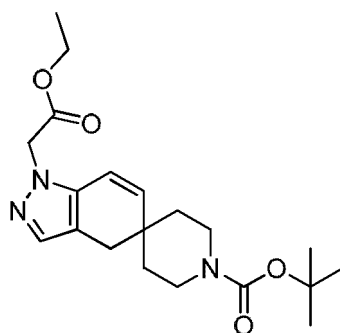
Se disolvió 1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetraHidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (46,6 g, 118°mmol) en 730 ml de etanol y la solución se añadió a paladio sobre carbono al 10 % (9,4 g). A esto se le añadió 1-metil-1,4-ciclohexadieno (90 ml, 769°mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 2 Horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color gris. El sólido se disolvió en 150 ml de acetato de etilo, a esto se le añadió 35 ml de ácido clorhídrico 4 M en dioxano. Se formó un precipitado y se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34 g, 97 %): EM IEN+ (M+H) 262,5; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,34 (s, 1 H), 3,12-3,25 (m, 4 H) 2,90 (s, 2 H) 2,66 (s, 2 H) 1,67-1,85 (m, 4 H) 1,62 (s, 9 H).

Intermedio 11

Se preparó 1-(oxetan-3-il)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.

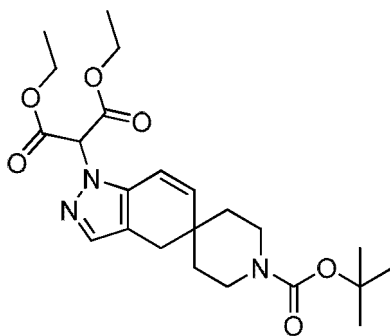


Etapa 1. Se preparó 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



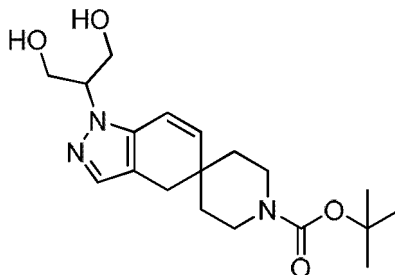
Se añadió clorhidrato de etilhidrazinoacetato (0,92 g, 5,95°mmol) a una solución de 10-((dimetilamino)metilen)-9-oxo-3-azaespiro[5.5]undec-7-en-3-carboxilato de bencilo (1,25 g, 3,90°mmol), descrito en la preparación del Intermedio 10, en etanol (30 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 1 hora. Una alícuota indicó que la reacción se había completado mediante RMN ¹H. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a alto vacío a un aceite de color marrón. El aceite se trituró con éter dietílico (50 ml). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (1,50 g, 100 %) en forma de un aceite de color marrón. EM +IQPA (M+H) 376,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21-1,26 (m, 3 H), 1,43 (s, 9 H), 1,45-1,52 (m, 2 H), 1,54-1,64 (m, 2 H), 2,62 (s, 2 H), 3,33-3,49 (m, 4 H), 4,15-4,22 (m, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 5,87 (d, J = 9,97 Hz, 1 H), 6,26 (d, J = 9,97 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H).

Etapa 2. Se preparó 2-(1'-(*terc*-butoxicarbonil)espiro[indazol-5,4'-piperidina]-1(4H)-il)malonato de dietilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



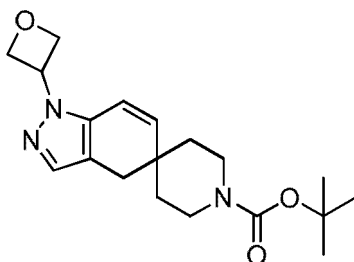
5 Se añadió 1-(2-etoxi-2-oxoetil)-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (1,45 g 3,86^ommol) en tolueno (5 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (0,148 g, dispersión al 60 % en aceite mineral) en carbonato de dietilo (30 ml), gota a gota a 80 °C durante 30 minutos. La reacción se agitó a reflujo durante 1,5
10 horas. La RMN ¹H indicó que el material de partida se había consumido y que se había formado el producto deseado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió metanol (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió agua (5 ml). La solución se acidificó a pH ~ 3 con ácido clorhídrico 2 N acuoso (3 ml) y después se extrajo con diclorometano (15 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se secaron a alto vacío para proporcionar una goma de color marrón (1,59 g, 92 %). El material en bruto se trituró con éter dietílico:heptanos 1:1 (50 ml). El precipitado se filtró. El filtrado se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (1,25 g, 72 %). EM +IQPA (M+H) 348,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,13-1,32 (m, 6 H), 1,40-1,46 (m, 9 H), 1,46-1,54 (m, 2 H), 1,59 (d, *J* = 13,68 Hz, 3 H), 2,62 (s, 2 H), 3,31-3,51 (m, 4 H), 4,27 (c, *J* = 7,23 Hz, 4 H), 5,85 (d, *J* = 9,97 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J* = 9,97 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H).

15 Etapa 3. Se preparó 1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



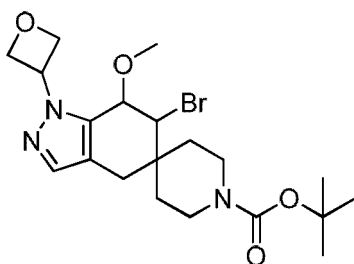
20 Se añadió tetrahidrofurano (40 ml) a hidruro de litio y aluminio (900 mg) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 125 ml equipado con una entrada de nitrógeno y un termómetro. La solución se enfrió a -2 °C. Se añadió 2-(1'-(*terc*-butoxicarbonil)espiro[indazol-5,4'-piperidina]-1(4H)il)malonato de dietilo (1 g) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota durante 5 minutos. La temperatura nunca fue mayor que -0,2 °C durante la adición. La reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas después la reacción se inactivó a través de la adición secuencial de agua (1,0 ml), hidróxido de sodio acuoso al 15 % (1,0 ml) y agua (3 ml). La temperatura interna nunca fue mayor que 3,2 °C durante la adición.
25 Después se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se lavó con éter dietílico (20 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se secaron en alto vacío para proporcionar un vidrio de color amarillo pálido (548 mg, 67 %). Este material se cromatografió sobre 25 g de sílice eluyendo con metanol del 2 % al 8 % en diclorometano con hidróxido de amonio al 0,1 % durante 30 minutos para proporcionar el compuesto del título (133 mg, 16 %). EM +IQPA (M+H) 364,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (s, 9 H), 1,51 (s a, 4 H), 1,60 (s a, 2 H), 2,62 (s, 2 H), 3,32-3,53 (m, 4 H), 4,05 (s a, 4 H), 4,26 (t, *J* = 4,89 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 6,40 (d, *J* = 9,77 Hz, 1 H), 7,23 - 7,25 (m, 1 H).

30 Etapa 4. Se preparó 1-(oxetan-3-il)-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



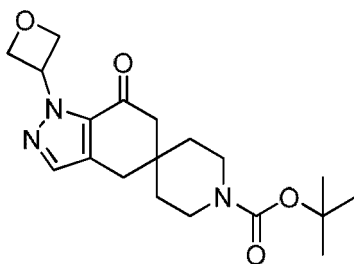
Se añadió n-butil litio 2,5 M en hexanos (0,33 ml 165 ul), a una solución de 1-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (150 mg, 0,41^ommol) en tetrahidrofurano (8 ml) a -6,2 °C. La temperatura nunca fue mayor que -3,7 °C durante la adición. La solución se agitó a -8 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (79 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) a la mezcla de reacción a -5 °C. La temperatura nunca fue mayor que -2 °C durante la adición. La reacción se agitó a -5 °C durante 1 hora y después la mezcla de reacción se enfrió a -6 °C y se añadió n-butil litio 2,5 M en hexanos (0,33 ml 165 ul) durante 2 minutos. La temperatura nunca fue mayor que -3,5 °C durante la adición. El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a una temperatura interna de 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (20 ml). La solución de reacción se lavó con agua (35 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se secaron en alto vacío para producir un sólido de color amarillo. El sólido se purificó mediante cromatografía eluyendo sobre sílice de 8 g con acetato de etilo del 25 % al 75 % en heptanos durante de 36 minutos para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 40 %). EM IEN+ (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,45 (s, 9 H), 1,49 (d, *J* = 3,71 Hz, 1 H), 1,55 (s, 4 H), 1,59 (s a, 1 H), 2,61 (s, 2 H), 3,32-3,50 (m, 4 H), 5,00 (m, *J* = 7,22, 7,22 Hz, 2 H), 5,13 (t, *J* = 6,44 Hz, 2 H), 5,36-5,46 (m, 1 H), 5,88 (d, *J* = 9,95 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J* = 9,95 Hz, 1 H), 7,33 (s, 1 H).

Etapa 5. Se preparó 6-bromo-7-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



Se añadió *N*-bromosuccinimida (30 mg, 0,17^ommol) a 1-(oxetan-3-il)-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (56 mg, 0,17^ommol) en metanol (1,0 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se añadió *N*-bromosuccinimida (4,5 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de nitrógeno para proporcionar un residuo. Se añadió acetato de etilo (15 ml) y la solución de reacción se lavó con ácido cítrico al 10 % (3 ml), hidróxido de sodio 1 N (3 ml) y salmuera (3 ml). La fase orgánica se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 100 %) en forma de un sólido incoloro. EM +IQPA (M+H) 458,2; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,44 (s, 9 H), 1,69 (s a, 4 H), 2,51 (d, *J* = 15,83 Hz, 1 H), 2,67 (d, *J* = 15,83 Hz, 1 H), 3,06-3,31 (m, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,62-3,72 (m, 1 H), 4,39 (s, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,87-4,93 (m, 1 H), 4,97 (t, *J* = 6,84 Hz, 1 H), 4,99-5,04 (m, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 5,34-5,40 (m, 1 H), 7,43 (s, 1 H).

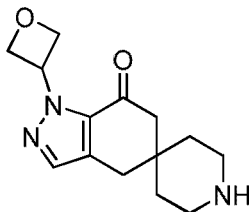
Etapa 6. Se preparó 1-(oxetan-3-il)-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



Se añadió *tert*-butóxido de potasio 1 M en tetrahidrofurano (0,320 ml) a una solución de 6-bromo-7-metoxi-1-(oxetan-3-il)-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo 72 mg, 0,16^ommol) en

tetrahidrofurano (1,0 ml) a temperatura ambiente. La solución incolora se volvió amarilla después de la adición. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió cloruro de hidrógeno 1 N acuoso (0,475 ml, 3 eq.) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El tetrahidrofurano se concentró en una corriente de nitrógeno. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml, 3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 ml), después la fase orgánica se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (54 mg, 96 %). EM -IQPA (M-H) 360,2; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,38-1,45 (m, 9 H), 1,46-1,56 (m, 4 H), 2,57 (s, 2 H), 2,82 (s, 2 H), 3,33-3,53 (m, 4 H), 4,94-5,06 (m, 4 H), 6,08-6,21 (m, 1 H), 7,53 (s, 1 H).

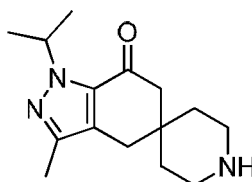
Etapa 7. Se preparó 1-(oxetan-3-il)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



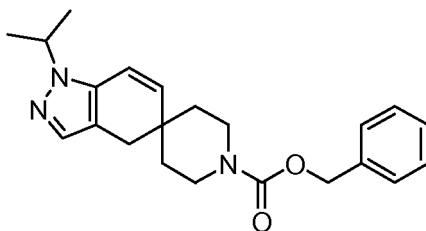
Se añadió ácido trifluoroacético (0,2 ml) a una solución de 1-(oxetan-3-il)-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (50 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a un residuo en una corriente de nitrógeno y se secó a alto vacío durante 20 minutos. El residuo se trituró con éter dietílico (5 ml). El disolvente se decantó y el precipitado resultante se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 100) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM +IQPA (M+H) 262,2; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1,65-1,86 (m, 4 H), 2,63 (s, 2 H), 2,89 (s, 2 H), 3,14-3,27 (m, 4 H), 5,02 (s, 4 H), 6,07-6,21 (m, 1 H), 7,53-7,60 (m, 1 H).

Intermedio 12

Se preparó 1-isopropil-3-metil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.

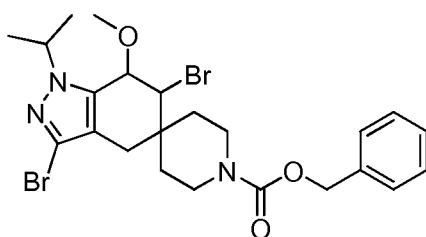


Etapa 1. Se preparó 1-isopropil-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



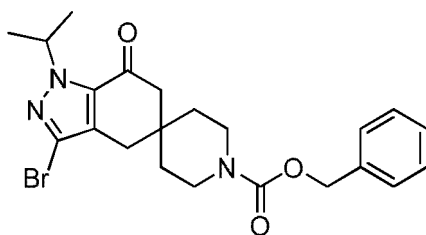
Se disolvió 10-((dimetilamino)metileno)-9-oxo-3-azaespiro[5.5]undec-7-en-3-carboxilato de bencilo (6,38 g, 18 mmol), preparado como se ha descrito en la preparación del Intermedio 10, en 90 ml de etanol. A la solución de reacción se le añadió ácido acético (2,16 g, 36 mmol) y clorhidrato de 1-isopropilhidrazina (2,79 g, 25 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y después la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color naranja que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo del 12 al 100 % en heptano como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo (6,58 g, 69 %): EM IEN+ (M+H) 366,5; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,28-7,39 (m, 5 H), 7,25 (s, 1 H), 6,42 (d, *J* = 9,95 Hz, 1 H), 5,84 (d, *J* = 9,95 Hz, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,41-4,54 (m, 1 H), 3,42-3,65 (m, 4 H), 2,62 (s, 2 H), 1,58-1,70 (m, 2 H), 1,50-1,58 (m, 2 H), 1,49 (d, *J* = 6,83 Hz, 6 H).

Etapa 2. Se preparó 3,6-dibromo-1-isopropil-7-metoxi-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



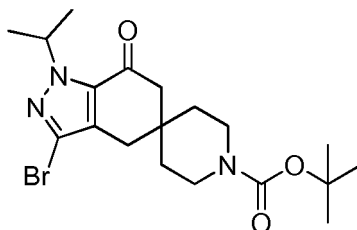
Se disolvió 1-isopropil-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (679 mg, 1,86^ommol) en 15 ml de metanol y se trataron con *N*-bromosuccinimida (728 mg, 4,09^ommol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El metanol se retiró a presión reducida. La espuma de color castaño resultante se recogió en 50 ml de acetato de etilo y se lavó con hidróxido de sodio 0,5 M (50 ml, 2 veces) y 20 ml de tiosulfato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (25 g de sílice, gradiente de acetato de etilo 10-80 %/heptano) para proporcionar 784 mg (76 %) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco: +IQPA-EM (M+H) = 554,1, 556,2, 558,2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,26-7,42 (m, 5 H), 5,12 (s, 2 H), 4,67 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H), 4,36 (s, 1 H), 4,27 (m, 1 H), 3,79 (d, *J* = 11,90 Hz, 1 H), 3,59-3,73 (m, 1 H), 3,53 (s, 3H), 3,24-3,40 (m, 1 H), 3,19 (ddd, *J* = 13,61, 10,00, 3,12 Hz, 1 H), 2,56 (d, *J* = 16,19 Hz, 1 H), 2,34 (d, *J* = 16,19 Hz, 1 H), 1,56-1,85 (m, 4 H), 1,38-1,55 (m, 6 H).

Etapa 3. Se preparó 3-bromo-1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



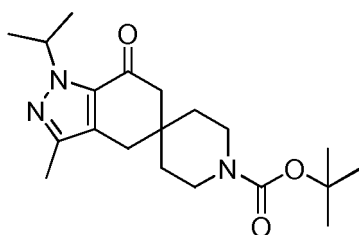
Se disolvió 3,6-dibromo-1-isopropil-7-metoxi-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (784 mg, 1,4^ommol) se disolvió en 15 ml de tetrahidrofurano. Se añadió *t*-butóxido de potasio (2,82 ml, 2 eq, tetrahidrofurano 1 M) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A la reacción se le añadieron 25 ml de ácido clorhídrico 2 N. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 25 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (50 g de sílice, gradiente de acetato de etilo al 8-66 %/Heptano) para proporcionar 612 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco: EM IEN+ (M+H) = 462,5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,25-7,38 (m, 5 H), 5,24-5,42 (m, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,49-3,66 (m, 2 H), 3,46 (dd, *J* = 7,41, 4,88 Hz, 2 H), 2,63 (s, 2 H), 2,52 (s, 2 H), 1,48-1,65 (m, 4 H), 1,44 (d, *J* = 6,63 Hz, 6 H).

Etapa 4. Se preparó 3-bromo-1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



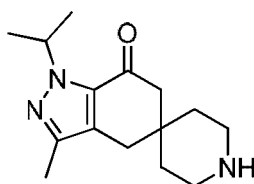
Se disolvió 3-bromo-1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (612 mg, 1,33^ommol) en 10 ml de ácido bromhídrico al 33 %/ácido acético y la mezcla se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo de color rojo-naranja se recogió en 50 ml de agua y se hizo básico con carbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (50 ml, 2 veces). La fase orgánica se concnetró a 20 ml y se trató con 20 ml de bicarbonato de sodio acuoso y dicarbonato de di-*tert*-butilo (348 mg) saturados. La mezcla bifásica se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10-70 %/heptano, 10 g de sílice) para proporcionar 364 mg del compuesto del título. EM IEN+ (M+H) = 413,5; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,24-5,43 (m, 1 H), 3,41-3,56 (m, 2 H), 3,28-3,41 (m, 2 H), 2,63 (s, 2 H), 2,51 (s, 2 H), 1,47-1,56 (m, 4 H), 1,40-1,49 (m, 15 H).

Etapa 5. Se preparó 1-isopropil-3-metil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



5 Se combinaron 3-bromo-1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (440 mg, 1,03mmol), tetraquis trifenilfosfina paladio (119 mg, 0,103°mmol), carbonato de potasio (146 mg, 1,03°mmol) y agua (94 mg, 5,16°mmol), en dimetilformamida (2 ml) y se desgasificaron con nitrógeno durante 2 minutos. El vial de reacción se selló y se calentó en un reactor de microondas durante 30 minutos a 100 °C. El vial se retiró del reactor de microondas y después se calentó a 100 °C en un bloque de calentamiento convencional durante 4 días. La reacción se concentró al vacío y después se repartió entre agua (5 ml) y acetato de etilo (5 ml).
10 Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró y después se sometió a cromatografía en una columna de 40 g eluyendo con acetato de etilo al 20-40 % en gradiente de heptano para proporcionar 268 mg (72 %) del compuesto del título. EM IEN+ (M+H) = 362,5; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,20-5,53 (m, 1 H), 3,32-3,54 (m, 4 H), 2,62 (s, 2 H), 2,50 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,53 (t, J = 5,76 Hz, 4 H), 1,46 (s, 9 H), 1,44 (d, J = 6,64 Hz, 6 H).

15 **Etapa 6.** Se preparó 1-isopropil-3-metil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



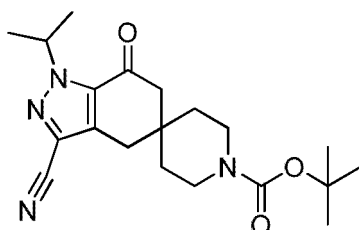
20 Se disolvió 1-isopropil-3-metil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (375 mg, 1,04 mmol) en 3 ml de éter dietílico y se trató con cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1 ml). La solución se agitó durante una hora y después se concentró al vacío para proporcionar 300 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,10-5,35 (m, 1 H), 4,34 (s a, 4 H), 2,70 (s, 2 H), 2,56 (s, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,66 (s a, 4 H), 1,34 (d, J = 6,64 Hz, 6 H).

Intermedio 13

Se preparó 1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-3-carbonitrilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



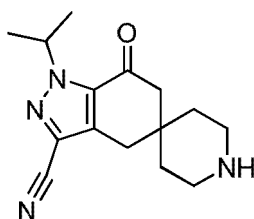
Etapa1. Se preparó 3-ciano-1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera .



30 En un tubo de Schlenk lavado abundantemente con nitrógeno se añadió 3-bromo-1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,59°mmol), preparado como se ha

5 descrito en la preparación del intermedio 12, aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)-cloroformo (23,8 mg, 0,02°mmol), polvo de cinc (9,6 mg, 0,15°mmol), cianuro de cinc (75,7 mg, 0,65°mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (26,1 mg, 0,05°mmol). Se añadió dimetilacetamida anhidra (3,5 ml) y el matraz se lavó abundantemente con nitrógeno, después se tapó con una tapa a rosca de Teflon®. La reacción se agitó a 120 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió y después se filtró a través de un lecho de celite® lavando con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 5-30 % en gradiente de Heptano para proporcionar 204 mg del compuesto del título en forma de un sólido (93 %): EM IEN+ (M-Boc+H) 273,5; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 5,44 (m, 1 H), 3,44 (m, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,64 (s, 2H), 1,53 (m, 4H), 1,46-1,43 (m, 15H).

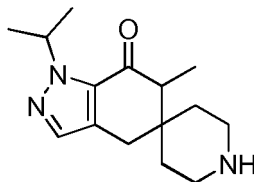
Etapa 2. 1-Isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-3-carbonitrilo



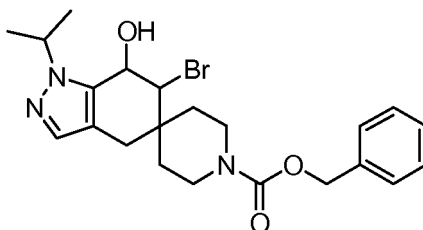
15 Se disolvió 3-ciano-1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (70 mg, 0,19°mmol) en diclorometano (3 ml) y ácido trifluoroacético (0,2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 90 minutos. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se codestiló con tolueno seguido de acetato de etilo para proporcionar 149 mg (100 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: EM IEN+ (M+H) 273,5.

Intermedio 14

20 Se preparó 1-isopropil-6-metil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.

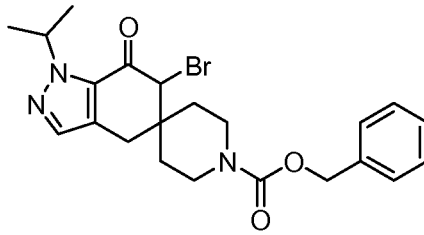


Etapa 1. Se preparó 6-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



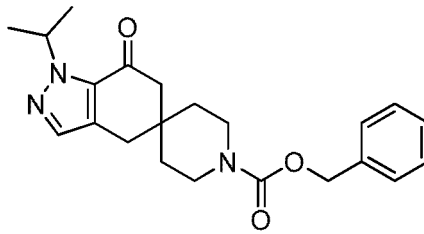
25 Se disolvió 1-isopropil-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (4,20 g, 11°mmol), preparado como se ha descrito en la preparación del Intermedio 12, en 130 ml de tetrahidrofurano. A la reacción se le añadió *N*-bromosuccinimida (2,49 g, 14°mmol) y 30 ml de agua. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo y cloruro de sodio saturado, acuoso. La fase orgánica se separó, después, se lavó un tiempo adicional con cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (5,31 g, 100 %): EM +IEN (M+H) 463,8.

30 **Etapa 2.** Se preparó 6-bromo-1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



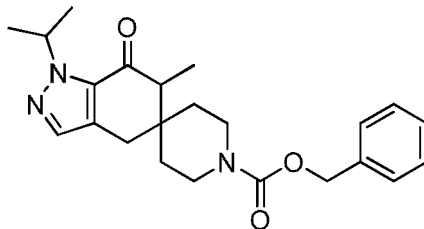
Se disolvió 6-bromo-7-hidroxi-1-isopropil-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (5,30 g, 11^ommol) en 53 ml de acetona y después se enfriaron a 0 °C en un baño de hielo. A la solución se le añadieron 83 ml de reactivo de Jones (Fillion, E. *TetraHedron Letters* 2004, 46, 1091-1094). El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente donde se agitó durante 45 minutos. La reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y después se saturó, se añadió bicarbonato de sodio acuoso hasta que no se observó más desprendimiento de gas. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite® aclarando con acetato de etilo. Las fases del filtrado se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron dos veces con agua, una vez con cloruro de sodio saturado acuoso, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,27 g, 100 %): EM IEN+ (M+H) 460,4.

Etapas 3. Se preparó 1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



Se disolvió 6-bromo-1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (5,63 g, 12^ommol) en 55 ml de ácido acético, a esto se le añadió polvo de cinc (2,40 g, 37^ommol). La reacción se agitó durante 35 minutos a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y después se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 12-100 % en Heptano como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (2,25 g, 48 %): EM IEN+ (M+H) 382,4; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,28-7,40 (m, 6 H), 5,32-5,45 (m, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,41-3,61 (m, 4 H), 2,76 (s, 2 H), 2,54 (s, 2 H), 1,50-1,62 (m, 4 H), 1,47 (d, J = 6,63 Hz, 6 H).

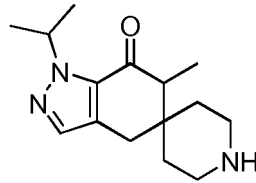
Etapas 4. Se preparó 1-isopropil-6-metil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



Se enfrió 1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (397 mg, 1,04^ommol) en tetrahidrofurano (8 ml) a -70 °C. A esto se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1,56 ml, 1,56^ommol) en forma de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano durante un periodo de diez minutos. La solución de color amarillo resultante se agitó durante treinta minutos a -70 °C. Se añadió 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidona (1,6 ml) a la reacción, se continuó agitando a -70 °C durante diez minutos. A la reacción se le añadió yodometano (746 mg, 5,2^ommol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente donde se agitó durante 18 horas. A la reacción se le añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 ml), la mezcla después se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (150 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y después se concentraron para proporcionar un aceite transparente. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-40 % en heptano como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (351 mg,

85 %): EM IEN+ (M+H) 396,2; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,44 (s, 1 H), 7,35 (s, 5 H), 5,17-5,34 (m, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 3,52-3,72 (m, 4 H), 2,79 (s, 2 H), 2,42-2,48 (m, 1 H), 1,38-1,49 (m, 4 H), 1,35 (t, $J = 6,74$ Hz, 6 H), 1,04 (d, $J = 7,04$ Hz, 3 H).

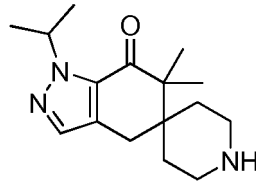
- 5 Etapa 5. Se preparó 1-isopropil-6-metil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



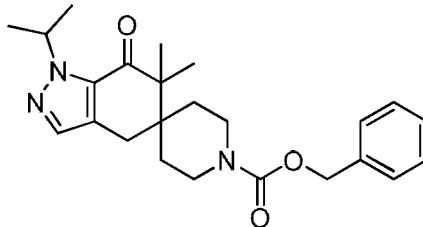
El compuesto del título se preparó a partir de 1-isopropil-6-metil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo de una manera análoga al Intermedio 10, Etapa 6.

Intermedio 15

- 10 Se preparó 1-isopropil-6,6-dimetil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.

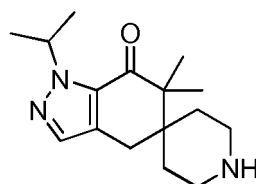


Etapa 1. Se preparó 1-isopropil-6,6-dimetil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera .



- 15 Una solución de 1-isopropil-6-metil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (84 mg, 0,21 $^{\circ}$ mmol), descrito en la preparación del Intermedio 14, en 1 ml de tetrahidrofurano se enfrió a -70°C y después se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio (0,318 ml, 0,318 $^{\circ}$ mmol) en forma de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano durante diez minutos. Después, se añadió 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidona (0,2 ml) a la reacción. Se continuó la agitación durante diez minutos a -70°C , después se añadió yodometano (152 mg, 1,06 $^{\circ}$ mmol) a la reacción. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente donde se mantuvo durante cuatro horas. A la reacción se la añadió cloruro de amonio acuoso saturado (1 ml), la mezcla después se repartió entre agua (2 ml) y acetato de etilo (10 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y después se concentraron para proporcionar un aceite transparente de color amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-40 % en heptano como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (58 mg, 67 %): EM IEN+ (M+H) 410,3; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,28-7,44 (m, 5 H), 7,27 (s, 1 H), 5,40 (m, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,85-4,24 (m, 2 H), 2,86-3,11 (m, 2 H), 1,58-1,79 (m, 2 H), 1,56 (s, 2 H), 1,46 (d, $J = 6,64$ Hz, 6 H), 1,19-1,40 (m, 2H), 1,15 (s, 6H).

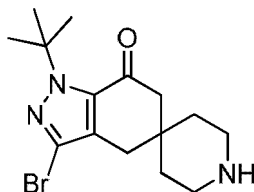
- 30 Etapa 2. Se preparó 1-isopropil-6,6-dimetil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



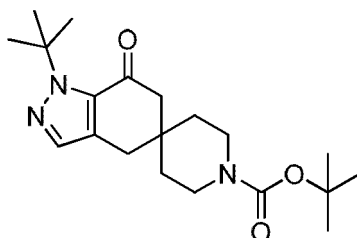
El compuesto del título se preparó a partir de 1-isopropil-6,6-dimetil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo de una manera análoga al Intermedio 10, Etapa 6.

Intermedio 16

- 5 Se preparó 3-bromo-1-*terc*-butil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-7(1H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.

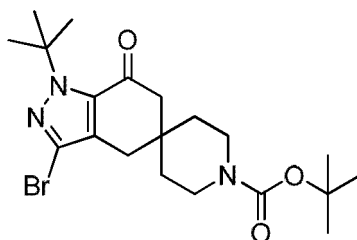


Etapa 1. Se preparó 1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



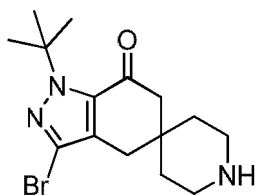
- 10 La sal de clorhidrato del Intermedio 10 (1,040 mg, 3,492^ommol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (800 mg, 3,67^ommol) y trietilamina (730 mg, 7,2^ommol) se combinaron en diclorometano (30 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la reacción se le añadió diclorometano (20 ml). La solución de reacción se lavó con ácido clorhídrico 1 N acuoso (5 ml), agua (5 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el 1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (1262 mg, 100 %): EM -IQPA (M-H) 360,3; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,30 (s, 1 H), 3,29-3,56 (m, 4 H), 2,77 (s, 2 H), 2,56 (s, 2 H), 1,67 (s, 9 H), 1,48-1,56 (m, 4 H), 1,46 (s, 9 H).
- 15

Etapa 2. Se preparó 3-bromo-1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



- 20
- Se combinaron 1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (1,090 mg, 3,015^ommol) y acetato de sodio (1050 mg, 12,80^ommol) en etanol (40 ml) y agua (10 ml). A esta solución se le añadió bromo (1870 mg, 11,7^ommol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la reacción se le añadió etanol (40 ml). La reacción se agitó durante 16 horas más. La solución de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo (75 ml cada una). Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con tiosulfato de sodio acuoso saturado (25 ml cada una) y cloruro de sodio acuoso saturado (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a un volumen final de 20 ml para proporcionar un precipitado. La mezcla se filtró y los sólidos se recogieron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (679 mg, 51 %): EM +IQPA (M+H-Boc) 342,1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,28-3,60 (m, 4 H), 2,66 (s, 2 H), 2,56 (s, 2 H), 1,65 (s, 9 H), 1,48-1,55 (m, 4 H), 1,46 (s, 9 H).
- 25
- 30

Etapa 3. Se preparó 3-bromo-1-*terc*-butil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-7(1H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.

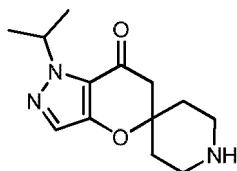


5 Se combinaron 3-bromo-1-*tert*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (670 mg, 1,52^ommol) y cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (8 ml) y se agitaron durante 2,5 horas. A la reacción se le añadió éter dietílico (20 ml). Se formó un precipitado que se filtró y los sólidos se recogieron para proporcionar el compuesto del título (573 mg, 97 %): EM +IQPA (M+H) 342,1; RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3,24 (t, *J* = 5,96 Hz, 4 H), 2,80 (s, 2 H), 2,74 (s, 2 H), 1,71-1,92 (m, 4 H), 1,65 (s, 9 H).

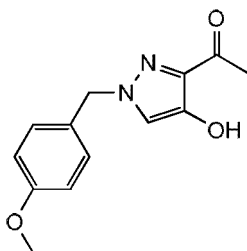
Intermedio 17

Se preparó 1'-isopropil-1'H-espiro[piperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.

10



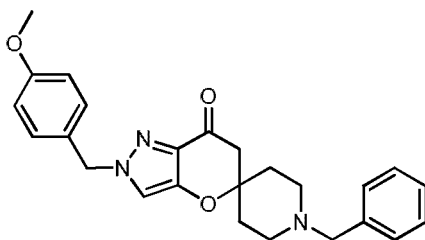
Etapa 1. Se preparó 1-(4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il)etanona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera:



15 A una solución agitada de clorhidrato de (4-metoxibencil)hidrazina (13,5 g, 71,5^ommol) en agua (400 ml) se le añadió una solución de piruvaldehído (5,2 g, 71,5^ommol) en agua (200 ml) durante un periodo de 10 min. Después de 50 minutos adicionales, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (300 ml, 3 veces), los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron al vacío y el residuo se usó en la siguiente transformación sin purificación adicional.

20 Una solución agitada del producto de la reacción anterior (12,3 g, 59,8^ommol) y glioxal (43 g, 299^ommol) en metanol (34 ml)/agua (300 ml) se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La purificación del residuo se realizó en una unidad Combiflash® (columna de 300 g, gradiente de acetato de etilo al 10-35 %:Heptanos) y proporcionó el compuesto del título (6,04 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,05 (s, 1 H) 7,18 (m, *J* = 8,79 Hz, 2 H), 6,93 (s, 1 H), 6,87 (m, *J* = 8,60 Hz, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H); *m/z* (M+1) = 247,0.

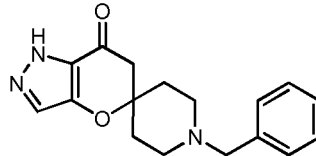
25 Etapa 2. Se preparó 1-bencil-2'-(4-metoxibencil)-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



30 Se suspendió 1-(4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-3-il)etanona (350 mg, 1,42^ommol) en 10 ml de metanol y se añadieron *N*-bencil-4-piperidona (0,25 ml, 1,42^ommol) y pirrolidina (0,036 ml, 0,3 eq). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se enfrió después a la temperatura ambiente y el metanol se retiró a presión

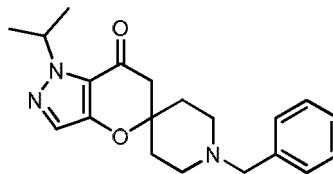
reducida. El aceite de color naranja resultante se repartió entre 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con 50 ml de acetato de etilo adicionales. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo al 50-100 %/Heptano, 25 g de sílice) para proporcionar 428 mg (72 %) de 1-bencil-2'-(4-metoxibencil)-2'H-espiro[piperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,25-7,37 (m, 6 H), 6,95 (s, 1 H), 6,81-6,92 (m, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,49 (s, 2 H), 2,63 (s, 2 H), 2,57 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 2,25-2,44 (m, 2 H), 2,02 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 1,62-1,77 (m, 2 H); m/z (M+1) = 418,5.

Etapa 3. Se preparó 1-bencil-1'H-espiro[piperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



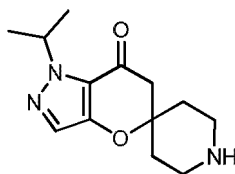
Se disolvió 1-bencil-2'-(4-metoxibencil)-2'H-espiro[piperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona (428 mg, 1,28 mmol) en 20 ml de 1,2-dicloroetano y se trataron con 10 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla resultante se calentó durante 18 horas a 90 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo resultante se recogió en 50 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con 50 ml de acetato de etilo, 2 veces. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (25 g de sílice, gradiente en etapas de 5 volúmenes de columna de acetato de etilo al 50 %/Heptano, 10 VC de acetato de etilo al 100 %) para proporcionar 278 mg (91 %) de 1-bencil-1'H-espiro[piperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,27 (m, 6 H), 3,55 (s, 2 H), 2,64 (m, 4 H), 2,45 (td, J = 11,7, 2,5 Hz, 2 H), 2,06 (d, J = 12,1 Hz, 2 H), 1,74 (m, 2 H); m/z (M+1) = 298,5.

Etapa 4. Se preparó 1-bencil-1'-isopropil-1'H-espiro[piperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



Se disolvió 1-bencil-1'H-espiro[piperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona (204 mg, 0,67°mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 2-propanol (0,11 ml, 1,37°mmol) y trifetilfosfina soportada en polímero (0,5 g, 3°mmol/g de carga) seguido de la adición de DBAD (322 mg, 1,37°mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 5 días. Se separó mediante filtración la trifetilfosfina soportada en polímero y la torta del filtro se lavó con 100 ml de acetato de etilo. El filtrado se concentró y el aceite de color amarillo resultante se trató con 10 ml de HCl 4 N/dioxano. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida. El lodo resultante se repartió entre 50 ml de bicarbonato de sodio sat. ac. y 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30-100 %/gradiente de Heptano, 10 g de sílice) para proporcionar 90 mg (35 %) de 1-bencil-1'-isopropil-1'H-espiro[piperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,30 (m, 3 H), 7,24 (m, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 5,14 (spt, 1 H), 3,52 (s, 2 H), 2,60 (m, 4 H), 2,41 (td, J = 11,6, 2,5 Hz, 2 H), 2,06 (d, J = 12,5 Hz, 2 H), 1,71 (m, 2 H), 1,44 (m, 6 H); m/z (M+1) = 340,5.

Etapa 5. Se preparó 1'-isopropil-1'H-espiro[piperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.

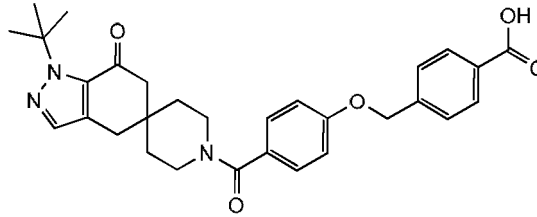


Se disolvió 1-bencil-1'-isopropil-1'H-espiro[piperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona (81 mg, 0,22°mmol) en 10 ml de 1, 2-dicloroetano. Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (60 ml, 0,54°mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a reflujo y después se enfrió a temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se retiraron a presión reducida y

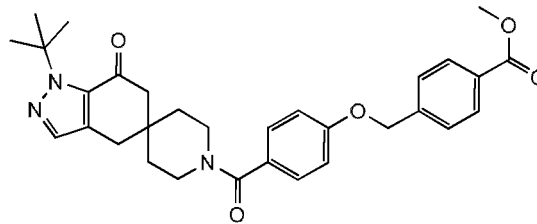
el residuo se recogió en 10 ml de metanol y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se recogió en 50 ml de bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con 30 ml de acetato de etilo saturado, 2 veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar 46 mg (86 %) de 1'-isopropil-1'H-espiro[piperidina-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,20 (s, 1 H), 5,13 (spt, 1 H), 2,93 (m, 2 H), 2,80 (dt, J = 12,8, 4,0 Hz, 2 H), 2,64 (s, 2 H), 2,02 (m, 2 H), 1,63 (m, 2 H), 1,40 (m, 6 H); m/z (M+1) = 250,2.

Ejemplo 1

Se preparó ácido 4-((4-(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-ilcarbonil)fenoxi)metil)benzoico, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



Etapa 1. Se preparó 4-((4-(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-ilcarbonil)fenoxi)metil)benzoato de metilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.

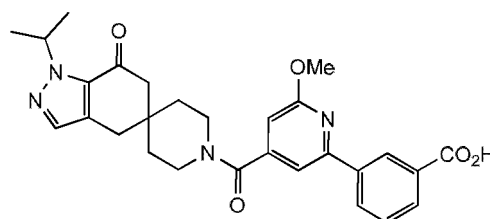


Una solución de ácido 4-(4-(metoxicarbonil)benciloxi)benzoico (25 mg, 0,087^ommol), 1-*terc*-butil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (26 mg, 0,087^ommol), diisopropiletilamina (53 µl, 0,30^ommol), 1,2,3-benzotriazol-1-ol, monohidrato (14 mg, 0,087^ommol), 4-dimetilaminopiridina (1,1 mg, 0,01^ommol) y 1-etil-3-(3-demetilaminopropil)carbodiimida (19 mg, 0,96^ommol) en diclorometano (0,2 ml) se calentó a 30 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo/ácido clorhídrico acuoso 0,3 N, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 4-((4-(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-ilcarbonil)fenoxi)metil)benzoato de metilo. Columna de HPLC: Waters Atlantis C18 4,6 x 50 mm, 5 µm, disolvente: acetonitrilo:agua (TFA al 0,05 %); caudal 2 ml/min; gradiente (% orgánico) inicial = 5 %, final = 95 %, tiempo de gradiente = 4 min, tiempo de retención = 3,68 min; m/z = 530 (M+1).

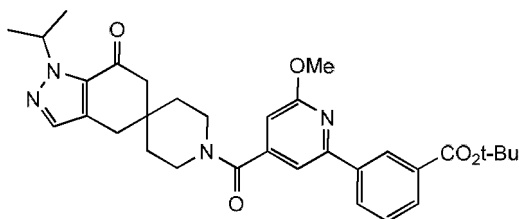
Etapa 2. A una solución agitada de 4-((4-(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)fenoxi)metil)benzoato de metilo (39 mg, 0,07^ommol) en tetrahidrofurano (0,75 ml) se le añadió hidróxido de litio acuoso (0,22 ml, 0,22^ommol). Después de 18 h, se añadieron 0,3 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N y 0,2 ml de cloruro de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (4 ml, 3 veces), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar una goma (46 mg). La purificación por HPLC preparativa proporcionó el compuesto del título (26 mg). Columna de HPLC: Waters Atlantis C18 4,6 x 50 mm, 5 µm, disolvente: acetonitrilo:agua (TFA al 0,05 %); caudal 2 ml/min; gradiente (% orgánico) inicial = 5 %, final = 95 %, tiempo de gradiente = 4 min, tiempo de retención = 3,19 min; m/z = 516 (M+1).

Ejemplo 2

Se preparó ácido 3-(4-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1-ilcarbonil)-6-metoxipiridin-2-il)benzoico, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



Etapa 1. Se preparó 3-(4-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-ilcarbonil)-6-metoxipiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.

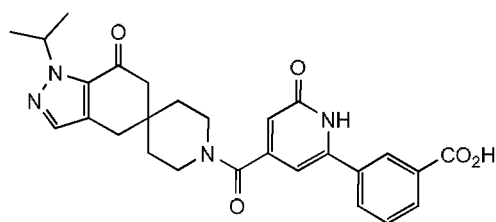


Una solución de ácido 2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)fenil)-6-metoxiisonicotínico (500 mg, 1,52^ommol) y 1,1-carbonildiimidazol (271 mg, 1,67^ommol) en tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a reflujo durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadieron secuencialmente 1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-7(1H)-ona (539 mg, 1,68^ommol) y trietilamina (0,32 ml, 2,28^ommol) y la suspensión resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo, se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1 N, cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio para proporcionar 3-(4-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-ilcarbonil)-6-metoxipiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo (850 mg) en forma de una espuma de color blanco. Este material se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,60 (t, *J* = 1,66 Hz, 1 H), 8,20 (dt, *J* = 8,05, 1,44 Hz, 1 H), 8,01 (dt, *J* = 7,80, 1,37 Hz, 1 H), 7,50 (t, *J* = 7,80 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,33 (d, *J* = 0,98 Hz, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 5,35 (spt, *J* = 6,44 Hz, 1 H), 4,04 (s, 3 H), 3,71-3,84 (m, 2 H), 3,36-3,42 (m, 2 H), 2,79 (d, *J* = 2,34 Hz, 2 H), 2,58 (s, 2 H), 1,66-1,72 (m, 2 H), 1,61 (s, 9 H), 1,56 (s, 2 H), 1,40-1,48 (m, 6 H); m/z (M+1) = 559,2.

Etapa 2. Una solución de 3-(4-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-ilcarbonil)-6-metoxipiridin-2-il)benzoato de *tert*-butilo (850 mg, 1,52^ommol) en diclorometano (40 ml) y ácido trifluoroacético (13 ml) se agitó durante 18 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 40 g, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 20-100 %:heptanos (ácido acético al 0,5 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (568 mg). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,72 (t, *J* = 1,66 Hz, 1 H), 8,31 (dt, *J* = 8,15, 1,39 Hz, 1 H), 8,06 (dt, *J* = 7,80, 1,27 Hz, 1 H), 7,57 (t, *J* = 7,80 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 0,98 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 5,36 (spt, *J* = 6,76 Hz, 1 H), 4,05 (s, 3 H), 3,82-3,91 (m, 1 H), 3,65-3,74 (m, 1 H), 3,44 (t, *J* = 5,76 Hz, 2 H), 3,24 (s, 0 H), 2,87 (d, *J* = 1,37 Hz, 2 H), 2,63 (d, *J* = 2,93 Hz, 2 H), 1,63-1,71 (m, 2 H), 1,52-1,60 (m, 2 H), 1,41 (d, *J* = 6,24 Hz, 3 H), 1,38 (d, *J* = 6,24 Hz, 3 H); m/z (M+1) = 503,2

Ejemplo 3

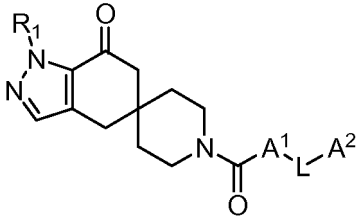
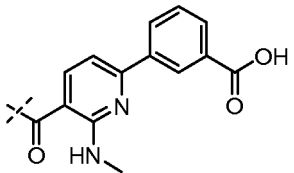
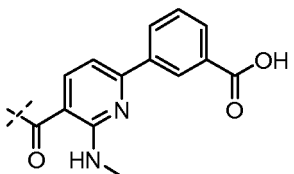
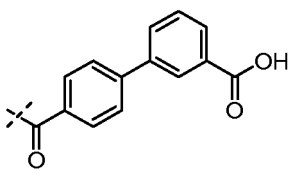
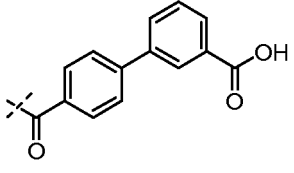
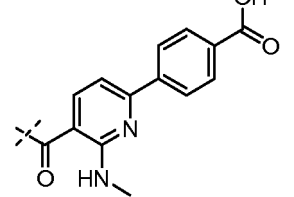
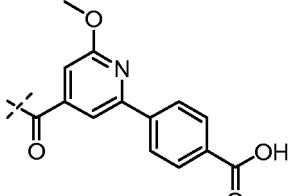
Se preparó ácido 3-(4-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-ilcarbonil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)benzoico, que se muestra a continuación, de la siguiente manera.



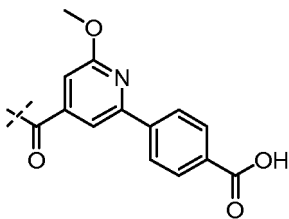
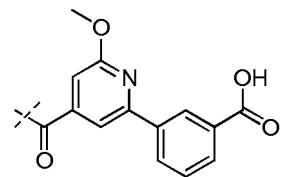
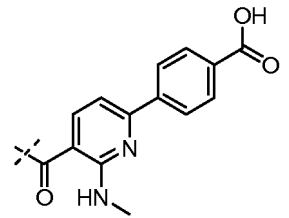
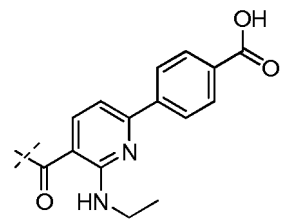
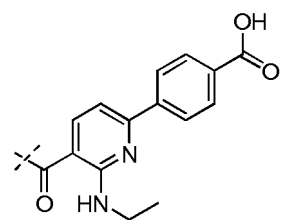
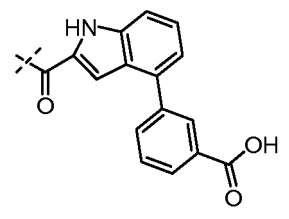
Una mezcla de ácido 3-(4-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-ilcarbonil)-6-metoxipiridin-2-il)benzoico (30 mg, 0,06^ommol), yoduro de potasio (30 mg, 0,18^ommol) en ácido acético (1 ml) se agitó a 120 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (12 mg). Columna de HPLC: Waters Atlantis C18 4,6 x 50 mm, 5 μm, disolvente: acetonitrilo:agua (TFA al 0,05 %); caudal 2 ml/min; gradiente (% orgánico) inicial = 5 %, final = 95 %, tiempo de gradiente = 4 min, tiempo de retención = 2,32 min; m/z = 489,1451 (M+1).

Los compuestos que se enumeran en la Tabla 1 a continuación se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 1-3 usando los materiales de partida apropiados que están disponibles en el mercado, se prepararon usando preparaciones bien conocidas por los expertos en la materia o se prepararon de una manera análoga a las vías descritas anteriormente para otros intermedios. Los compuestos que se enumeran a continuación se aislaron inicialmente en forma de la base libre y pueden convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable para el ensayo.

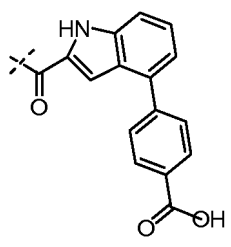
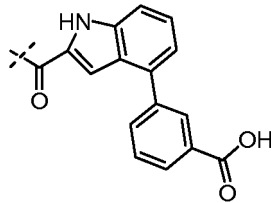
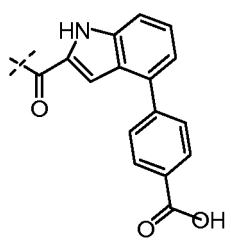
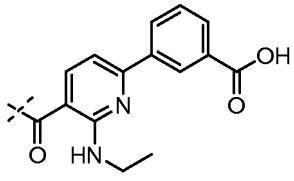
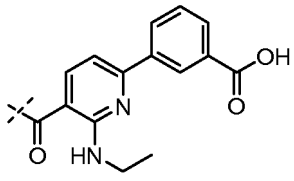
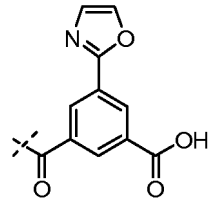
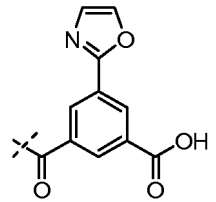
Tabla 1

			
Ej.	R ¹	-C(O)-A ¹ -L-A ²	Datos analíticos
4	<i>t</i> -butilo		EM (MH+1) 516,3; RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz): 8,70 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 3,40-3,75 (s a, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,60 (s, 2H), 1,61 (s, 13H).
5	isopropilo		EM (MH+1) 558,3; RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz): 8,36 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 3,56 (H, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,58 (s, 2H), 1,48 (m, 4H), 1,44 (d, 6H).
6	<i>t</i> -butilo		EM (MH+1) 486,24; RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 8,30 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 3,62 (a, 1H), 3,48 (a, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,80-1,48 (m, 13H), 0,86 (a, 1H).
7	isopropilo		EM (MH+1) 472,26; RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) 8,31 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,53 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 5,37-5,35 (m, 1H), 3,82 (a, 1H), 3,47 (a, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,60 (s, 2H), 1,70-1,55 (m, 5H), 1,45 (d, 6H).
8	isopropilo		EM (MH+1) 502,27; RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ ppm 8,15 (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,35 (H, 1H), 3,50 (s a, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,86 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,60 (s a, 4H), 1,40 (d, 6H).
9	isopropilo		EM (MH+1) 503,5; RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,39-1,48 (m, 6 H), 1,53 (s a, 2H), 1,70 (s a, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,80 (s, 2H), 3,40 (s a, 2 H), 3,71-3,88 (m, 2H), 4,06 (s, 3H) 5,31-5,42 (m, 1 H) 6,68 (s, 1 H), 7,38 (s, 2 H), 8,15 (m, 4 H).

(continuación)

Ej.	R ¹	-C(O)-A ¹ -L-A ²	Datos analíticos
10	t-butilo		EM (MH+1) 517,6; RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,50-1,57 (m, 2H), 1,66 (s, 9 H), 1,67-1,74 (m, 2H), 2,64 (s, 2H) 2,83 (s, 2H), 3,39-3,38 (m, 2H), 3,72-3,91 (m, 4H), 4,07 (s, 3 H) 6,71 (d, <i>J</i> = 0,98 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,39 (d, <i>J</i> = 0,98 Hz, 1 H) 8,05 - 8,26 (m, 4 H).
11	t-butilo		EM (M+H) 517,6; RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,49-1,57 (m, 2H), 1,66 (s, 9 H), 1,68-1,75 (m, 2H), 2,64 (s, 2 H), 2,84 (s, 2 H), 3,43 (s a, 2H), 3,72-3,92 (m, 2H), 4,08 (s, 3 H), 6,68 (d, <i>J</i> = 0,98 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,45 (d, <i>J</i> = 0,98 Hz, 1 H), 7,59 (t, 1 H), 8,16 (d, <i>J</i> = 7,82 Hz, 1 H), 8,34 (d, <i>J</i> = 7,82 Hz, 1 H), 8,76 (s, 1 H).
12	t-butilo		EM (MH+1) 406,5; RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,00 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,32 - 7,47 (m, 3 H) 5,30 - 5,41 (m, 1 H) 4,07 (s, 3 H) 3,61 (s a, 4 H) 2,79 (s, 2 H) 2,58 (s, 2 H) 1,61 (s a, 2 H) 1,53 (s a, 2 H) 1,43 (d, <i>J</i> = 6,84 Hz, 6 H).
13	t-butilo		EM (MH+1) 516,28; RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz): 8,16 (m, 4H), 7,38 (s a, 2H), 7,05 (d, 1H), 5,37 (H, 1H), 3,48 (m 6H), 2,60 (s, 2H), 2,16 (s a, 4H), 1,45 (d, 6H), 1,23 (s a ap., 3H).
14	isopropilo		EM (MH+1) 511; RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm 8,16 (m, 4H), 7,38 (s a, 2H), 7,05 (d, 1H), 5,37 (H, 1H), 3,48 (m 6H), 2,60 (s, 2H), 2,16 (s a, 4H), 1,45 (d, 6H), 1,23 (s a ap., 3H).
15	isopropilo		EM (MH+1) 511; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,04 (s a, 1H), 11,77 (s, 1H), 8,16 (s, 1 H), 7,93 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 7,89 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 7,60 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 2 H), 7,27 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1 H), 7,14 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1 H), 6,74 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1 H), 5,24 (spt, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1 H), 3,75 (s a, 2 H), 3,65 (s a, 2 H), 2,79 (s, 2 H), 2,58 (s, 2 H), 1,50 (s a, 4 H), 1,33 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6 H).

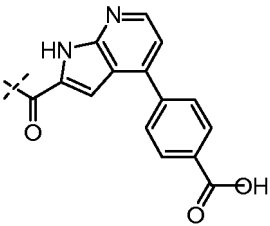
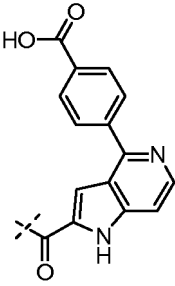
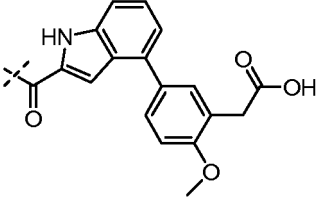
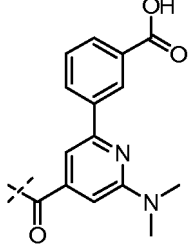
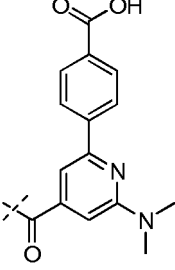
(continuación)

Ej.	R ¹	-C(O)-A ¹ -L-A ²	Datos analíticos
16	isopropilo		EM (MH+1) 511; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,75 - 13,11 (m, 1 H), 11,78 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,40 - 7,50 (m, 2 H), 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 5,25 (5pt, J = 6,5 Hz, 1 H), 3,76 (s a, 2 H), 3,66 (s a, 2 H), 2,79 (s, 2 H), 2,59 (s, 2 H), 1,44 - 1,58 (m, 4 H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).
17	t-butilo		EM (MH+1) 525; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,76 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,59 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 3,78 (d, J = 12,9 Hz, 2 H), 3,63 (s a, 2 H), 2,81 (s, 2 H), 2,60 (s, 2 H), 1,55 (s, 9 H), 1,49 (s a, 4 H).
18	t-butilo		EM (MH+1); RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,77 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 3,78 (s a, 2 H), 3,64 (s a, 2 H), 2,82 (s, 2 H), 2,61 (s, 2 H), 1,55 (s, 9 H), 1,49 (s a, 4 H).
19	t-butilo		EM (MH+1) 530,31; RMN ¹ H (CD ₃ OD, 400 MHz) δ ppm 8,64 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,80 (s a, NH), 7,50 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (d, 1H).
20	isopropilo		EM (MH+1) 516,28; RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm 8,15 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,23 (s a, NH), 3,87 (s a, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 1,54 (s, 9H), 1,46 (s a, 4H).
21	t-butilo		EM (MH+1) 477; Tiempo de retención de CL/EM 2,83 minutos en un Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, elución en gradiente 5 μm (del 5 % al 95 %) con agua:acetonitrilo (TFA al 0,05 %), gradiente de 4 minutos y 5 minutos de tiempo de espera
22	isopropilo		EM (MH+1) 463; Tiempo de retención de CL/EM 2,57 minutos en un Waters Atlantis dC18 4,6x50mm, elución en gradiente 5 μm (5 % to 95 %) con agua:acetonitrilo (TFA al 0,05 %), gradiente de 4 minutos y 5 minutos de tiempo de espera

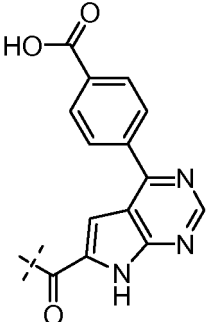
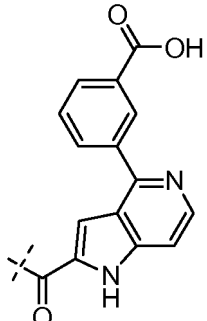
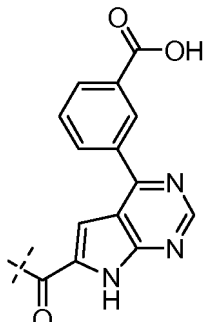
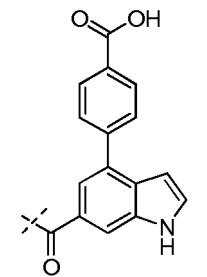
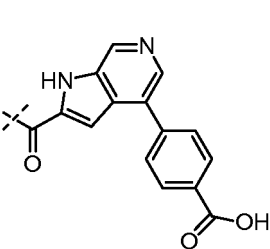
(continuación)

Ej.	R ¹	-C(O)-A ¹ -L-A ²	Datos analíticos
23	isopropilo		EM (MH+1) 530,29; RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm 8,72 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 5,67 (s a, 1H), 5,36 (H, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,09 (s, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,61 (m, 4H), 1,45 (d, 6H), 1,30 (d, 6H)
24	t-butilo		EM (MH+1) 544,3; RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm 8,57 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,36-7,54 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,22 (s a, 1H), 3,65 (s a, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 1,65 (s, 13 H), 1,32 (d, 6H)
25	isopropilo		EM (MH+1) 530,29; RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm 8,10-8,18 (dd, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 5,39 (H, 1H), 4,36 (s a, 1H), 3,61 (s a, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,45 (d, 6H), 1,29 (d, 6H)
26	isopropilo		EM (MH+1) 512,3; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,24 (s, 1 H), 8,07 (m, 2 H), 7,86 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 0,98 Hz, 1 H), 5,24 (t, J = 6,63 Hz, 1 H), 3,71 (s a, 2 H), 3,59 (s a, 2H), 2,78 (s a, 2 H), 2,60 (s, 2 H), 1,46 (s a, 4 H), 1,32 (d).
27	isopropilo		EM (MH+1) 489,15; Tiempo de retención de CL/EM 2,29 minutos en un Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, elución en gradiente 5 μm (5 % to 95 %) con agua:acetonitrilo (TFA al 0,05 %), gradiente de 4 minutos y 5 minutos de tiempo de espera
28	isopropilo		EM (MH+1) 512,2; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,54 (d, J = 6,06 Hz, 1 H), 8,48 (t, J = 1,66 Hz, 1 H), 8,25 (dt, J = 7,77, 1,39 Hz, 1 H), 8,10 (dt, J = 8,11, 1,42 Hz, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 5,32 - 5,42 (m, 1 H), 3,85 (s a, 4 H), 2,89 (s, 2 H), 2,64 (s, 2 H), 1,66 (s a, 4 H) 1,41 (d).

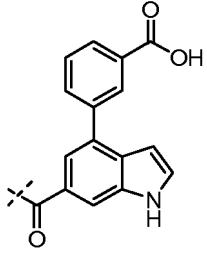
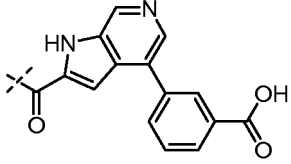
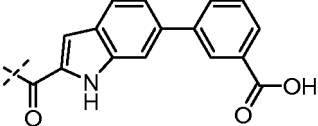
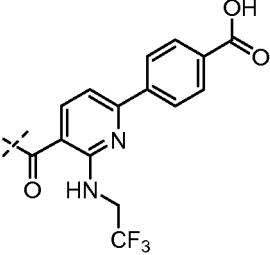
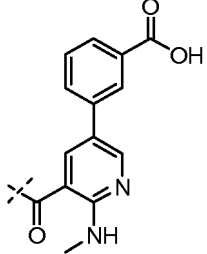
(continuación)

Ej.	R ¹	-C(O)-A ¹ -L-A ²	Datos analíticos
29	isopropilo		EM (MH+1) 512,3; RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,37 (d, J = 4,88 Hz, 1 H) 8,07 (m, 2 H) 7,87 (m, 2 H) 7,43 (s, 1 H) 7,26 (d, J = 4,88 Hz, 1 H) 6,79 (d, J = 2,15 Hz, 1 H) 5,23 (d, J = 6,44 Hz, 1 H) 3,69 (s, 4 H) 2,78 (s, 2 H) 2,59 (s, 2 H) 1,50 (s a, 4 H) 1,32 (d).
30	isopropilo		EM (MH+1) 512; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,46 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,33 - 8,37 (m, 2 H), 8,05 - 8,10 (m, 2 H), 7,99 (dd, J = 6,7, 0,7 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 5,38 (spt, J = 6,5 Hz, 1 H), 3,75 - 3,94 (m, 4 H), 2,91 (s, 2 H), 2,66 (s, 2 H), 1,68 (s a, 4 H), 1,43 (s, 6 H).
31	isopropilo		EM (MH+1) 555,3; Tiempo de retención de CL/EM 3,09 minutos. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5 um Modificador: TFA al 0,05 % Gradiente: H ₂ O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H ₂ O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, ESPERA a H ₂ O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min, Flujo: 2,0 ml/min.
32	isopropilo		EM (MH+1) 516,3; Tiempo de retención de CL/EM 2,77 minutos. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5 um Modificador: TFA al 0,05 % Gradiente: H ₂ O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H ₂ O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, ESPERA a H ₂ O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min, Flujo: 2,0 ml/min.
33	isopropilo		EM (MH+1) 516; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,15 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 5,38 (spt, J = 6,7 Hz, 1 H), 3,83 - 3,91 (m, 1 H), 3,69 - 3,76 (m, 1 H), 3,45 - 3,52 (m, 2 H), 3,33 - 3,36 (m, 6 H), 2,90 (s, 2 H), 2,66 (d, J = 2,7 Hz, 2 H), 1,68 - 1,74 (m, 2 H), 1,58 - 1,64 (m, 2 H), 1,42 (t, J = 6,3 Hz, 6 H).

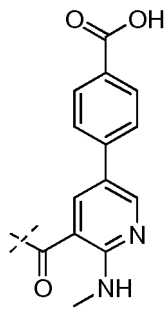
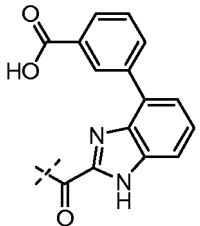
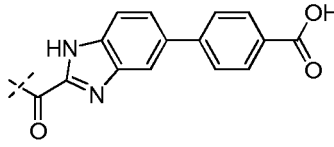
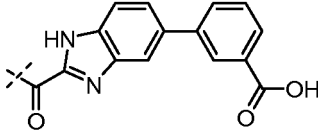
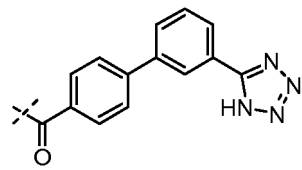
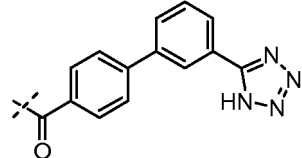
(continuación)

Ej.	R ¹	-C(O)-A ¹ -L-A ²	Datos analíticos
34	isopropilo		<p>EM (MH+1) 513,3; Tiempo de retención de CL/EM 2,4 minutos. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5um Modificador: TFA al 0,05 %</p> <p>Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, ESPERA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min, Flujo: 2,0 ml/min.</p>
35	isopropilo		<p>EM (MH+1) 512,2; Tiempo de retención de CL/EM 2,2 minutos. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5um Modificador: TFA al 0,05 %</p> <p>Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, ESPERA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min, Flujo: 2,0 ml/min.</p>
36	isopropilo		<p>EM (MH+1) 513,3; Tiempo de retención de CL/EM 2,41 minutos. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5um Modificador: TFA al 0,05 %</p> <p>Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, ESPERA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min, Flujo: 2,0 ml/min.</p>
37	isopropilo		<p>EM (MH+1) 511,2; Tiempo de retención de CL/EM 2,82 minutos. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5um Modificador: TFA al 0,05 %</p> <p>Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, ESPERA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min, Flujo: 2,0 ml/min.</p>
38	isopropilo		<p>EM (MH+1) 512,24; Tiempo de retención de CL/EM 2,21 minutos. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5um Modificador: TFA al 0,05 %</p> <p>Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, ESPERA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min, Flujo: 2,0 ml/min.</p>

(continuación)

Ej.	R ¹	-C(O)-A ¹ -L-A ²	Datos analíticos
39	isopropilo		<p>EM (MH+1) 511,3; Tiempo de retención de CL/EM 2,87 minutos. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5um Modificador: TFA al 0,05 %</p> <p>Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, ESPERA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min, Flujo: 2,0 ml/min.</p>
40	isopropilo		<p>EM (MH+1) 512,28; Tiempo de retención de CL/EM 2,27 minutos. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5um Modificador: TFA al 0,05 %</p> <p>Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, ESPERA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min, Flujo: 2,0 ml/min.</p>
41	isopropilo		<p>EM (MH+1) 511,2; Tiempo de retención de CL/EM 3,19 minutos. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5um Modificador: TFA al 0,05 %</p> <p>Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, ESPERA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min, Flujo: 2,0 ml/min.</p>
42	isopropilo		<p>EM (MH+1) 570,27; Tiempo de retención de CL/EM 3,11 minutos. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5um Modificador: TFA al 0,05 %</p> <p>Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, ESPERA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min, Flujo: 2,0 ml/min.</p>
43	isopropilo		<p>EM (MH+1) 502; Tiempo de retención de CL/EM 2,06 minutos. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5um Modificador: TFA al 0,05 %</p> <p>Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, ESPERA a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min, Flujo: 2,0 ml/min.</p>

(continuación)

Ej.	R ¹	-C(O)-A ¹ -L-A ²	Datos analíticos
44	isopropilo		EM (MH+1) 502; Tiempo de retención de CL/EM 2,09 minutos. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5um Modificador: TFA al 0,05 % Gradiente: H ₂ O al 95 %/MeCN al 5 % lineal a H ₂ O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, ESPERA a H ₂ O al 5 %/MeCN al 95 % a 5,0 min, Flujo: 2,0 ml/min.
45	isopropilo		EM (MH+1) 516; RMN ¹ H (CD ₃ OD + 1 gota de DCM, 400 MHz): 8,70 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 2,89 (dd, 2H), 2,63 (s, 2H), 1,79 a 1,62 (m, 4H), 1,42 (d, 6H).
46	isopropilo		EM (M+H) 512; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,66 (m, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 5,39 (spt, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,30 - 4,39 (m, 1 H), 4,14 - 4,22 (m, 1 H), 3,86 - 3,95 (m, 1 H), 3,70 - 3,79 (m, 1 H), 2,91 (s, 2 H), 2,66 (s, 2 H), 1,66 - 1,74 (m, 4 H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 6 H)
47	isopropilo		EM (M+H) 512; RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,30 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,54 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 5,38 (spt, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,30 - 4,40 (m, 1 H), 4,13 - 4,23 (m, 1 H), 3,85 - 3,95 (m, 1 H), 3,69 - 3,79 (m, 1 H), 2,90 (s, 2 H), 2,65 (s, 2 H), 1,63 - 1,77 (m, 4 H), 1,42 (dd, J = 6,6, 1,8 Hz, 6H)
48	isopropilo		EM (MH + 1) 496; RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz): 8,31 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 5,37 (m, 1H), 3,86 (s a, 1H), 3,72 (s a, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,40 (d, 6H)
49	t-butilo		EM (MH + 1) 510,25; RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz): 8,32 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,60 (t, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,32 (s, 1H), 3,90 (s a, 1H), 3,70 (s a, 1H), 3,50 (s a, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,65 (s, 2H), 1,56 (m, 13 H).

DATOS FARMACOLÓGICOS

Protocolos Biológicos

5 La utilidad de los compuestos de presente invención, en el tratamiento de enfermedades (tales como las que se detallan en el presente documento) en animales, particularmente mamíferos (por ejemplo, seres humanos) puede demostrarse por la actividad de los mismos en ensayos convencionales conocidos por el experto habitual en la

materia, incluyendo los ensayos *in vitro* e *in vivo* que se describen a continuación. Dichos ensayos también proporcionan un medio por el cual las actividades del compuesto de la presente invención pueden compararse con las actividades de otros compuestos conocidos.

Inhibición directa de las actividades de ACC1 y ACC2

- 5 La ACC actividad inhibidora del compuesto de la presente invención se demostró mediante procedimientos basados en procedimientos convencionales. Por ejemplo la inhibición directa de la actividad de ACC, para el compuesto de Fórmula (1) se determinó usando preparaciones de ACC1 recombinante Humana (ACC1rh) y ACC2 recombinante humana (ACC2rh). Se proporcionan secuencias representativas de la ACC1 y la ACC2 humanas recombinantes que pueden usarse en el ensayo en la Figura 1 (SEQ ID NO. 1) y la Figura 2 (SEQ. ID NO. 2), respectivamente.
- 10 [1] Preparación de ACC1rh. Dos litros de células SF9, infectadas con baculovirus recombinante que contenía ADNc de ACC1 humana de longitud completa, se suspendieron en tampón de lisis enfriado con hielo (Tris 25°mM, pH 7,5; NaCl 150°mM; glicerol al 10 %; imidazol 5°mM (EMD Bioscience; Gibbstown, NJ); TCEP 2°mM (BioVectra; Charlottetown, Canadá); Benzonasa nucleasa (10000U/100 g de pasta celular; Novagen; Madison, WI); cóctel inhibidor de la proteasa libre de EDTA (1 comprimido/50 ml; Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Las células se lisaron en 3 ciclos de congelación-descongelación y se centrifugaron a 40.000 X g durante 40 minutos (4 °C). El sobrenadante se cargó directamente en una columna en bruto HisTrap FF (GE Healthcare; Piscataway, NJ) y se eluyó con un gradiente de imidazol de hasta 0,5 M sobre 20 volúmenes de columna (VC). Las fracciones que contenían ACC1 se reunieron y se diluyeron 1:5 con Tris 25°mM, pH 7,5, TCEP 2°mM, glicerol al 10 % y se cargaron directamente en una CaptoQ (GE Healthcare) y se eluyeron con un gradiente de NaCl de hasta 1 M sobre 20 VC. Los grupos fosfato se retiraron de la ACC1 purificada mediante incubación con fosfatasa lambda (100 U/10°µM de proteína diana; New England Biolabs; Beverly, MA) durante 14 horas a 4 °C; se añadió ácido okadaico (concentración final de 1µM; Roche Diagnostics) para inhibir la fosfatasa. La ACC1 purificada se cambió a Tris 25°mM, pH 7,5, TCEP 2°mM, glicerol al 10 %, NaCl 0,5 M mediante diálisis de 6 horas a 4 °C. Las alícuotas se prepararon y se congelaron a -80 °C.
- 15 [2] Medición de la inhibición de ACC1rh. La ACC1h se ensayó en una placa de 384 pocillos Costar n.º 3676 (Costar, Cambridge, MA) usando el kit de ensayo de FP de detección de ADP Transcreener (Bellbrook Labs, Madison, Wisconsin) usando las condiciones recomendadas por el fabricante para una reacción de ATP 50°µM. Las condiciones finales para el ensayo fueron HEPES 50°mM, pH 7,2, MgCl₂ 10°mM, citrato tripotásico 7,5°mM, DTT 2°mM, BSA 0,1 mg/ml, acetil-CoA 30°µM, ATP 50 µM y KHCO₃ 10°mM. Normalmente, una reacción de 10 µl se realizó durante 120 min a 25 °C y se añadieron 10 µl de tampón de detención y detección Transcreener y la combinación se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. Los datos se adquirieron en un lector de fluorescencia Envision (PerkinElmer) usando una espejo general dual Cy5 FP de 620 de excitación, un filtro Cy5 FP de 620 de excitación y un filtro de emisión 688 (S) y emisión 688 (P).
- 20 [3] Preparación de ACC2rh. La inhibición de la ACC2 humana se midió usando ACC2 recombinante humana purificada (ACC2rh). Brevemente, se adquirió un clon de ACC2 de longitud completa Cytomax de Cambridge Bioscience Limited y se secuenció y se subclonó en PCDNA5 FRT TO-TOPO (Invitrogen, Carlsbad, CA). La ACC2 se expresó en células CHO mediante la inducción de tetraciclina y se recolectó en 5 litros de DMEM/F12 con glutamina, biotina, higromicina y blastidina con tetraciclina 1 µg/ml (Invitrogen, Carlsbad, CA). Después, el medio acondicionado que contenía ACC2 se aplicó a una columna de Softlink Soft Release Avidin (Promega, Madison, Wisconsin) y se eluyó con biotina 5°mM. Se eluyeron 4 mg de ACC2 a una concentración de 0,05 mg/ml (determinada mediante A280) con una pureza estimada del 95 % (determinada mediante A280). La ACC2 purificada se dializó en Tris 50°mM, NaCl 200°mM, DTT 4°mM, EDTA 2°mM y glicerol al 5 %. La proteína reunida se congeló y se almacenó a -80 °C, sin pérdida de actividad tras la descongelación. Para la medición de la actividad de ACC2 y la evaluación de la inhibición de ACC2, los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se añadieron a la enzima ACC2rh como una solución madre 5x con una concentración final de DMSO del 1 %.
- 25 [4] Medición de la inhibición de ACC2. La ACC2h se ensayó en una placa de 384 pocillos Costar n.º 3676 (Costar, Cambridge, MA) usando el kit de ensayo de FP de detección de ADP Transcreener (Bellbrook Labs, Madison, Wisconsin) usando las condiciones recomendadas por el fabricante para una reacción de ATP 50°µM. Las condiciones finales para el ensayo fueron HEPES 50°mM, pH 7,2, MgCl₂ 10°mM, citrato tripotásico 7,5°mM, DTT 2°mM, BSA 0,1 mg/ml, acetil-CoA 30°µM, ATP 50 µM y KHCO₃ 8°mM. Normalmente, una reacción de 10 µl se realizó durante 50 min a 25 °C y se añadieron 10 µl de tampón de detención y detección Transcreener y la combinación se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. Los datos se adquirieron en un lector de fluorescencia Envision (PerkinElmer) usando una espejo general dual Cy5 FP de 620 de excitación, un filtro Cy5 FP de 620 de excitación y un filtro de emisión 688 (S) y emisión 688 (P).
- 30
35
40
45
50
55

Los resultados de uso de los ensayos Transcreener de ACC1h recombinante y ACC2h recombinante descritos anteriormente se resumen en la siguiente tabla para los compuestos de Fórmula (I) ejemplificados en los Ejemplos anteriores. Todos los ejemplos en ambos ensayos se realizaron con un mínimo de n = 3.

ES 2 602 111 T3

Ejemplo	ACC1h (nM)	ACC2h (nM)
1	176	184
2	59,6	84,1
3	5400	2260
4	116	53
5	163	114
6	260	115
7	113	74,2
8	156	175
9	30,9	29,7
10	30,1	35,5
11	180	268
12	152	94,5
13	221	143
14	139	76,1
15	6,11	7,88
16	9,75	11,6
17	15,6	21,6
18	4,5	14,6
19	837	487
20	355	300
21	627	507
22	1010	685
23	1370	420
24	3140	557
25	600	202
26	20,4	7,49
27	2910	1140
28	6,70	5,35
29	13,7	6,16
30	16,1	18,8
31	23,1	54,8
32	31,8	12,5
33	16,3	8,7
34	55,8	42,6
35	32,6	12,5
36	44,4	29,3
37	6,6	3,2
38	33,5	19,9
39	29,1	29,8
40	10,2	6,1
41	8,6	15,2
42	39,9	30,4
43	98,4	133
44	34,4	35,9
45	4,9	10,0
46	11,6	15,7
47	32,5	25,7
48	59,5	28,0
49	54,7	24,7

Evaluación *in vivo* de corta duración de la inhibición de ACC en animales de experimentación

La actividad inhibidora de ACC de los compuestos de la presente invención puede confirmarse *in vivo* mediante la evaluación de su capacidad para reducir los niveles de malonil-CoA reductasa en el hígado y el tejido muscular de animales tratados.

- 5 Medición de la inhibición de la producción de malonil-CoA en animales experimentales. En este procedimiento, se aleatorizaron antes del estudio ratas macho Sprague-Dawley, mantenidos con dieta convencional y agua a discreción (225-275 g). Los animales o bien fueron alimentados o bien se mantuvieron en ayunas durante 18 horas antes del comienzo del experimento. A las dos horas en el ciclo de luz los animales se dosificaron por vía oral con un volumen de 5 ml/kg, (metilcelulosa al 0,5 %; vehículo) o con el compuesto apropiado (preparado en el vehículo).
- 10 Se incluyeron controles de vehículo alimentados para determinar los niveles basales de malonil-CoA tisular mientras que se incluyeron animales en ayunas para determinar el efecto que tenía el ayuno en los niveles de malonil-CoA. Una hora después de la administración del compuesto los animales fueron asfixiados con CO₂ y se retiraron los tejidos. Específicamente, la sangre se recogió mediante punción cardíaca y se colocó en tubos BD Microtainer que contenían EDTA (BD Biosciences, NJ), se mezcló y se colocó en hielo. El plasma se usó para determinar la exposición al fármaco. Se retiraron el hígado y el cuádriceps, se fijaron por congelación inmediatamente, se envolvieron en papel de aluminio y se almacenaron en nitrógeno líquido.

- Los tejidos se pulverizaron en N₂ líquido para asegurar la uniformidad en la toma de muestras. La malonil-CoA se extrajo del tejido (150-200 mg) con 5 volúmenes de ácido tricarbóxico al 10 % en Matriz de Lisis A (MP Biomedicals, PN 6910) en un FastPrep FP120 (Thermo Scientific, velocidad = 5,5; durante 45 segundos). El sobrenadante que contenía la malonil-CoA se retiró de los restos celulares tras la centrifugación a 15000 x g durante 30 minutos (centrífuga Eppendorf 5402). Las muestras se congelaron de manera estable a -80°C hasta que se complete el análisis.
- 20

El análisis de niveles de malonil CoA en el hígado y el tejido muscular puede evaluarse utilizando la siguiente metodología.

- 25 El procedimiento utiliza los siguientes materiales: sal de tetralitio de malonil-CoA y sal de trilitio de malonil-¹³C₃-CoA que se adquirieron de Isotec (Miamisburg, OH, EE.UU.), perclorato de sodio (Sigma, n.º del cat. 410241), ácido tricloroacético (ACROS, n.º del cat. 42145), ácido fosfórico (J.T. Baker, n.º del cat. 0260-01), formiato de amonio (Fluka, n.º del cat.17843), metanol (calidad HPLC, J.T. Baker, n.º del cat. 9093-33) y agua (calidad HPLC, J.T. Baker, 4218-03) se usaron para hacer las fases móviles necesarias. Las columnas de extracción en fase sólida en línea Strata-X, 25 μ m, 20 \circ mm x 2,0 \circ mm DI (n.º del cat. 00M-S033-B0-CB) se obtuvieron de Phenomenex (Torrance, CA, EE.UU.). Las columnas de fase inversa SunFire C18, 3,5 μ m, 100 \circ mm x 3,0 \circ mm ID (n.º del cat. 186002543) se adquirieron de Waters Corporation (Milford, MA, EE.UU.).
- 30

- Este procedimiento puede realizarse utilizando el siguiente equipo. Cromatografía bidimensional utilizando una bomba binaria Agilent 1100, una bomba cuaternaria Agilent 1100 y dos válvulas de dos posiciones de 6 puertos Valco Cheminert. Las muestras se introdujeron a través de un automuestreador LEAP HTC PAL con pila refrigerada Peltier mantenido a 10 °C y un bucle de muestreo de 20 μ l. Las soluciones de lavado de agujas para el automuestreador eran ácido tricloroacético al 10 % en agua (p/v) para el Lavado 1 y metanol:agua 90:10 para el Lavado 2. La columna analítica (Sunfire) se mantuvo a 35 °C utilizando un horno de columna MicroTech Scientific Micro-LC. El eluyente se analizó en un espectrómetro de masas de cuadrupolo triple ABI Sciex API3000 con Turbo Ion Spray.
- 35
- 40

- Se realizó una cromatografía bidimensional en paralelo usando distintas condiciones de gradiente de elución para la extracción en fase sólida en línea y la cromatografía de fase inversa. El diseño general del procedimiento fue de manera que la primera dimensión se utilizó para la muestra de limpieza y la captura del analito de interés seguido de un breve acoplamiento de ambas dimensiones de elución desde la primera dimensión a la segunda dimensión. Las dimensiones se desacoplaron posteriormente permitiendo la elución por gradiente del analito de la segunda dimensión para la cuantificación mientras se preparaba simultáneamente la primera dimensión de la muestra siguiente 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 el ancho del pico, la forma de pico y el tiempo de elución óptimos.
- 45

- La primera dimensión del sistema HPLC utilizó la columna de extracción en fase sólida en línea Phenomenex strata-X y la fase móvil consistía en perclorato de sodio 100 \circ mM/ácido fosfórico 0,1 % (v/v) para el disolvente A y metanol para el disolvente B.
- 50

- La segunda dimensión del sistema de HPLC utilizó la columna de fase inversa Waters SunFire C18 y la fase móvil consistía en formiato de amonio 100 \circ 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 estuviera en una concentración suficiente para eluir el analito de la columna SPE en línea mientras la mantenía en la analítica. Después, el gradiente se elevó linealmente al 74,5 % de A en 4,5 minutos antes de una etapa de lavado y reequilibrado.
- 55

La espectrometría de masas, cuando se combina con la HPLC, puede ser un procedimiento altamente selectivo y sensible para la medición cuantitativa de analitos en matrices complejas, pero todavía está sujeta a interferencias y a la supresión. Mediante el acoplamiento de un HPLC bidimensional al espectrómetro de masas, estas interferencias se redujeron significativamente. Además, mediante la utilización de la función de monitorización de reacciones múltiples (MRM) del espectrómetro de masas de triple cuadrupolo, la relación de señal a ruido mejoró significativamente.

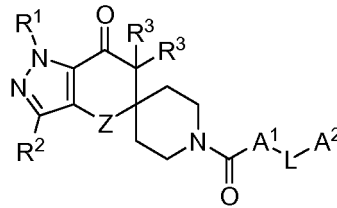
Para este ensayo, el espectrómetro de masas se operó en el modo de ion positivo con una tensión del TurbolonSpray de 2250 V. El gas de nebulización se calentó a 450 °C. El potencial de desagrupación (PD), el potencial de centralización (PC) y la energía de colisión (EC) se ajustaron a 60, 340 y 42 V, respectivamente. La resolución del Cuadrupolo 1 (Q1) se ajustó a la resolución unitaria con el Cuadrupolo 3 (Q3) ajustado a baja resolución. El gas CAD se ajustó a 8. Las transiciones MRM controladas 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 esperado para el analito, de lo contrario, se desvió a los residuos para ayudar a preservar la fuente y mejorar la robustez de la instrumentación. Los cromatogramas resultantes se integraron usando el software Analyst (Applied Biosystems). Las concentraciones tisulares de malonil CoA se calcularon a partir de una curva patrón preparada en una solución de ácido tricloroacético al 10 % en agua.

Las muestras que comprenden la curva patrón para la cuantificación de malonil-CoA en los extractos de tejido se prepararon en ácido tricloroacético (TCA) al 10 % (p/v) y osciló de 0,01 a 1 pmol/μl. Se añadió malonil-¹³C₃-CoA (concentración final de 0,4 pmol/μl) a cada componente y muestra de la curva patrón como patrón interno.

Se prepararon seis controles de calidad intra-ensayo; tres partir de un extracto agrupado preparado a partir de animales en ayunas y tres a partir de un conjunto hecho de animales alimentados. Estos se realizaron como muestras independientes con adiciones de 0, 0,1 o 0,3 pmol/μl de ¹²C-malonil-CoA, así como con malonil-¹³C₃-CoA (0,4 pmol/μl). Cada control de calidad intra-ensayo contenía un 85 % de extracto de tejido acuoso con la porción restante constituida por patrón interno (0,4 pmol/μl) y ¹²C-malonil-CoA. Se incluyeron controles inter ensayo en cada ejecución; que consistían en una muestra de cuádriceps agrupada de animales en ayuno y una de animales alimentados y/o una muestra de hígado agrupada de animales en ayuno y una de animales alimentados. Todos estos controles tenían adiciones de malonil-¹³C₃CoA (0,4 pmol/μl).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

- 5 R^1 es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), tetrahydrofuranilo o oxetanilo; en el que dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de alcoxi (C_1-C_3), hidroxilo, fluoro, fenilo, tetrahydrofuranilo u oxetanilo;
 R^2 es hidrógeno, halo, alquilo (C_1-C_3) o ciano;
 R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_3);
 10 L es un enlace directo o un alquileo (C_1-C_6) en el que un carbono del alquileo (C_1-C_6) está opcionalmente reemplazado por $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-O-$, $-S-$, NH o N -alquilo (C_1-C_3);
 Z es CH_2 u O;
 A^1 y A^2 son cada uno independientemente arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 a 12 miembros o arilo heterocíclico condensado de 8 a 12 miembros; en el que dicho arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo de 5 a 12 miembros o arilo heterocíclico condensado de 8 a 12 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), halo, amino, alquilamino (C_1-C_3), di-alquilamino (C_1-C_3), hidroxilo, ciano y amido en el que la porción alquilo del alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), alquilamino (C_1-C_3) y di-alquilamino (C_1-C_3) está opcionalmente sustituida con uno a cinco fluoro; y en el que uno de A^1 o A^2 está sustituido con CO_2R^4 , $(C_1-C_6)CO_2R^4$, tetrazolilo o tetrazolilo (C_1-C_6); y
 15 R^4 es alquilo (C_1-C_8), cicloalquilo (C_3-C_8) o alquil (C_1-C_6)-cicloalquilo (C_3-C_8);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R^1 es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) o tetrahydrofuranilo; R^2 es hidrógeno o metilo; cada R^3 es hidrógeno; y L es un enlace directo u O; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R^1 es alquilo (C_2-C_4); A^1 y A^2 son cada uno independientemente fenilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, benzopirazinilo, benzoimidazolilo, benzoimidazonilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, indazolilo, indolinonilo, naftiridinilo, quinolinilo, quinolinonilo, dihidroquinolinonilo, oxo-dihidroquinolinonilo, isoquinolinilo, isoquinolinonilo, dihidroisoquinonilo u oxo-dihidroisoquinonilo, en el que cada A^1 y A^2 están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, metilo, metoxi, amino, metilamino, dimetilamino, amido o ciano; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- 35 5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que A^1 es fenilo, piridinilo, indazolilo, indolilo, benzoimidazolilo, pirrolopiridinilo o pirrolopirimidinilo; cada uno opcionalmente sustituido con un metilo, metoxi, metilamino o dimetilamino; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 4 o 5 en el que A^2 es fenilo sustituido con CO_2H o tetrazolilo; y L es un enlace directo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 7. El compuesto de la reivindicación 6 en el que A^1 es fenilo, indolilo o benzoimidazolilo opcionalmente sustituidos con metilo, o piridinilo opcionalmente sustituido con metilamino o dimetilamino; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto seleccionado de:

- 45 ácido 4-((4-(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)fenoxi)metil)benzoico;
 ácido 3-(4-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-6-metoxipiridin-2-il)benzoico;
 ácido 3-(4-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)benzoico;
 ácido 3-{5-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-(metilamino)piridin-2-il}benzoico;

- ácido 3-{5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-(metilamino)piridin-2-il}benzoico;
- ácido 4'-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]bifenil-3-carboxílico;
- 5 ácido 4'-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]bifenil-3-carboxílico;
- ácido 4-{5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-(metilamino)piridin-2-il}benzoico;
- ácido 4-{4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-metoxipiridin-2-il}benzoico;
- 10 ácido 3-{4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-metoxipiridin-2-il}benzoico;
- ácido 4-{4-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-metoxipiridin-2-il}benzoico;
- ácido 3-{4-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-metoxipiridin-2-il}benzoico;
- 15 ácido 4-{5-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-(metilamino)piridin-2-il}benzoico;
- ácido 4-{5-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]6-(etilamino)piridin-2-il}benzoico;
- 20 ácido 4-{6-(etilamino)-5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]piridin-2-il}benzoico;
- ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-4-il}benzoico;
- ácido 4-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-4-il}benzoico;
- 25 ácido 3-{2-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-4-il}benzoico;
- ácido 4-{2-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-4-il}benzoico;
- 30 ácido 3-{5-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-(etilamino)piridin-2-il}benzoico;
- ácido 3-{6-(etilamino)-5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]piridin-2-il}benzoico;
- ácido 3-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-5-(1,3-oxazol-2-il)benzoico;
- 35 ácido 4-[(4-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]fenoxi)metil]benzoico;
- ácido 3-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-5-(1,3-oxazol-2-il)benzoico;
- 40 ácido 3-{6-(isopropilamino)-5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]piridin-2-il}benzoico;
- ácido 4-{5-[(1-*terc*-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-(isopropilamino)piridin-2-il}benzoico;
- ácido 4-{6-(isopropilamino)-5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]piridin-2-il}benzoico;
- 45 ácido 4-{6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indazol-4-il}benzoico;
- ácido 3-{4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il}benzoico;
- 50 ácido 4-{4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6oxo-1,6-dihidropiridin-2-il}benzoico;
- ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}benzoico;
- ácido 4-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-4-il}benzoico;
- 55 ácido 4-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol-3,2-c]piridin-4-il}benzoico;
- ácido (5-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-4-il}-2-metoxifenil)acético;
- 60 ácido 3-{6-(dimetilamino)-4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]piridin-2-il}benzoico;
- ácido 4-{6-(dimetilamino)-4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]piridin-2-il}benzoico;
- ácido 4-{6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-4-il}benzoico;
- 65 ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol-3,2-c]piridin-4-il}benzoico;

- ácido 3-{6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-il}benzoico;
 ácido 4-{6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-4-il}benzoico;
 5 ácido 4-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}benzoico;
 ácido 3-{6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-4-il}benzoico;
 10 ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-4-il}benzoico;
 ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-6-il}benzoico;
 ácido 4-{5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]piridin-2-il}benzoico;
 15 ácido 3-{5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-(metilamino)piridin-3-il}benzoico;
 ácido 4-{5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-(metilamino)piridin-3-il}benzoico;
 20 ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-bencimidazol-4-il}benzoico;
 ácido 4-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-bencimidazol-5-il}benzoico;
 ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-bencimidazol-5-il}benzoico;
 25 ácido 3-(6-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il}benzoico;
 ácido 4-(6-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil)-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-il}benzoico;
 30 ácido 1-isopropil-1'-{3'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il}carbonil]-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona; y 1-*terc*-butil-1'-{3'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il}carbonil]-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 8 seleccionado de

- ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-bencimidazol-4-il}benzoico;
 35 ácido 4-{6-(dimetilamino)-4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]piridin-2-il}benzoico;
 ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-4-il}benzoico;
 40 ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-il}benzoico;
 ácido 4-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-bencimidazol-5-il}benzoico;
 ácido 3-{2-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-bencimidazol-5-il}benzoico;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 8, que es

ácido 4-{4-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-metoxipiridin-2-il}benzoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 11. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

12. La composición de la reivindicación 11 que comprende además al menos un agente antidiabético adicional.

55 13. La composición de la reivindicación 12 en la que dicho agente antidiabético se selecciona entre el grupo que consiste en metformina, acetohexamida, clorpropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida, tolbutamida, tendamistat, trestatina, acarbosa, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q, salbostatina, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona,

englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona, exendina-3, exendina-4, trodusquemina, resveratrol, extracto de hirtiosal, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina.

- 5 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 para su uso como medicamento.
15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento para tratar o retrasar la progresión o la aparición de la diabetes de tipo 2 y los trastornos relacionados con la diabetes en animales.
- 10 16. Una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 para su uso en un procedimiento para tratar o retrasar la progresión o la aparición de la diabetes de tipo 2 y los trastornos relacionados con la diabetes en animales.