

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 668**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04	(2006.01)	A61P 35/04	(2006.01)
C07D 487/04	(2006.01)		
C07D 491/048	(2006.01)		
C07D 495/04	(2006.01)		
C07D 519/00	(2006.01)		
A61K 31/438	(2006.01)		
A61K 31/444	(2006.01)		
A61K 31/4545	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 35/02	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2013 PCT/CN2013/000216**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO2013127269**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2013 E 13755811 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2820008**

54 Título: **Derivados de amidas y sulfonamidas amido espirocíclicas**

30 Prioridad:

02.03.2012 US 201261606291 P

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

29.06.2017

73 Titular/es:

**GENENTECH, INC. (50.0%)
1 DNA Way
South San Francisco CA 94080-4990, US y
FORMA TM, LLC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BAIR, KENNETH W.;
BAUMEISTER, TIMM R.;
DRAGOVICH, PETER;
LIU, XIONGCAI;
PATEL, SNAHEL;
ZAK, MARK;
ZHAO, GUILING;
ZHANG, YAMIN y
ZHENG, XIAOZHANG**

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 620 668 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

Derivados de amidas y sulfonamidas amido espirocíclicas.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de amidas y sulfonamidas amido espirocíclicas, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento del cáncer, incluyendo leucemias y tumores sólidos, enfermedades inflamatorias, osteoporosis, aterosclerosis, síndrome de colon irritable, y otras enfermedades y afecciones médicas. La presente invención también se refiere a ciertos compuestos de amidas y sulfonamidas amido espirocíclicas para su uso en la inhibición de nicotinamida fosforribosiltransferasa ("NAMPT").

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) desempeña un papel fundamental en el metabolismo de la energía celular y la señalización celular. El NAD juega un papel importante en el metabolismo energético, ya que el anillo de piridina en la molécula de NAD acepta y dona fácilmente electrones en reacciones de transferencia de hidruros catalizadas por numerosas deshidrogenasas. La enzima nicotinamida fosforribosiltransferasa (NAMPT, NMPRT, NMPRTasa, o NAmPRTasa, nomenclatura internacional: E.C. EC 2.4.2.12), promueve la condensación de nicotinamida con 5-fosfo-ribosil-1-pirofosfato para generar nicotinamida mononucleótido, que es un precursor en la biosíntesis de NAD.

La NAMPT está implicada en una diversidad de funciones, incluyendo la promoción de la maduración de las células musculares lisas vasculares, la inhibición de la apoptosis de neutrófilos, la activación de los receptores de insulina, el desarrollo de linfocitos T y B, y la reducción de la glucosa en sangre. Por lo tanto, los inhibidores de la NAMPT de molécula pequeña tienen usos potenciales como terapias en una diversidad de enfermedades o afecciones, incluyendo cánceres que implican tumores sólidos y líquidos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia, linfoma, cáncer de ovario, glioma, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores rino-gástricos, cáncer colorrectal, cáncer del SNC, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas y enfermedad de Hodgkin. Los inhibidores de NAMPT también tienen usos potenciales como terapias para enfermedades o afecciones tales como cáncer, artritis reumatoide, diabetes, aterosclerosis, sepsis o envejecimiento.

Rongvaux et al. han demostrado que NAMPT está implicada en la regulación de la viabilidad celular durante el estrés genotóxico u oxidativo y, por lo tanto, los inhibidores de NAMPT pueden ser útiles como tratamientos para la inflamación. Rongvaux, A., et al. *J. Immunol.* 2008, 181, 4685-4695. NAMPT también puede tener efectos sobre la reacción de las células endoteliales a altos niveles de glucosa, estrés oxidativo y el envejecimiento. Por lo tanto, los inhibidores de NAMPT pueden permitir que las células endoteliales proliferantes resistan el estrés oxidativo del envejecimiento y de glucosa alta, y utilizar productivamente el exceso de glucosa para soportar la longevidad replicativa y la actividad angiogénica.

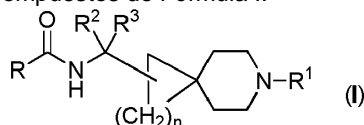
En particular, se ha demostrado que los inhibidores de NAMPT interfieren con la biosíntesis de NAD e inducen la muerte celular apoptótica sin ningún efecto dañino en el ADN o efectos primarios sobre el metabolismo de la energía celular y, por lo tanto, tienen importantes efectos antitumorales. Por ejemplo, el inhibidor de NAMPT FK866 tiene estos efectos bioquímicos, y también se ha demostrado que reduce los niveles de NAD, induce un retraso en el crecimiento tumoral y mejora la radiosensibilidad tumoral en un modelo de carcinoma mamario de ratón. Véase, por ejemplo, Hasmann M. e I. Schemainda, "FK866, a Highly Specific Noncompetitive Inhibitor of Nicotinamide Phosphoribosyltransferase, Represents a Novel Mechanism for Induction of Tumor Cell Apoptosis", *Cancer Res.* 2003, 63, 7436-7442; Dreves, J. et al., "Antiangiogenic potency of FK866/K22.175, a new inhibitor of intracellular NAD biosynthesis, in murine renal cell carcinoma", *Anticancer Res.* 2003, 23, 4853-4858.

Más recientemente, se ha mostrado otro inhibidor de NAMPT, CHS-828, para inhibir de forma potente el crecimiento celular en un amplio rango de líneas celulares de tumor. Véase Olesen, U.H. et al., "Anticancer agent CHS-828 inhibits cellular synthesis of NAD", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008, 367, 799-804; Ravaud, A. et al., "Phase I study and guanidine kinetics of CHS-828, a guanidine-containing compound, administered orally as a single dose every 3 weeks in solid tumors: an EORTC study", *Eur. J. Cancer* 2005, 41, 702-707. Tanto FK866 como CHS-828 se encuentran actualmente en ensayos clínicos como tratamientos contra el cáncer.

Aún existe la necesidad de potentes inhibidores de NAMPT con propiedades farmacéuticas deseables. Se ha encontrado que ciertos derivados de amidas y sulfonamidas amido espirocíclicas en el contexto de esta invención tienen actividad de modulación de NAMPT.

RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I:



5 en la que:

R es

- 10 (a) un heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, y uno, dos o tres átomos de N adicionales, en la que dicho heteroarilo bicíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo y alcoxilo, y en la que uno o más átomos de N de dicho heteroarilo bicíclico son opcionalmente un N-óxido; o
- 15 (b) un anillo de heterocicloalquilo unido a nitrógeno de cinco o seis miembros condensado a un fenilo o heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros, en la que dicho fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo y alcoxilo; y

20 R^1 es H, $-(\text{alquileo } C_{1-4})_{0-1}C(O)R^a$, $-(\text{alquileo } C_{1-4})_{0-1}CO_2R^a$, $-(\text{alquileo } C_{1-4})_{0-1}S(O)R^a$, $-(\text{alquileo } C_{1-4})_{0-1}SO_2R^a$, $-C(O)NH(R^a)$, $-C(O)N(R^a)_2$, o $-C(O)C(O)NH(R^a)$;
en la que cada R^a es independientemente

- 25 (1) alquilo, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R^m ,
en la que cada R^m se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, $-NR^bR^c$, alcoxilo, ciano, halo, $-C(O)$ alquilo, $-CO_2$ alquilo, $-CONR^bR^c$, $-S(O)$ alquilo, $-SO_2$ alquilo, $-SO_2NR^bR^c$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenoxilo y $-O$ -alquil-OH;
30 en la que R^b es H o alquilo;
 R^c es H, alquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, $-C(O)$ alquilo, $-CO_2$ alquilo, $-SO_2$ alquilo, $-C(O)NH_2$, o $C(O)H$; y
cada grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo en R^m está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, hidroxilo, $-NR^bR^c$, alcoxilo, haloalcoxilo, ciano, halo, oxo, $-C(O)$ alquilo, $-CO_2$ alquilo, $-C(O)$ -heterocicloalquilo, $-C(O)$ -heterocicloalquilo, $-CONR^bR^c$, $-S(O)$ alquilo, $-SO_2$ alquilo, $-SO_2$ -haloalquilo, $-SO_2NR^bR^c$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
35 en la que cada alquilo o alcoxilo está sin sustituir o sustituido con $-NR^bR^c$, heterocicloalquilo, heteroarilo, o $-C(O)$ alquilo; y
cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido con alquilo, halo, o $-C(O)$ alquilo;
(2) fenilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, hidroxilo, $-NR^bR^c$, alcoxilo, haloalcoxilo, ciano, halo, oxo, $-C(O)$ alquilo, $-CO_2$ alquilo, $-C(O)$ -heterocicloalquilo, $-CONR^bR^c$, $-S(O)$ alquilo, $-SO_2$ alquilo, $-SO_2$ -haloalquilo, $-SO_2NR^bR^c$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;
40 en la que cada alquilo o alcoxilo está sin sustituir o sustituido con $-NR^bR^c$, heterocicloalquilo, heteroarilo, o $-C(O)$ alquilo; y
cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido con alquilo, halo, o $-C(O)$ alquilo; o
50 (3) $-NR^xR^y$,
donde R^x es H o alquilo; y
 R^y es H, alquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, $-C(O)$ alquilo, $-CO_2$ alquilo, o $-SO_2$ alquilo;
 R^2 y R^3 son cada uno independientemente H o deuterio; y
55 n es 1 o 2;

y estereoisómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y estereoisómeros.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas, cada una comprendiendo una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden comprender además al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

En otro aspecto, la invención se refiere a al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica, un sujeto que la padece, mediada por la actividad de NAMPT, que comprende administrar al sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I, o que comprende administrar al sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de Fórmula I para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación del cáncer.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación del cáncer, donde el cáncer puede seleccionarse entre leucemia, linfoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer del SNC, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas y enfermedad de Hodgkin.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación del cáncer, donde el cáncer puede seleccionarse entre cánceres con tumores sólidos y líquidos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia, linfoma, cáncer de ovario, glioma, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores rino-gástricos, cáncer colorrectal, cáncer del SNC, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas y enfermedad de Hodgkin.

En otro aspecto, los compuestos de Fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como moduladores de NAMPT. Por lo tanto, la invención se refiere a una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I para su uso en la modulación de la actividad de NAMPT, incluyendo cuando NAMPT está en un sujeto, que comprende exponer NAMPT a una cantidad eficaz de al menos un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula I.

En otro aspecto más, la presente invención se refiere a métodos para elaborar compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En ciertas realizaciones de los compuestos, composiciones farmacéuticas, y métodos de la invención, el compuesto de Fórmula I es un compuesto seleccionado entre las especies descritas o ilustradas en la descripción detallada a continuación, o es una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

Realizaciones, características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a través de la práctica de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA Y REALIZACIONES PARTICULARES

La mayor parte de los nombres químicos se generaron usando la nomenclatura de la IUPAC en el presente documento. Algunos nombres químicos se generaron usando diferentes nomenclaturas o nombres alternativos o comerciales conocidos en la técnica. En caso de conflicto entre nombres y estructuras, prevalecen las estructuras.

Definiciones generales

Como se ha usado anteriormente, y a lo largo de esta divulgación, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados. Si falta una definición, tiene prioridad la definición convencional como se conoce por un experto en la técnica. Si una definición proporcionada en el presente documento entra en conflicto o es diferente de una definición proporcionada en cualquier publicación mencionada, la definición proporcionada en el presente documento tiene prioridad.

60

Como se usa en el presente documento, las expresiones "que incluye", "que contiene" y "que comprende" se usan en su sentido abierto y no limitante.

Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

- 5 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que, si el término "aproximadamente" se usa de forma explícita, cada cantidad dada en el presente documento pretende hacer referencia al valor dado real, y también pretende hacer referencia a la aproximación a tal valor dado que se podrá inferir de forma razonable en base al experto en la técnica, incluyendo equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o
- 10 de medición para tal valor dado. Cuando un rendimiento se da como un porcentaje, tal rendimiento se refiere a una masa de la entidad para la que se da el rendimiento con respecto a la cantidad máxima de la misma entidad que se podrá obtener en las condiciones estequiométricas particulares. Las concentraciones que se dan como porcentajes se refieren a relaciones de masa, a menos que se indique de manera diferente.

15 Definiciones

Como se usa en el presente documento, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo,

20 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, y similares, y grupos alquilo más largos, tales como heptilo, octilo, y similares. Como se usa en el presente documento, "alquilo inferior" se refiere a un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

25 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, incluye -O-(alquilo), en el que alquilo se ha definido anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "alcoxialquilo" significa -(alquilenil)-O-(alquilo), en el que cada "alquilo" es independientemente un grupo alquilo definido anteriormente.

30

El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NH₂.

El término "alquilamino", como se usa en el presente documento, representa un grupo amino como se ha definido anteriormente en el que un átomo de hidrógeno del grupo amino se reemplaza por un grupo alquilo como se define

35 en el presente documento. Los grupos aminoalquilo pueden definirse por la siguiente fórmula general -NH-alquilo. Esta fórmula general incluye grupos de las siguientes fórmulas generales: -NH-alquilo C₁-C₁₀ y -NH-alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos aminoalquilo incluyen, pero sin limitación aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo.

40 El término "dialquilamino", como se usa en el presente documento, representa un grupo amino como se ha definido anteriormente, en el que dos átomos de hidrógeno del grupo amino se reemplazan por grupos alquilo como se define en el presente documento. Los grupos diaminoalquilo pueden definirse por la siguiente fórmula general -N(alquilo)₂, en la que los grupos alquilo pueden ser iguales o pueden ser diferentes y pueden seleccionarse entre alquilos como se define en el presente documento, por ejemplo alquilo C₁-C₁₀ o alquilo C₁-C₆.

45

"Ariilo" significa un grupo aromático mono, bi o tricíclico, en el que todos los anillos del grupo son aromáticos. Para los sistemas bi o tricíclicos, los anillos aromáticos individuales están condensados entre sí. Los grupos arilo ejemplares incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftaleno y antraceno.

50 "Ariloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -O-(arilo), en el que arilo se define como anteriormente.

"Ariilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -(alquilenil)-(arilo), en el que alquilenilo y arilo son como se han definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes de arilalquilos comprenden un grupo

55 alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos arilalquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenitilo y naftalenilmetilo.

"Ariilalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -O-(alquilenil)-arilo, en el que alquilenilo y arilo son como se han definido anteriormente.

60

El término "ciano", como se usa en el presente documento, significa un sustituyente que tiene un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno por un triple enlace.

El término "deuterio", como se usa en el presente documento, significa un isótopo estable de hidrógeno que tiene un protón y un neutrón.

5 El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, flúor, bromo o yodo. Halo también puede representar cloro, flúor o bromo.

El término "haloalquilo" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, en el que uno o mas, por ejemplo, uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan por un átomo de halógeno, por ejemplo flúor, bromo, o cloro, en particular flúor. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, 10 monofluoro-, difluoro-, o trifluoro-metilo, -etilo o -propilo, por ejemplo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, fluorometilo, difluorometilo, o trifluorometilo, o bromoetilo o cloroetilo. De forma análoga, el término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más, por ejemplo uno, dos o tres átomos de flúor.

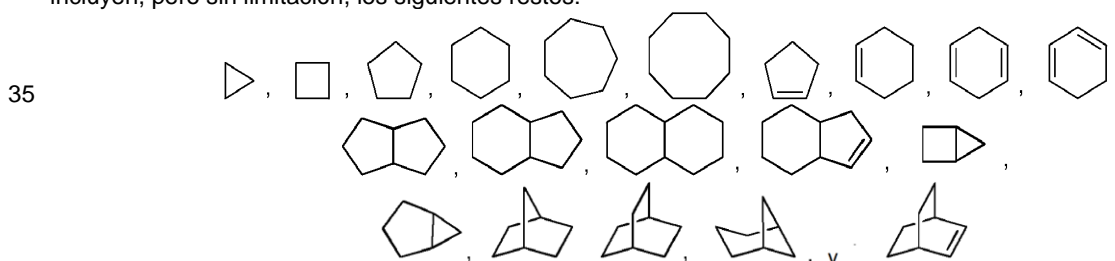
15 El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -O-(haloalquilo) en el que haloalquilo se define como anteriormente. Los grupos ejemplares haloalcoxi son bromoetoxi, cloroetoxi, trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

20 El término "hidroxi" significa un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo" representa un grupo alquilo que está sustituido con al menos un grupo hidroxilo, por ejemplo, uno, dos o tres grupos hidroxilo. La porción alquilo del grupo hidroxialquilo proporciona el punto de conexión al resto de una molécula. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 25 hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxiisopropilo, 1,4-dihidroxibutilo, y similares.

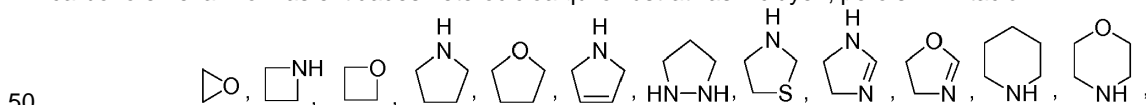
El término "oxo" significa un grupo =O y puede estar unido a un átomo de carbono o un átomo de azufre. El término "N-óxido" se refiere a la forma oxidada de un átomo de nitrógeno.

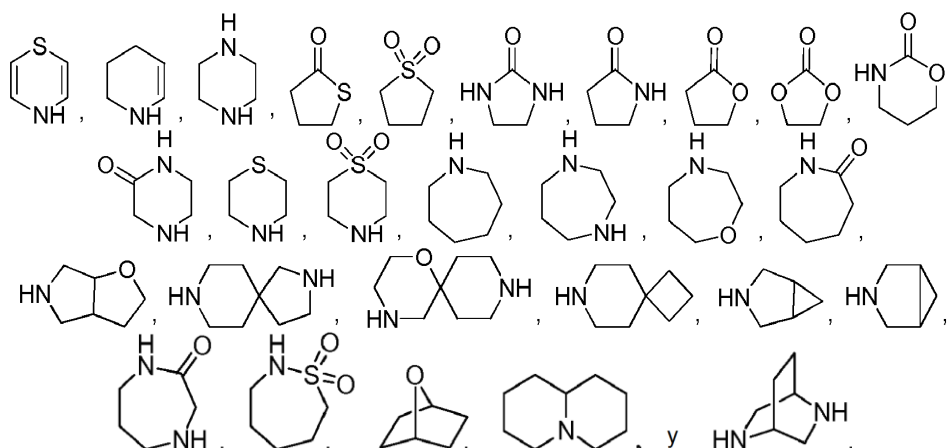
30 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico, policíclico condensado, policíclico puenteado, o espiro policíclico que tiene de 3 a 15 átomos de carbono en el anillo. Una categoría no limitante de grupos cicloalquilo son carbociclos saturados o parcialmente saturados, monocíclicos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, los siguientes restos:



El término "cicloalcoxi" se refiere a un grupo -O-(cicloalquilo).

40 "Heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura anular monocíclica, o policíclica condensada, puenteada o espiro que está saturada o parcialmente saturada y tiene de 3 a 12 átomos en el anillo seleccionados entre átomos de carbono y hasta tres heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. La estructura anular puede contener opcionalmente hasta dos grupos oxo sobre miembros del anillo de 45 carbono o azufre. Los grupos Heterocicloalquilo también incluyen anillos monocíclicos que tienen de 5 a 6 átomos como miembros del anillo, de los cuales 1, 2 o 3 miembros en el anillo se seleccionan entre N, S u O, y el resto son átomos de carbono. Un heterocicloalquilo "unido a nitrógeno" está unido al resto precursor a través de un átomo de nitrógeno en el anillo. Un heterocicloalquilo "unido a carbono" esta unido al resto precursor a través de un átomo de carbono en el anillo. Las entidades heterocicloalquilo ilustrativas incluyen, pero sin limitación:



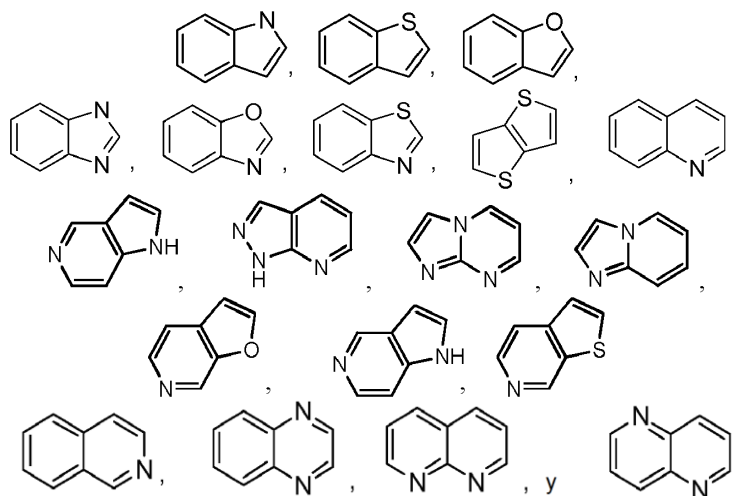


5

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo monocíclico, o policíclico condensado, aromático que tiene de tres a 15 átomos en el anillo que se seleccionan entre carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Los grupos heteroarilo adecuados no incluyen sistemas anulares que deben cambiarse para ser aromáticos, tal como pirilio. Ciertos anillos de heteroarilo de 5 miembros adecuados (como un heteroarilo monocíclico o como parte de un heteroarilo policíclico) tienen un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, o un nitrógeno más un oxígeno o azufre, o 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno. Ciertos anillos de heteroarilo de 6 miembros adecuados (como un heteroarilo monocíclico o como parte de un heteroarilo policíclico) tienen 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furo-piridinilo.

La expresión "heteroarilo bicíclico" se refiere a un heteroarilo como se ha definido anteriormente, que tiene dos anillos aromáticos constituyentes, en el que los dos anillos están condensados entre sí y al menos uno de los anillos es un heteroarilo como se ha definido anteriormente. Los heteroarilos bicíclicos incluyen grupos heteroarilo bicíclicos que comprenden 1, 2, 3 o 4 miembros de heteroátomos en el anillo y están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en amino y halo; y en los que uno o más átomos de N de dicho heteroarilo son opcionalmente un N-óxido. Los heteroarilos bicíclicos también incluyen grupos heteroarilo bicíclicos de 8, 9 o 10 miembros. Los heteroarilos bicíclicos también incluyen grupos heteroarilo bicíclicos de 8, 9 o 10 miembros que tienen 1, 2, 3 o 4 miembros de heteroátomos en el anillo y que están sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en amino y halo; y en los que uno o más átomos de N de dicho heteroarilo son opcionalmente un N-óxido. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos bicíclicos incluyen, pero sin limitación:

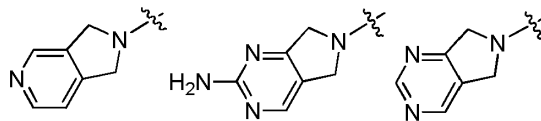
30



35

La expresión "anillo de heterocicloalquilo unido a nitrógeno de cinco o seis miembros condensado a un fenilo o heteroarilo monocíclico, en el que dicho fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con amino" incluye, pero sin

limitación, los siguientes grupos:



Los expertos en la técnica reconocerán que las especies de grupos heteroarilo, cicloalquilo y hetero-cicloalquilo
5 enumeradas o ilustradas anteriormente no son exhaustivas, y que también pueden seleccionarse las especies adicionales dentro del alcance de estos términos definidos.

Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado lleva uno o
más sustituyentes adecuados. Como se usa en el presente documento, la expresión "sin sustituir" significa que el
10 grupo especificado no lleva ningún sustituyente. Como se usa en el presente documento, la expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido por el número especificado de sustituyentes. Cuando se usa el término "sustituido" para describir un sistema estructural, la sustitución pretende producirse en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "uno o más sustituyentes" representa de una al número máximo posible de sustituciones que pueden producirse en cualquier posición permitida por la valencia en el sistema. En una determinada realización, uno o más sustituyentes significa 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes. En otra realización, uno o más sustituyentes significa 1, 2 o 3 sustituyentes. Dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

20 Cualquier átomo que se represente en el presente documento con una valencia no satisfecha se asume que tiene el número suficiente de átomos de hidrógeno para satisfacer la valencia del átomo.

25 Cuando cualquier variable (por ejemplo, alquilo, alquilenilo, heteroarilo, R^1 , R^2 , R^a , etc.) aparece en más de un lugar en cualquier fórmula o descripción proporcionada en el presente documento, la definición de esa variable en cada caso es independiente de su definición en cada caso diferente.

Los intervalos numéricos, como se usan en el presente documento, pretenden incluir números enteros secuenciales. Por ejemplo, un intervalo expresado como "de 0 a 4" o "0-4" incluye 0, 1, 2, 3 y 4.

30 Cuando se muestra un resto multifuncional, el punto de unión al núcleo se indica por una línea o guión. Por ejemplo, ariloxi- se refiere a un resto en el que un átomo de oxígeno es el punto de unión a la molécula núcleo mientras que arilo está unido al átomo de oxígeno.

35 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" incluye mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, cualquier miembro de la clase Mamíferos: seres humanos; primates no humanos, tales como chimpancés, y otros simios y especies de monos; animales de granja, tales como ganado bovino, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; y animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Los ejemplos de no mamíferos
40 incluyen, pero sin limitación, aves, peces y similares. En una realización de la presente invención, el mamífero es un ser humano.

"Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

45 El término "inhibidor" se refiere a una molécula, tal como un compuesto, un fármaco, un activador enzimático, o una hormona que bloquea o interfiere de otro modo con una actividad biológica particular.

El término "modulador" se refiere a una molécula, tal como un compuesto de la presente invención, que aumenta o disminuye, o afecta de otro modo a la actividad de una enzima o proteína dada.

50 Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad suficiente del agente para proporcionar el resultado biológico deseado. Este resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad o afección médica, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para un uso terapéutico es la cantidad de un compuesto, o de una
55 composición que comprende el compuesto, que se requiere para proporcionar un cambio clínicamente pertinente en una patología, síntoma o afección médica. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarse por un experto en la técnica usando experimentos de rutina. Por lo tanto, la expresión "cantidad eficaz" se refiere generalmente a la cantidad para la que la sustancia activa tiene un efecto terapéuticamente deseado.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" o "tratamiento" incluyen tanto tratamiento "preventivo" como "curativo". El tratamiento "preventivo" pretende indicar un aplazamiento del desarrollo de una enfermedad, un síntoma de una enfermedad, o una afección médica, la supresión de los síntomas que puedan aparecer, o la reducción del riesgo de desarrollo o reaparición de una enfermedad o síntoma. El tratamiento "curativo" incluye la
 5 reducción de la gravedad o la supresión del empeoramiento de una enfermedad, síntoma o afección existente. Por lo tanto, el tratamiento incluye mejorar o prevenir el empeoramiento de los síntomas de la enfermedad existentes, prevenir que aparezcan síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir el trastorno o enfermedad, por ejemplo, detener el desarrollo del trastorno o enfermedad, aliviar el trastorno o enfermedad, provocar la regresión del trastorno o enfermedad, aliviar una afección causada por la
 10 enfermedad o trastorno, o detener los síntomas de la enfermedad o trastorno.

Descripciones químicas adicionales

Cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar compuestos que tienen las estructuras representadas por la fórmula estructural, así como ciertas variaciones o formas. Por ejemplo, los compuestos de
 15 cualquier fórmula dada en el presente documento pueden tener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Todos los estereoisómeros, incluyendo isómeros, enantiómeros y diastereómeros ópticos, de los compuestos de la fórmula general, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la fórmula. Además, ciertas estructuras pueden existir como isómeros geométricos (es decir,
 20 isómeros *cis* y *trans*), como tautómeros, o como atropisómeros. Todas estas formas isoméricas, y mezclas de las mismas, se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención. Por lo tanto, cualquier fórmula dada en el presente documento pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas tautoméricas o atropisoméricas, y mezclas de las mismas.

25 Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físico-químicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral, tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher, o formación de una mezcla de sales
 30 diastereoméricas), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando o desalando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna de HPLC quiral. Los centros quirales de compuestos de la presente invención pueden designarse como "R" o "S" como se define por las IUPAC 1974 Recommendations.

35 Los compuestos de la invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables, que también están dentro del alcance de esta invención. Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un ácido libre o base de un compuesto de Fórmula I que no es tóxica, es fisiológicamente tolerable, es compatible con la composición farmacéutica en la que se formula, y es adecuada de otro modo para la formulación y/o administración a un sujeto. La referencia a un compuesto en el presente documento se entiende que incluye referencia a una sal
 40 farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, a menos que se indique otra cosa.

Las sales de compuestos incluyen sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, así como sales básicas formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas. Además, cuando un compuesto dado contiene tanto un resto básico, tal como, pero sin limitación, una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero sin limitación, un
 45 ácido carboxílico, un experto en la técnica reconocerá que el compuesto puede existir como un zwitterión ("sal interna"); dichas sales se incluyen dentro del término "sal" como se usa en el presente documento. Las sales de los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto con una cantidad de un ácido adecuado o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

50 Las sales ejemplares incluyen, pero si limitación, sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato ("mesilato"), etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, y
 55 pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el precursor. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal
 60 farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Las sales de adición de ácidos incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos,

butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartaratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos), y similares.

- 5 Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas), tales como dicitlohexilaminas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, y dibutilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros. Además, se analizan ácidos y bases que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos farmacéuticos, por ejemplo, por P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; 10 Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, Nueva York; y en The Orange Book (Food & Drug Administration, MD, disponible en la FDA). Además, cualquier compuesto descrito en el presente documento pretende referirse a cualquier forma no solvatada, o un hidrato, solvato, o polimorfo de tal compuesto, y mezclas del mismo, incluso si tales formas no se enumeran de forma explícita. "Solvato" significa una asociación 20 física de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en la estructura cristalina de un sólido cristalino. "Solvato" incluye tanto solvatos de fase en solución como aislables. Los solvatos adecuados incluyen los formados con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. En 25 algunas realizaciones, el disolvente es agua y los solvatos son hidratos.

- Uno o más compuestos de la invención pueden convertirse opcionalmente en un solvato. Se conocen en general métodos para la preparación de solvatos. Por lo tanto, por ejemplo, M. Caira et al., J. Pharmaceutical Sci., 93(3), 601-611 (2004), describe la preparación de los solvatos del fluconazol antifúngico en acetato de etilo, así como a 30 partir de agua. Las preparaciones similares de solvatos, hemisolvato, hidratos, y similares se describen por E. C. van Tonder et al, AAPS PharmSciTech., 5(1), artículo 12 (2004); y A. L. Bingham et al, Chem. Commun., 603-604 (2001). Un proceso típico y no limitante implica disolver el compuesto de la invención en cantidades adecuadas de disolvente (disolvente orgánico o agua o una mezcla de los mismos) a un valor superior a temperatura ambiente, y enfriar la solución a una velocidad suficiente para formar cristales que se aislen entonces por métodos estándar. Las 35 técnicas analíticas, tal como, por ejemplo, espectroscopía infrarroja, muestran la presencia del disolvente (o agua) en los cristales como un solvato (o hidrato).

- La divulgación también se refiere a profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I, y a métodos de tratamiento que emplean tales profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "profármaco" 40 significa un precursor de un compuesto designado que, después de la administración a un sujeto, produce el compuesto *in vivo* mediante un proceso químico o fisiológico tal como solvólisis o escisión enzimática, o bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco al llevarse al pH fisiológico, se convierte en el compuesto de Fórmula I). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que es no tóxico, que es biológicamente tolerable, y de otro modo adecuado para la formulación y/o administración al sujeto. 45

Los procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

- Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. 50 Los ésteres farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos incluyen los siguientes grupos: (1) ésteres de ácido carboxílico obtenidos por esterificación de los grupos hidroxilo, en los que el resto no carbonilo de la porción de ácido carboxílico del grupo éster se selecciona entre alquilo de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, acetilo, n-propilo, t-butilo, o n-butilo), alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con, por ejemplo, halógeno, alquilo C₁₋₄, o alcoxi C₁₋₄ o amino); (2) ésteres de sulfonato, tales como alquil- o aralquilsulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo); 55 (3) ésteres de aminoácidos (por ejemplo, L-valilo o L-isoleucilo); (4) ésteres de fosfonato y (5) ésteres de mono-, di- o trifosfato. Los ésteres de fosfato pueden esterificarse adicionalmente, por ejemplo, por un alcohol C₁₋₂₀ o derivado reactivo de los mismos, o por un 2,3-diacil (C₆₋₂₄) glicerol. Se proporciona un análisis adicional de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en 60 Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.

Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula I contiene un grupo funcional de ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo de ácido con un grupo tal como, por ejemplo, alquilo (C₁-C₈), alcanoiloximetilo (C₂-C₁₂), 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxi-carboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C₁-C₂)-alquilo (C₂-C₃) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-di-alquilcarbamoil (C₁-C₂)-alquilo (C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolina alquilo (C₂-C₃), y similares.

10

De forma análoga, si un compuesto de Fórmula I contiene un grupo funcional alcohol, un profármaco puede formarse por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo, tal como, por ejemplo, alcanoiloximetilo (C₁-C₆), 1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, alcoxicarboniloximetilo (C₁-C₆), N-alcoxicarbonilaminometilo (C₁-C₆), succinoilo, alcanóilo (C₁-C₆), α-aminoalcanilo (C₁-C₄), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil- α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos de origen natural, P(O)(OH)₂, -P(O)(Oalquilo (C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato), y similares.

Si un compuesto de Fórmula I incorpora un grupo funcional amina, un profármaco puede formarse por el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo, tal como, por ejemplo, R"-carbonilo, R"O-carbonilo, NR"R'-carbonilo, donde R" y R' son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇), bencilo, o R"-carbonilo es un α-aminoacilo natural o α-aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY' en la que Y¹ es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo, -C(OY²)Y³ en la que Y² es alquilo (C₁-C₄) e Y³ es alquilo (C₁-C₆), carboxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C₁-C₆), -C(Y⁴)Y⁵ en la que Y⁴ es H o metilo e Y⁵ es mono-N- o di-N,N-alquilamino (C₁-C₆) morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo, y similares.

La presente divulgación también se refiere a metabolitos farmacéuticamente activos de compuestos de Fórmula I, y usos de tales metabolitos en los métodos de la invención. Un "metabolito farmacéuticamente activo" significa un producto farmacológicamente activo del metabolismo en el cuerpo de un compuesto de Fórmula I o sal del mismo.

Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse usando técnicas rutinarias conocidas o disponibles en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 255-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

35

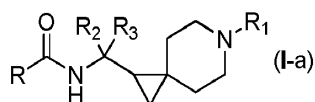
Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro, y yodo, tales como ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl y ¹²⁵I, respectivamente. Dichos compuestos marcados con isótopos son útiles en los estudios metabólicos (por ejemplo con ¹⁴C), estudios de la cinética de una reacción (con, por ejemplo ²H o ³H), técnicas de detección o formación de imágenes [tales como, tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT)] incluyendo ensayos de distribución en tejido de fármacos o sustratos, o en tratamientos radioactivos de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ¹⁸F o ¹¹C puede ser particularmente adecuado para estudios PET o SPECT. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tal como deuterio (es decir, ²H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación. Los compuestos marcados con isótopo de esta invención y profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible para un reactivo no marcado con isótopos.

El uso de los términos "sal", "solvato", "polimorfo", "profármaco", y similares, con respecto a los compuestos descritos en el presente documento pretenden aplicarse igualmente a las formas de sal, solvato, polimorfo y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, atropisómeros y racematos de los compuestos de la invención.

Compuestos de la invención

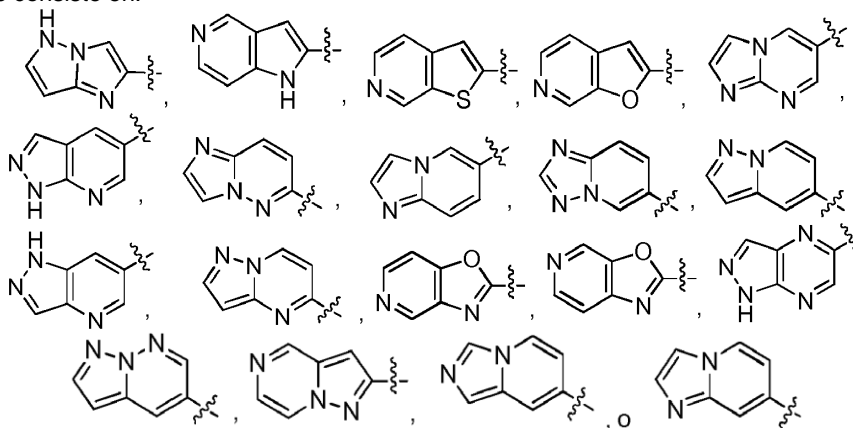
60

En algunas realizaciones de Fórmula I, los compuestos de la invención tienen la siguiente Fórmula I-a:

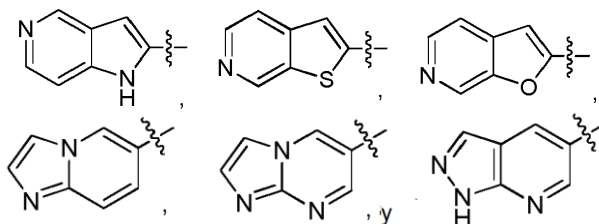


en la que R, R¹, R² y R³ son como se definen en el presente documento para la Fórmula I.

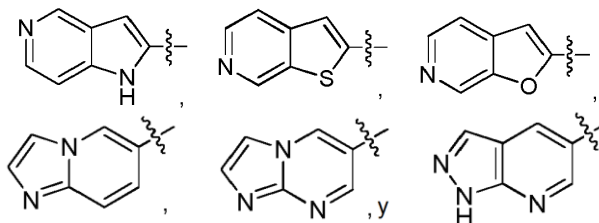
- 5 En algunas realizaciones, R es un heteroarilo bicíclico sin sustituir o sustituido como se define para la Fórmula I. En algunas realizaciones, el heteroarilo bicíclico tiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno en el anillo. En otras realizaciones, el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, sin sustituir o sustituido como se describe para la Fórmula I. En otras realizaciones, el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo de 8 o 9 miembros, sin sustituir o sustituido como se describe para la Fórmula I. En otras realizaciones, R es un heteroarilo bicíclico seleccionado
- 10 entre el grupo que consiste en:



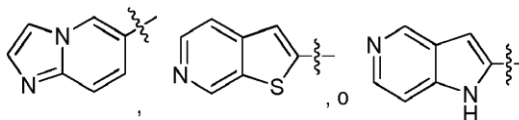
- 15 cada uno sin sustituir o sustituido como se describe para la Fórmula I. En otras realizaciones, R se selecciona entre el grupo que consiste en:



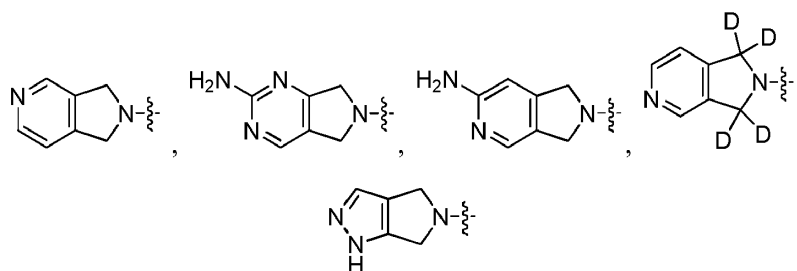
- 20 cada uno sin sustituir o sustituido como se describe para la Fórmula I. En otras realizaciones, R se selecciona entre el grupo que consiste en:



- 25 En otras realizaciones, R es

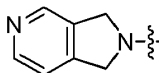


- 30 En otras realizaciones, R es un anillo de heterocicloalquilo unido a nitrógeno de cinco o seis miembros condensado a un fenilo o heteroarilo monocíclico sin sustituir o sustituido, por ejemplo, un heteroarilo de 6 miembros, como se define en la Fórmula I. En otras realizaciones, R es



o

5 Aún en otras realizaciones, R es



En otras realizaciones, R está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en amino y halo.

10

En algunas realizaciones, R¹ es H. En otras realizaciones, R¹ es -C(O)R^a, -CO₂R^a, -S(O)R^a, o -SO₂R^a. En otras realizaciones, R¹ es -C(O)R^a, -CO₂R^a, o -SO₂R^a. En otras realizaciones, R¹ es -C(O)NH(R^a) o -C(O)C(O)NH(R^a). En otras realizaciones, R^a es alquilo, sin sustituir o sustituido como se describe para la Fórmula I. En otras realizaciones, R^a es -NR^xR^y. En otras realizaciones, R^a es -CH₂C(O)R^a o -CH₂SO₂R^a.

15

En algunas realizaciones, R^a es metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, isopentilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazoilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoindolinilo, azetidino, oxetani, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirani, o tetrahidrotiofenilo, cada uno sin sustituir o sustituido como se describe para la Fórmula I. En otras realizaciones, R^a es un heteroarilo bicíclico, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, -CO₂-terc-butilo, oxo y halo. En otras realizaciones, R^a es alquilo, fenilo, bencilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno sin sustituir o sustituido como se describe para la Fórmula I. En algunas realizaciones, R^a es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 2,2-dimetilpropilo, hidroxietilo, aminoetilo, cianoetilo, etoxi, terc-butoxi, fenilo, bencilo, 25 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxetani, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, o tetrahidropirani, cada uno sin sustituir o sustituido como se describe para la Fórmula I. En otras realizaciones, R^a es terc-butoxi, 2,2-dimetilpropilo, bencilo, ciclohexilo, tetrahidropirani, fenilo, metilo, etilo, o isopropilo.

En algunas realizaciones, R^a es fenilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, cada uno sin sustituir o sustituido como se describe para la Fórmula I. En otras realizaciones, R^a es fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazoilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoindolinilo, azetidino, oxetani, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirani, o tetrahidrotiofenilo, cada uno sin sustituir o sustituido como en la Fórmula I. En otras realizaciones, R^a es fenilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, oxo, metilo, -CONH₂, acetilo, -SO₂metilo, -C(O)-isopropilo, piridazinilo, triazolilo, dimetilaminometilo, ciano, metil-triazolil-metoxi, trifluorometoxi, pirrolidinilmetilo, acetilamino, tetrazolil-metilo, metil-tetrazolil-metilo, metil-imidazolil-metilo, -NHSO₂metilo, 1,1-dioxo-35 tiomorfolinilo, 4-metil-piperazinilmetilo, -NHCONH₂, -SO₂CF₃, morfolinilmetilo, imidazolilo, -SO₂NH₂, metilpiperidinilo, metil-piperazinilo, -C(O)(4-metil-piperazinilo), morfolinilo, trifluorometilo, ciclopropilo, etilo, isoxazolilo, tetrazolilo, isopropilo, fenilo, fluoro-fenilo, terc-butilo, bencilo, N-metilpirrolidinilo, N-acetil-pirrolidinilo, isobutilo, propilo, metilpirazolilo, trifluoroetilo, pirimidinilo, oxo, acetilo, ciano, -CO₂-terc-butilo y amino.

En otras realizaciones, R¹ es alquilo, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, terc-butoxi, -C(O)NMe₂, -NHCHO, metoxi, fenoxi, ciano, acetilo, hidroxilo, -OCH₂C(CH₃)=OH, -NH(acetilo) y -N(Me)(acetilo).

45

En otras realizaciones, R¹ es -SO₂R^a, donde R^a es metilo, etilo, fenilo, bencilo, o 2,2-dimetilpropilo.

En otras realizaciones, R¹ es -C(O)NHR^a, en la que R^a es metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, ciclohexilo, -CH₂-ciclohexilo, oxetani, o metiloxetani, o R^a es un grupo fenilo o bencilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, metilo, flúor, metoxi, y cloro.

50

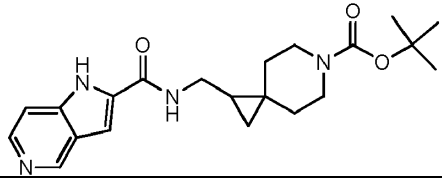
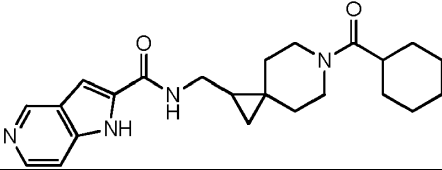
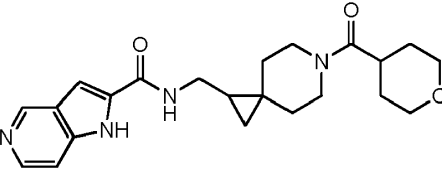
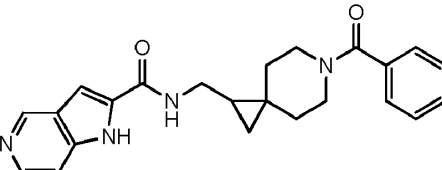
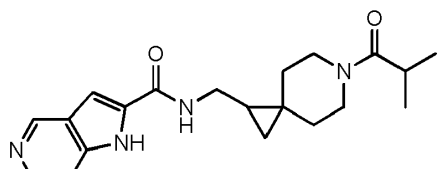
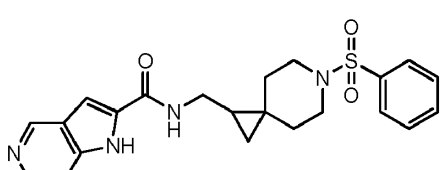
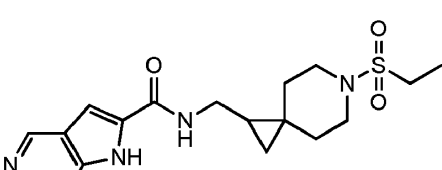
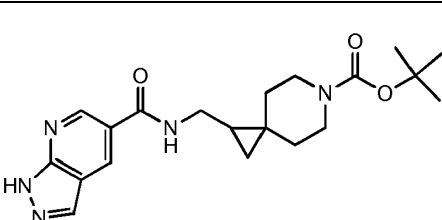
En algunas realizaciones, uno de R² y R³ es deuterio y el otro es H. En otras realizaciones, tanto R² como R³ son H.

En algunas realizaciones, cada alquilo o alquileno que se ha descrito anteriormente es independientemente un alquilo C₁₋₁₀. En otras realizaciones, cada alquilo o alquileno en la Fórmula I es independientemente un alquilo C₁₋₆. Aún en otras realizaciones, cada alquilo o alquileno en la Fórmula I es independientemente un alquilo C₁₋₄.

5

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se elige entre la siguiente tabla:

Ej.	Estructura	Nombre químico
1		2-[(1,3-dihidropirrolo[3,4-c]-piridin-2-carbonilamino)metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo
2		2-[(tieno-[2,3-c]piridin-2-carbonilamino)-metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo
3		2-[(imidazo-[1,2-a]pirimidin-6-carbonilamino)metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo
4		2-[(furo[2,3-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo
5		2-[(imidazo-[1,2-a]piridin-6-carbonilamino)metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo
6		N-[[8-(3,3-dimetil-butanoil)-8-azaespiro-[2,5]octan-2-il]-metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
7		N-[[8-(2-fenilacetil)-8-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida

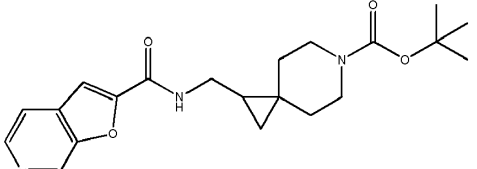
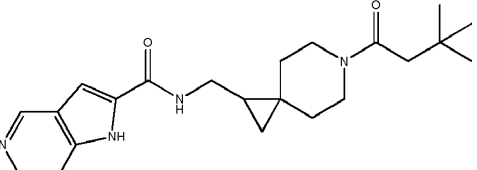
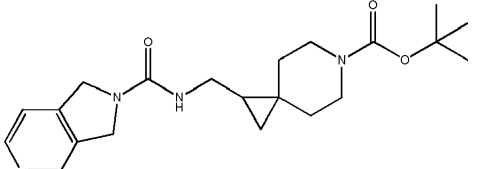
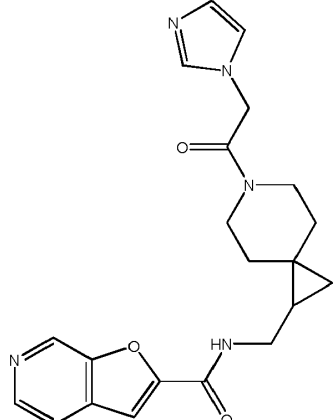
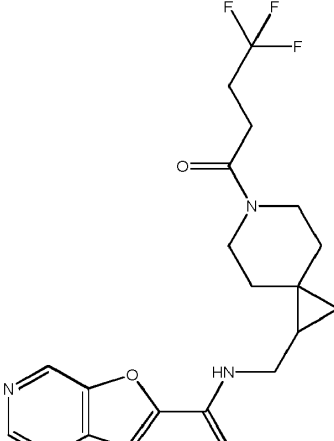
Ej.	Estructura	Nombre químico
8		2-[(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carbonilamino)-metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo
9		N-[[8-(ciclohexanocarbonil)-8-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
10		N-[[8-(tetrahidropiran-4-carbonil)-8-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
11		N-[(8-benzoil-8-azaespiro[2,5]octal-2-il)metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
12		N-[[8-(2-metil-propanoil)-8-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
13		N-[[8-(bencenosulfonil)-8-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
14		N-[[8-(etil-sulfonil)-8-azaespiro[2,5]octal-2-il)metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
15		2-[(1H-pirazolo[3,4-b]-piridin-5-carbonilamino)metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo

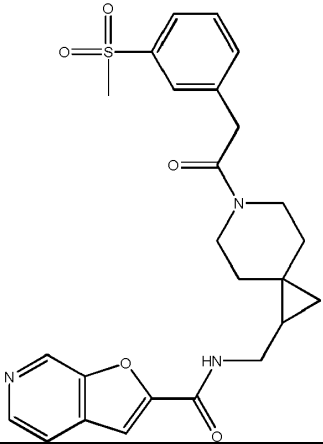
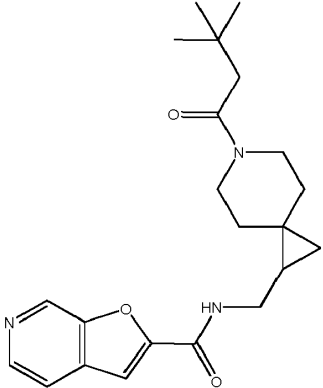
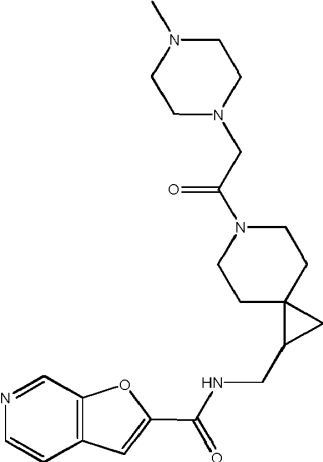
Ej.	Estructura	Nombre químico
16		N-[(8-acetil-8-azaespiro[2,5]octan-2-il)metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
17		N-[(8-metilsulfonil-8-azaespiro[2,5]octan-2-il)metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
18		N-(8-azaespiro[2,5]-octan-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
19		N-(8-azaespiro[2,5]-octan-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida
20		N-[(8-propanoil-8-azaespiro[2,5]octan-2-il)metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
21		2-((imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamido)metil)-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

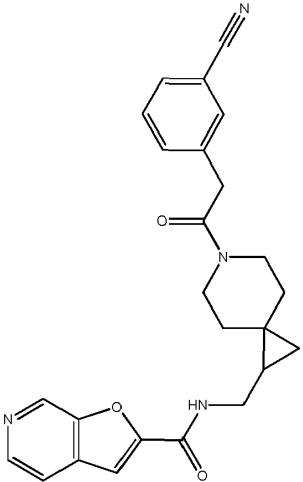
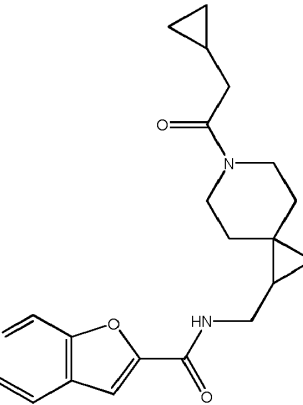
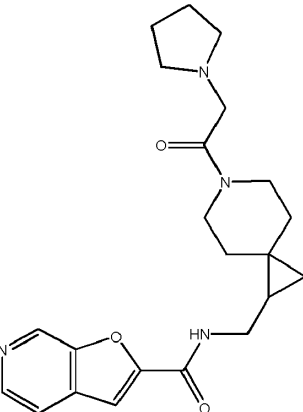
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho estereoisómero.

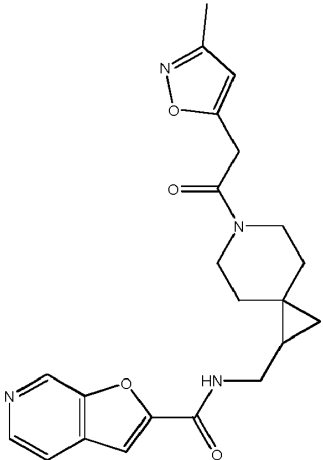
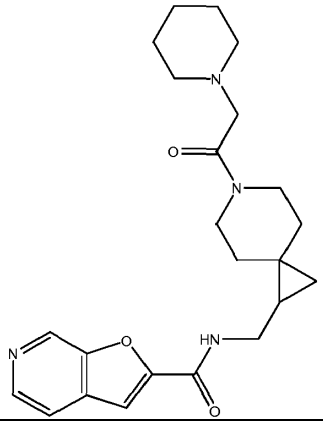
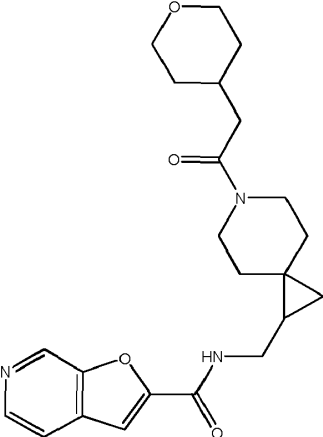
En ciertas otras realizaciones, el compuesto de Fórmula I se elige entre la siguiente tabla:

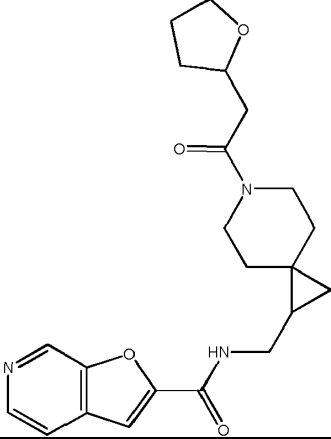
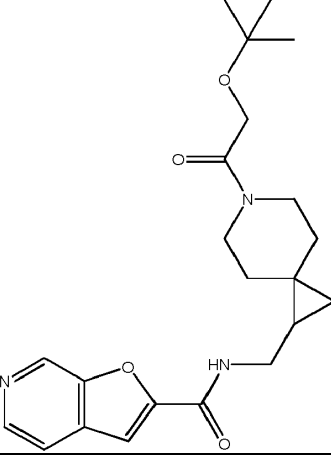
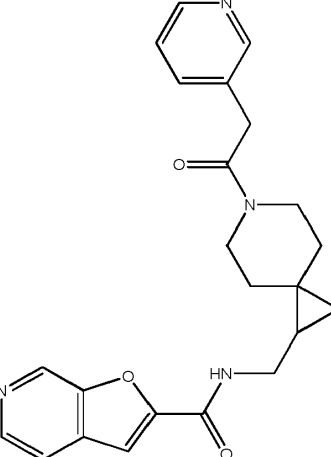
Ej.	Estructura	Nombre químico
22		2-((imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]-octano-6-carboxilato de terc-butilo

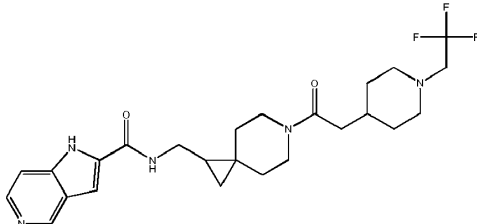
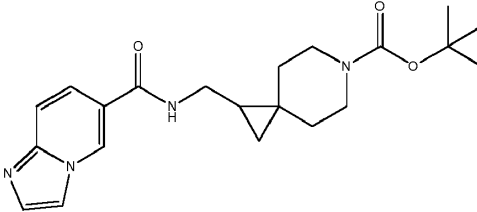
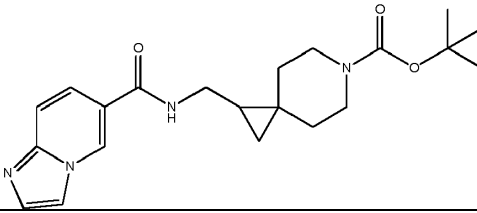
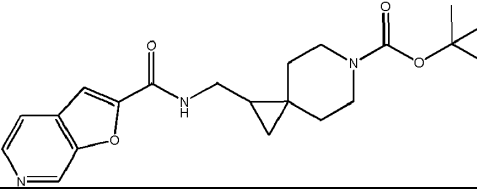
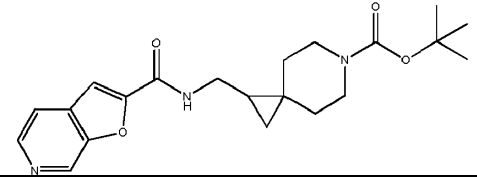
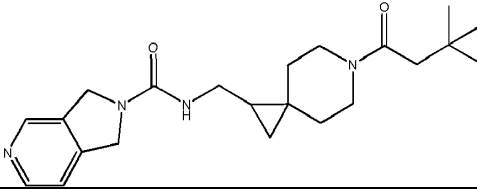
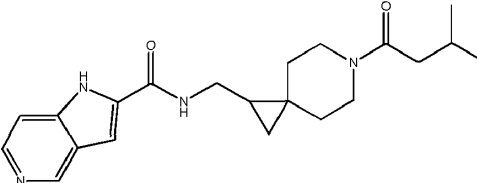
Ej.	Estructura	Nombre químico
23		<p>2-[(furo[2,3-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo</p>
24		<p>N-[[6-(3,3-dimetilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida</p>
25		<p>2-[(1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo</p>
26		<p>N-[[6-(2-imidazol-1-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
27		<p>N-[[6-(4,4,4-trifluorobutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

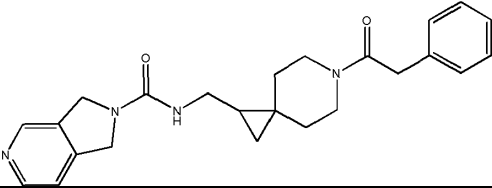
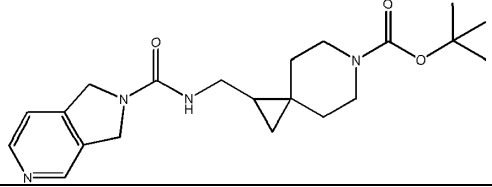
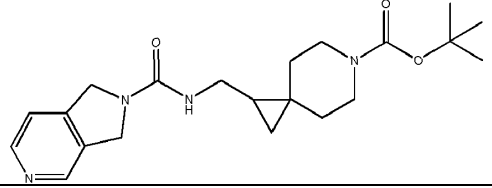
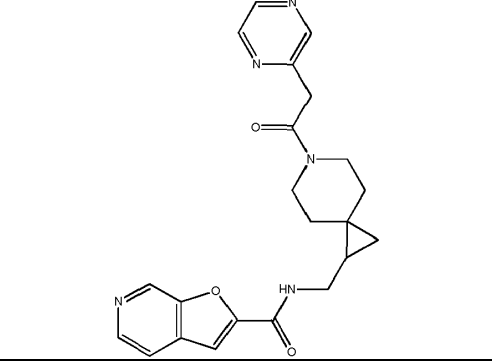
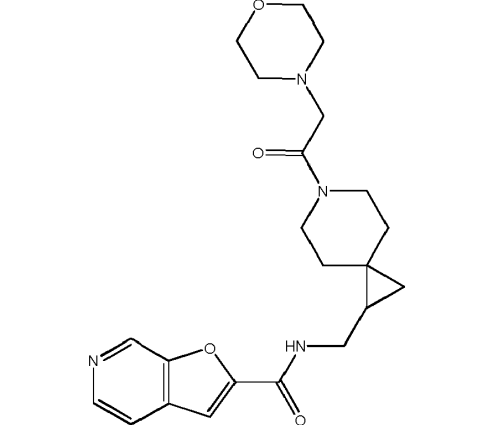
Ej.	Estructura	Nombre químico
28		N-[[6-[2-(3-metilsulfonilfenil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
29		N-[[6-(3,3-dimetilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
30		N-[[6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

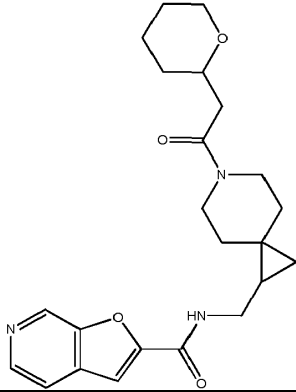
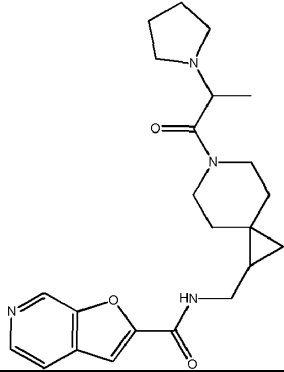
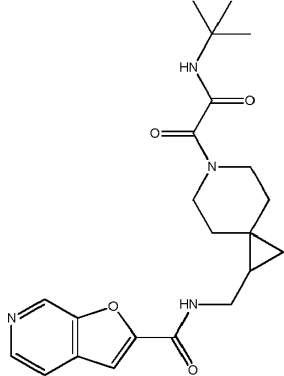
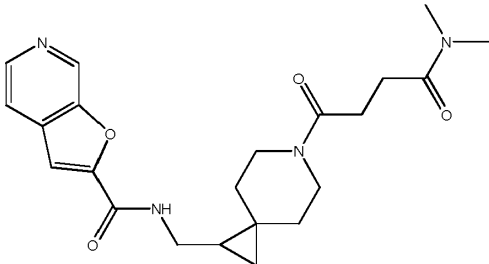
Ej.	Estructura	Nombre químico
31		N-[[6-[2-(3-cianofenil)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
32		N-[[6-(2-ciclopropilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
33		N-[[6-(2-pirrolidin-1-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

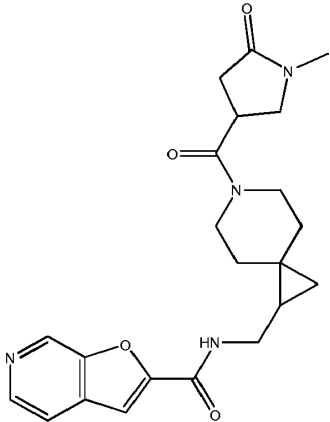
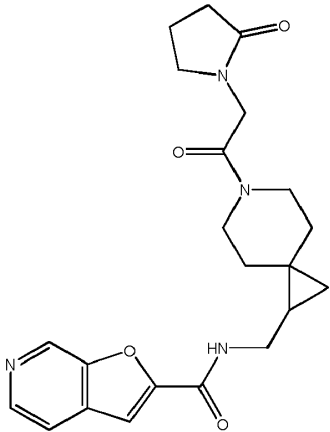
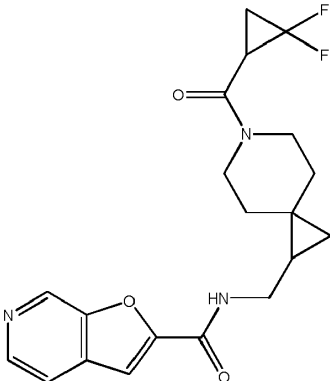
Ej.	Estructura	Nombre químico
34		N-[[6-[2-(3-metilisoxazol-5-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
35		N-[[6-[2-(1-piperidil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
36		N-[[6-(2-tetrahidropiran-4-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

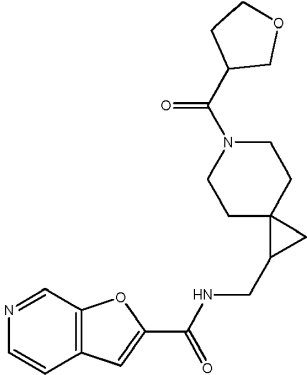
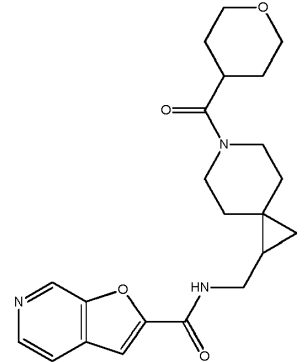
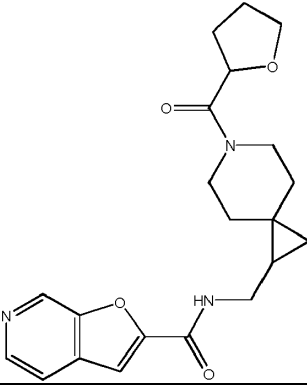
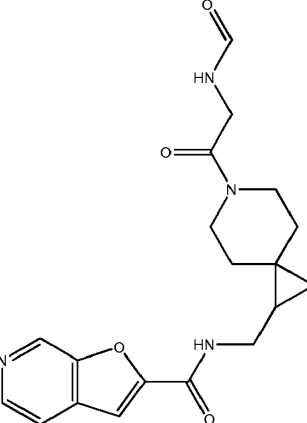
Ej.	Estructura	Nombre químico
37	 <p>The structure shows a central spirocyclic system consisting of a six-membered ring with a nitrogen atom and a five-membered ring with two carbon atoms. This spiro system is substituted at the 2-position of the six-membered ring with a methyl group and at the 6-position with a 2-(2-(2-tetrahydrofuran-2-yl)acetyl)ethylamino group. A 2-(furo[2,3-c]pyridin-2-yl)acetamido group is attached to the methyl group.</p>	N-[[6-(2-tetrahydrofurano-2-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
38	 <p>The structure is identical to the one in row 37, except that the 2-tetrahydrofurano-2-yl group is replaced by a tert-butyl group.</p>	N-[[6-(2-terc-butoxiacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
39	 <p>The structure is identical to the one in row 37, except that the tetrahydrofuran ring is replaced by a pyridine ring.</p>	N-[[6-(2-(3-piridil)acetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

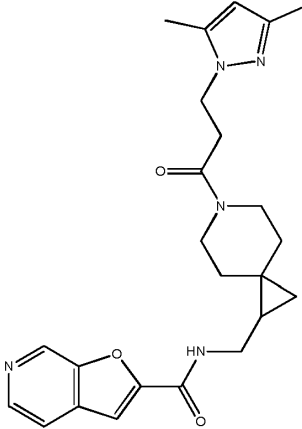
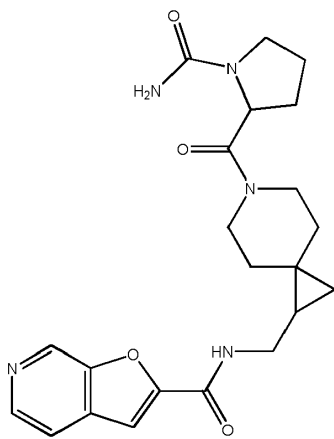
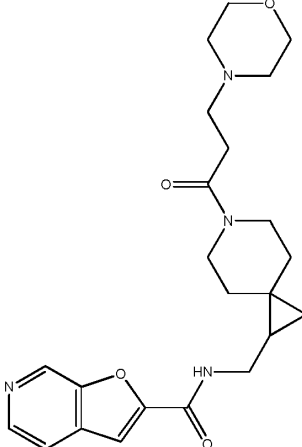
Ej.	Estructura	Nombre químico
40		<p>N-[[6-[2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-pimperidil]-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida</p>
41		<p>2-[(imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonil-amino)metil]-6-azaespiro[2,5]-octano-6-carboxilato de terc-butilo</p>
42		<p>2-[(imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonil-amino)metil]-6-azaespiro[2,5]-octano-6-carboxilato de terc-butilo</p>
43		<p>2-[(furo[2,3-c]piridin-2-carbonil-amino)metil]-6-azaespiro[2,5]-octano-6-carboxilato de terc-butilo</p>
44		<p>2-[(furo[2,3-c]piridin-2-carbonil-amino)metil]-6-azaespiro[2,5]-octano-6-carboxilato de terc-butilo</p>
45		<p>N-[[6-(3,3-dimetilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida</p>
46		<p>N-[[6-(3-metilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida</p>

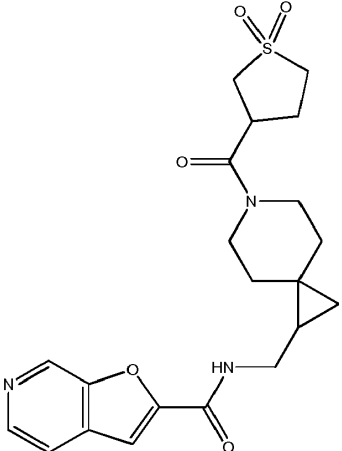
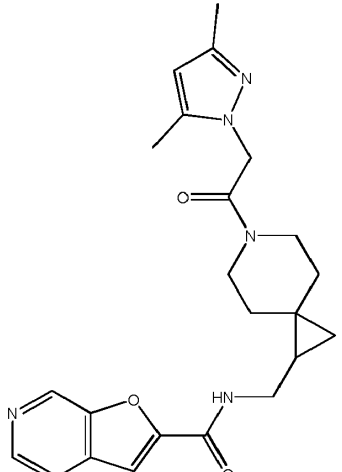
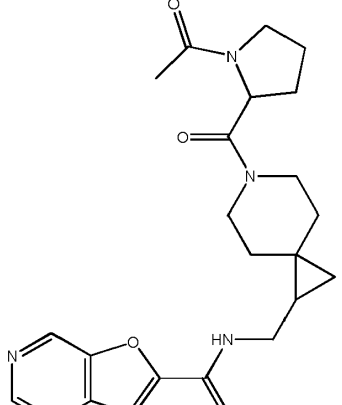
Ej.	Estructura	Nombre químico
47		<p>N-[[6-(2-fenilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]-piridin-2-carboxamida</p>
48		<p>2-[(1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo</p>
49		<p>2-[(1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo</p>
50		<p>N-[[6-(2-pirazin-2-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
51		<p>N-[[6-(2-morfolinoacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

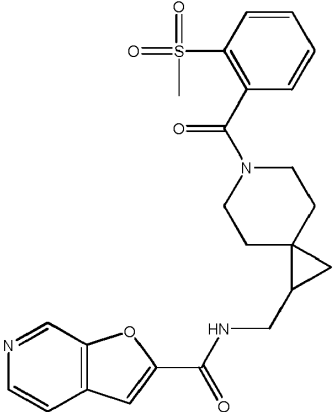
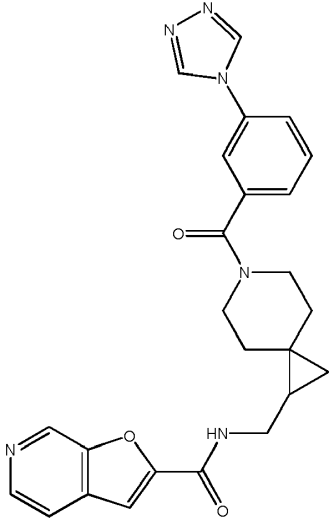
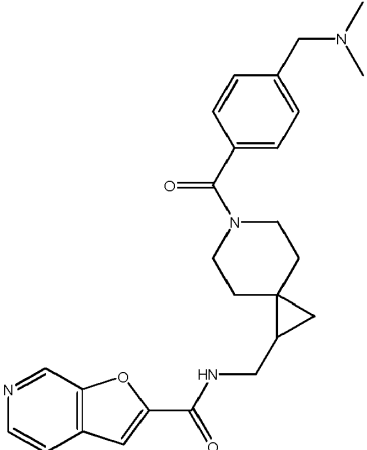
Ej.	Estructura	Nombre químico
52		<p>N-[[6-(2-tetrahidropiran-2-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
53		<p>N-[[6-(2-pirrolidin-1-ilpropanoil)-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]furo[2,3-c]-piridin-2-carboxamida</p>
54		<p>N-[[6-[2-(terc-butilamino)-2-oxo-acetil]-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]furo[2,3-c]-piridin-2-carboxamida</p>
55		<p>N-[[6-[4-(dimetilamino)-4-oxo-butanoil]-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]furo[2,3-c]-piridin-2-carboxamida</p>

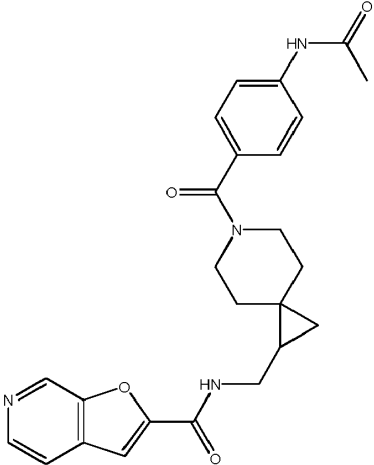
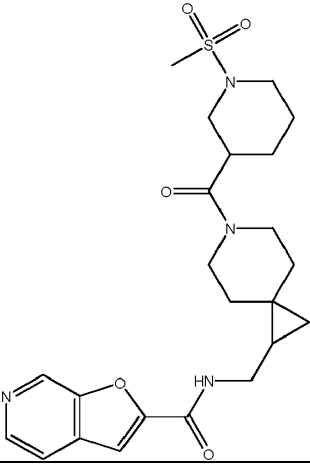
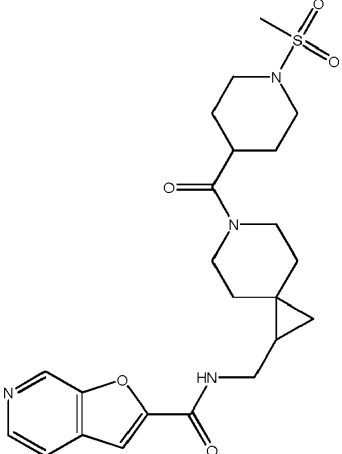
Ej.	Estructura	Nombre químico
56		<p>N-[[6-(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
57		<p>N-[[6-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
58		<p>N-[[6-(2,2-difluorociclopropanocarbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

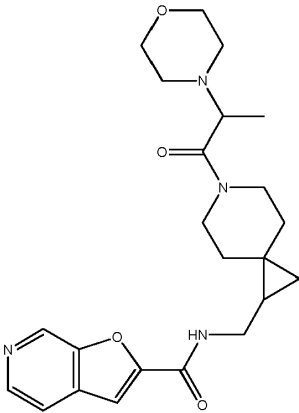
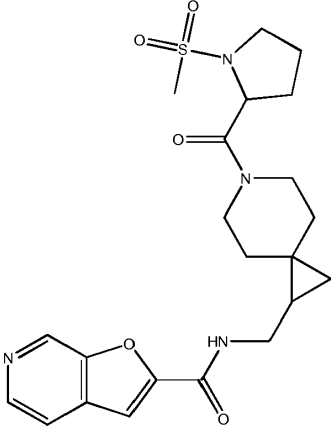
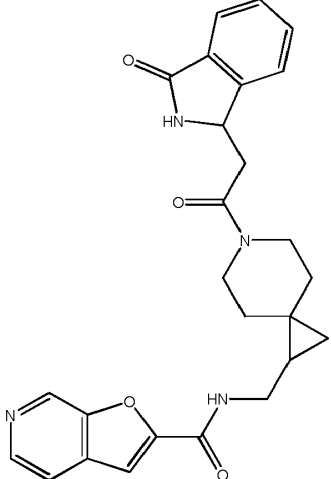
Ej.	Estructura	Nombre químico
59		N-[[6-(tetrahydrofurano-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
60		N-[[6-(tetrahidropiran-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
61		N-[[6-(tetrahydrofurano-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
62		N-[[6-(2-formamidoacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

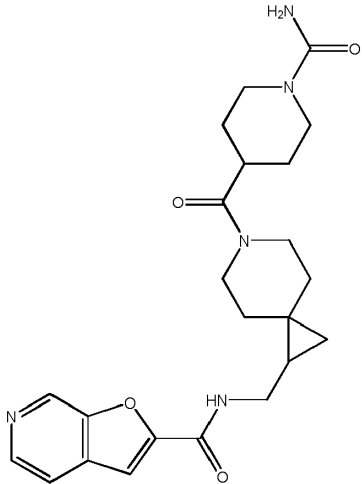
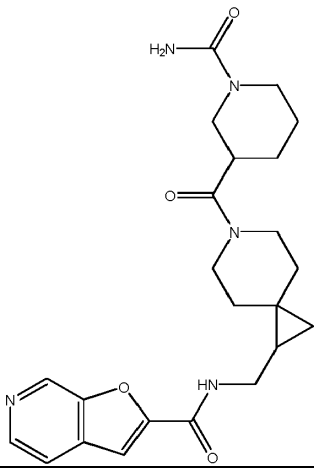
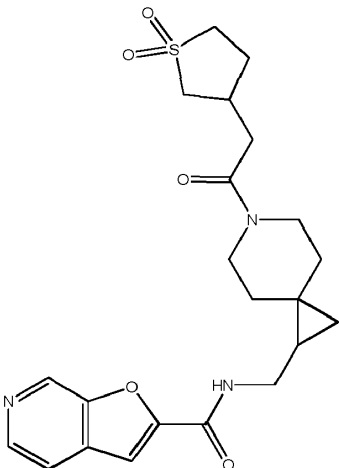
Ej.	Estructura	Nombre químico
63		N-[[6-[3-(3,5-dimetilpirazol-1-il)propanoil]-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]furo[2,3-c]-piridin-2-carboxamida
64		N-[[6-(1-carbamoilpirrolidin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]furo[2,3-c]-piridin-2-carboxamida
65		N-[[6-(3-morfolinopropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

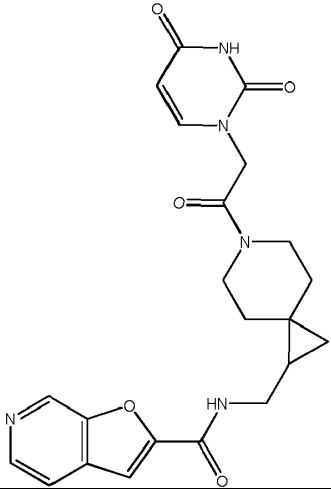
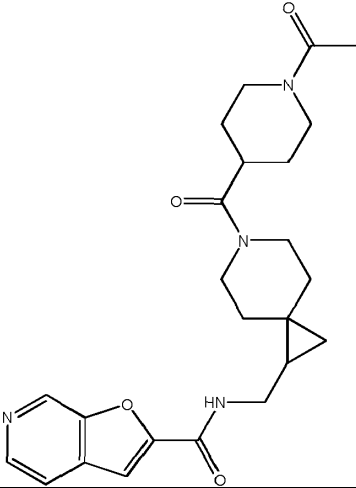
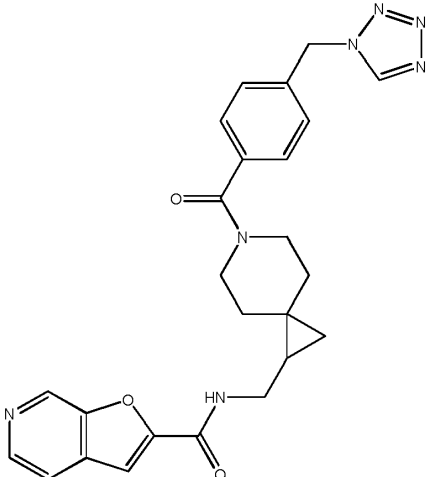
Ej.	Estructura	Nombre químico
66		N-[[6-(1,1-dioxotolan-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
67		N-[[6-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
68		N-[[6-(1-acetilpirrolidin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

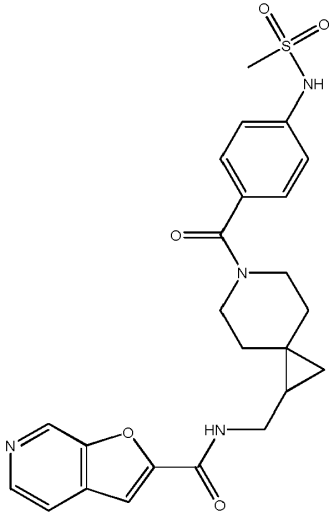
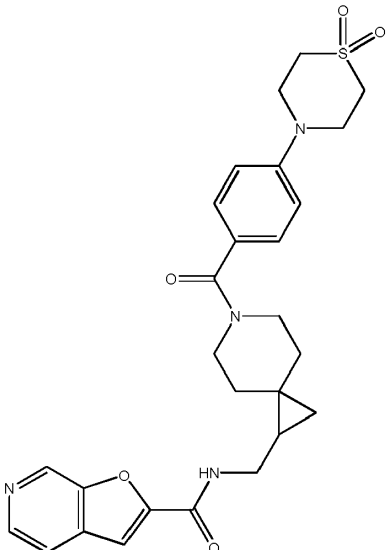
Ej.	Estructura	Nombre químico
69		N-[[6-(2-metilsulfonil-benzoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
70		N-[[6-[3-(1,2,4-triazol-4-il)-benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
71		N-[[6-[4-[(dimetil-amino)metil]benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

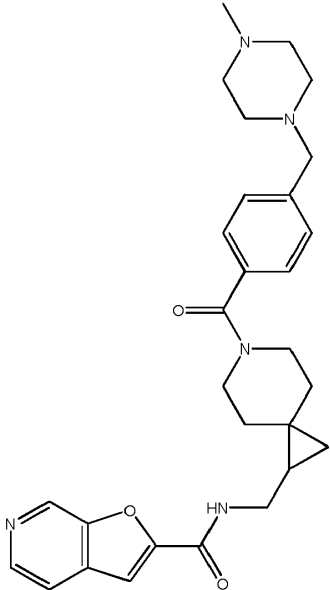
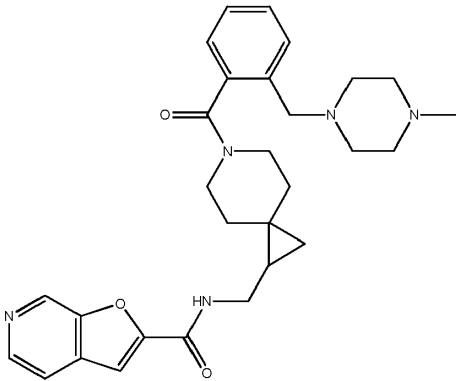
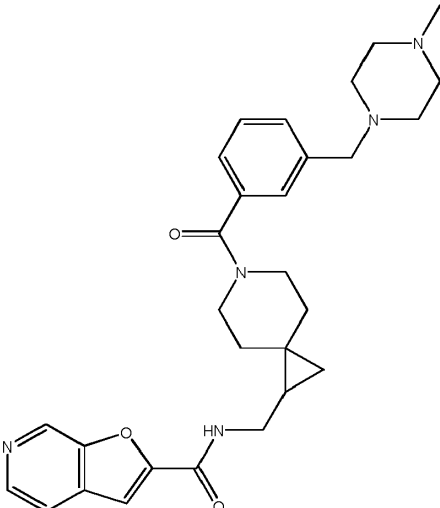
Ej.	Estructura	Nombre químico
72		N-[[6-(4-acetamidobenzoyl)-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
73		N-[[6-(1-metilsulfonil-piperidin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
74		N-[[6-(1-metilsulfonil-piperidin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

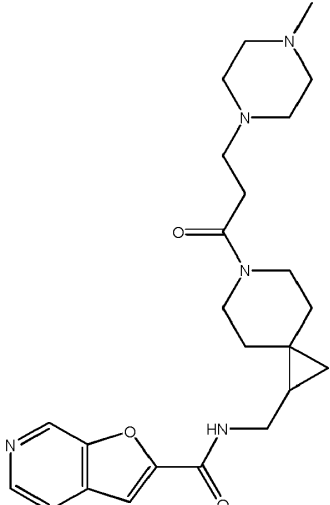
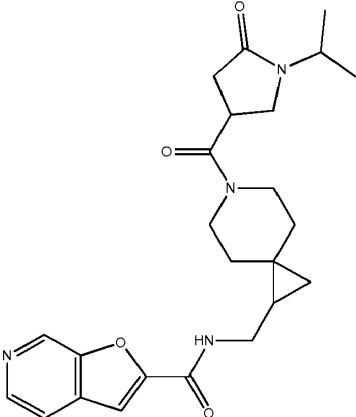
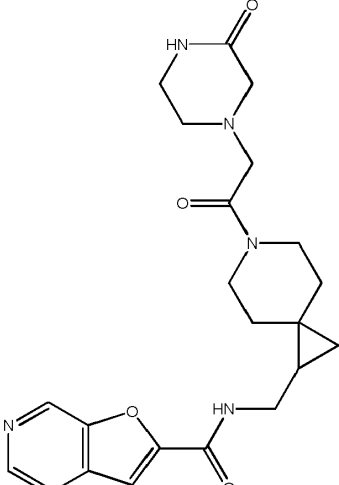
Ej.	Estructura	Nombre químico
75		N-[[6-(2-morfolinopropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
76		N-[[6-(1-metilsulfonil-pirrolidin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
77		N-[[6-[2-(3-oxoisindolin-1-il)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

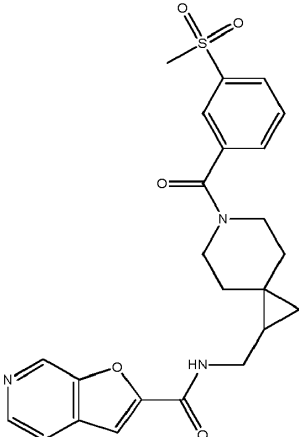
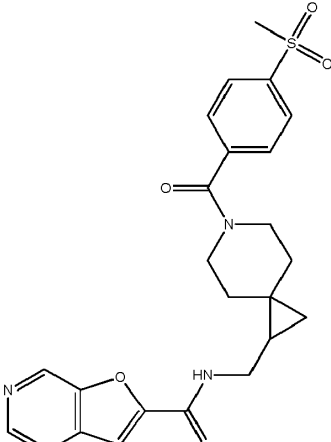
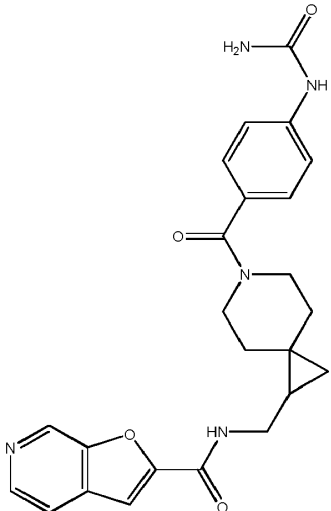
Ej.	Estructura	Nombre químico
78		<p>N-[[6-(1-carbamoylpiperidin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
79		<p>N-[[6-(6-carbamoylpiperidin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
80		<p>N-[[6-[2-(1,1-dioxotolan-3-il)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

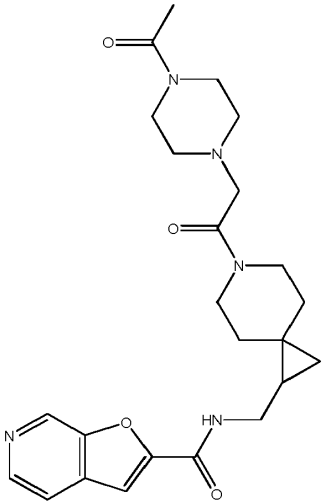
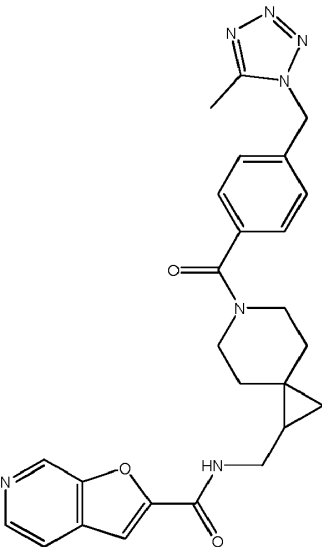
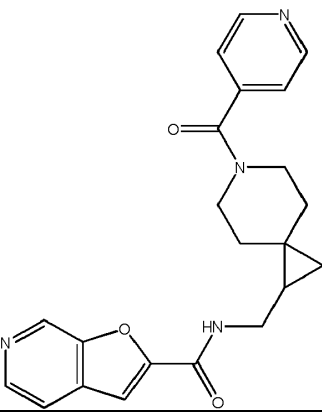
Ej.	Estructura	Nombre químico
81		<p>N-[[6-[2-(2,4-dioxopirimidin-1-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
82		<p>N-[[6-(1-acetilpiperidin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
83		<p>N-[[6-[4-(tetrazol-1-ilmetil)-benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

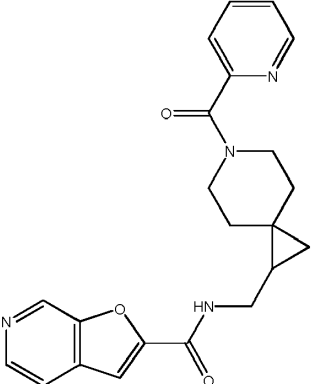
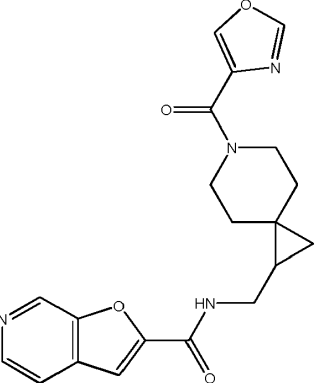
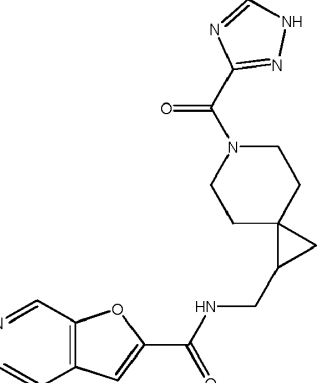
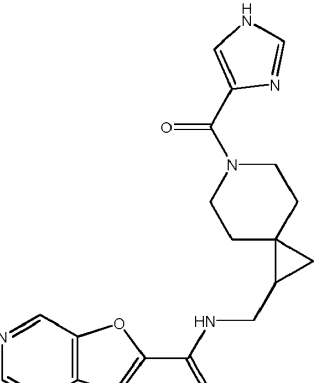
Ej.	Estructura	Nombre químico
84	 <p>The structure shows a central 6-azaespiro[2,5]octane core. One of the nitrogen atoms of the spiro system is substituted with a 4-(methanesulfonamido)benzoyl group. The other nitrogen atom is substituted with a 2-(furo[2,3-c]pyridin-2-yl)acetamido group.</p>	N-[[6-[4-(metano-sulfonamido)benzoi]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
85	 <p>The structure shows a central 6-azaespiro[2,5]octane core. One of the nitrogen atoms of the spiro system is substituted with a 4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-yl)benzoyl group. The other nitrogen atom is substituted with a 2-(furo[2,3-c]pyridin-2-yl)acetamido group.</p>	N-[[6-[4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)benzoi]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

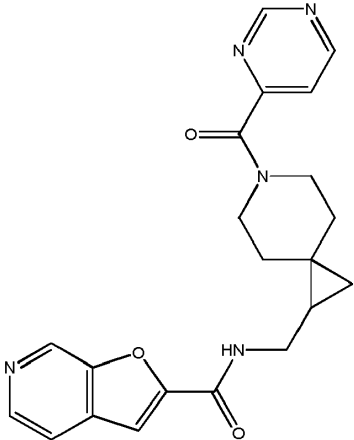
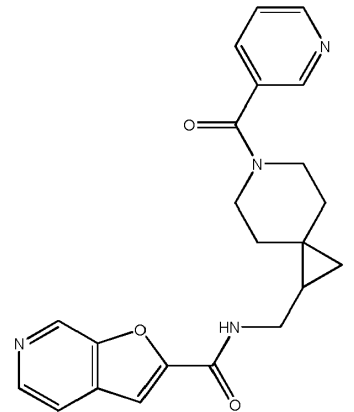
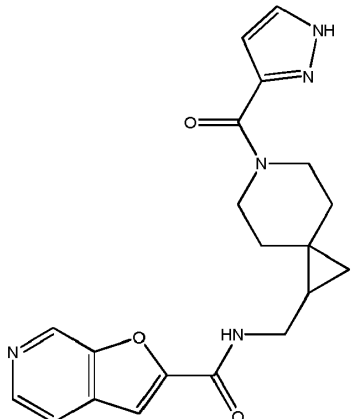
Ej.	Estructura	Nombre químico
86		N-[[6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoi]]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
87		N-[[6-[2-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoi]]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
88		N-[[6-[3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoi]]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

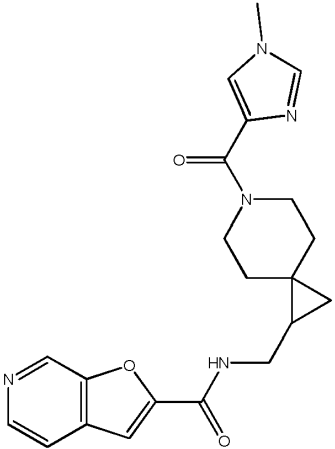
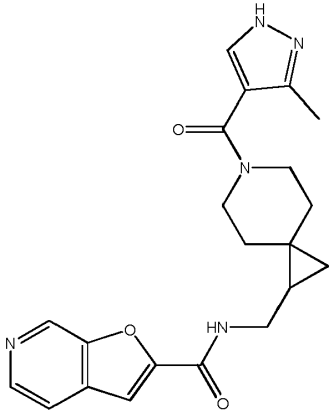
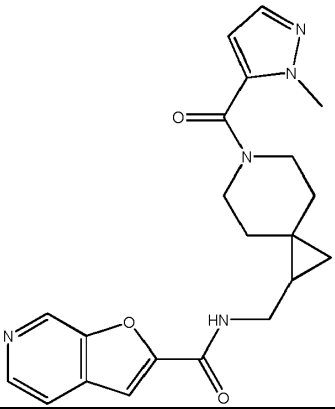
Ej.	Estructura	Nombre químico
89		<p>N-[[6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoil]-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]furo[2,3-c]-piridin-2-carboxamida</p>
90		<p>N-[[6-(1-isopropil-5-oxo-pirrolidin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
91		<p>N-[[6-[2-(3-oxopiperazin-1-il)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

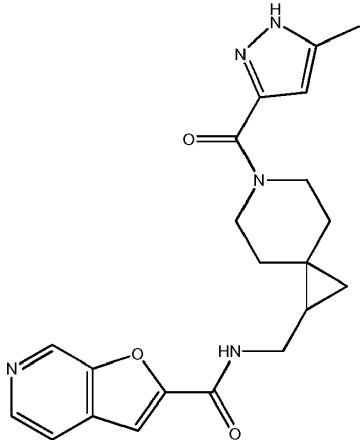
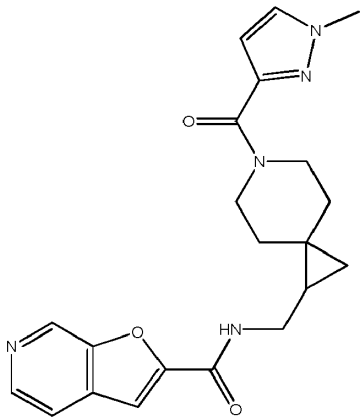
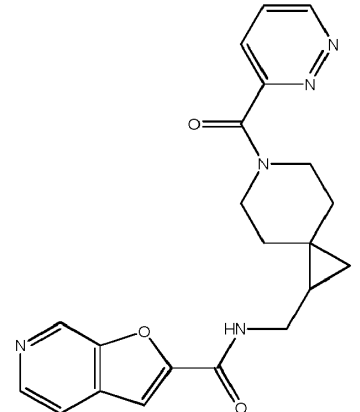
Ej.	Estructura	Nombre químico
92		N-[[6-(3-metilsulfonilbenzoi)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
93		N-[[6-(4-metilsulfonilbenzoi)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
94		N-[[6-(4-ureidobenzoi)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

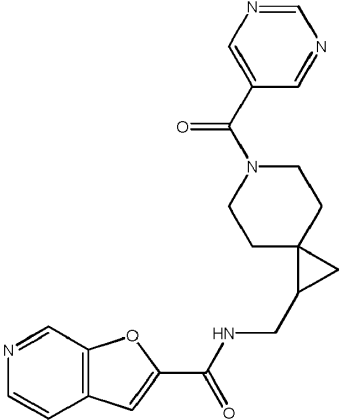
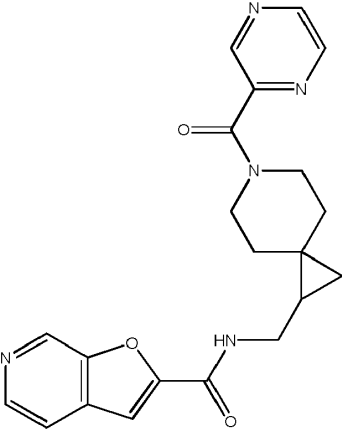
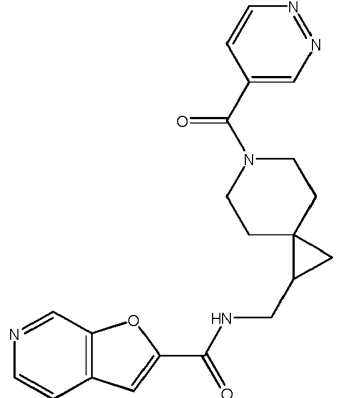
Ej.	Estructura	Nombre químico
95		N-[[6-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
96		N-[[6-[4-[(5-metiltetrazol-1-il)metil]benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
97		N-[[6-(piridin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

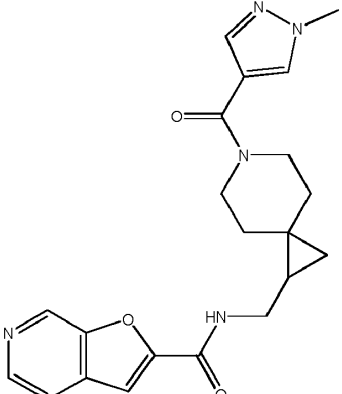
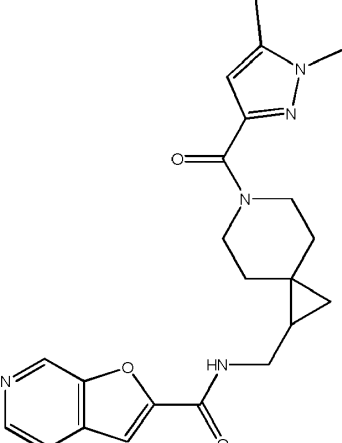
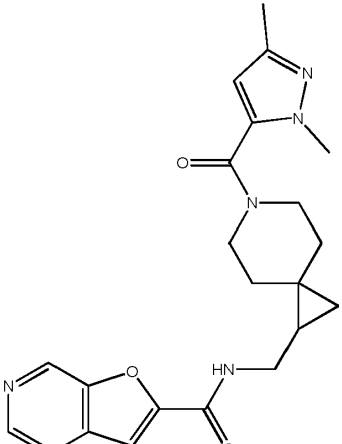
Ej.	Estructura	Nombre químico
98		N-[[6-(piridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
99		N-[[6-(oxazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
100		N-[[6-(1H-1,2,4-triazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
101		N-[[6-(1H-imidazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

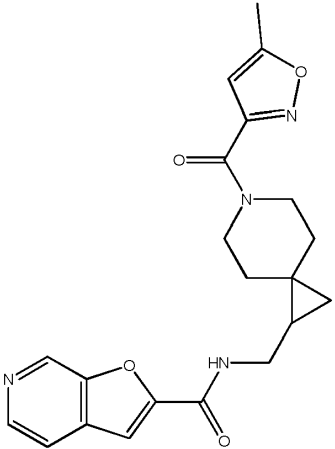
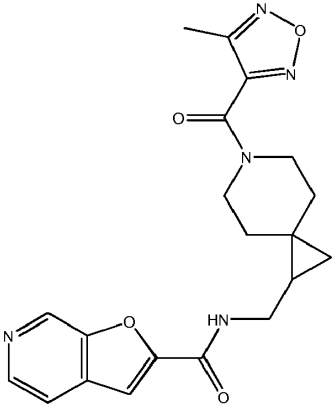
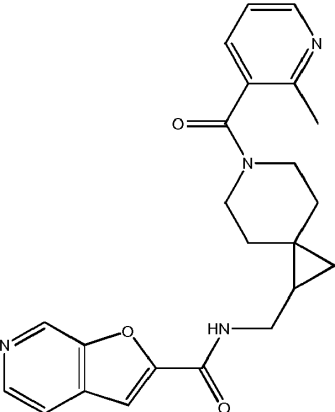
Ej.	Estructura	Nombre químico
102		N-[[6-(pirimidin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
103		N-[[6-(piridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
104		N-[[6-(1H-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

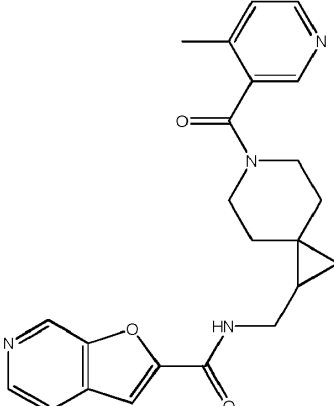
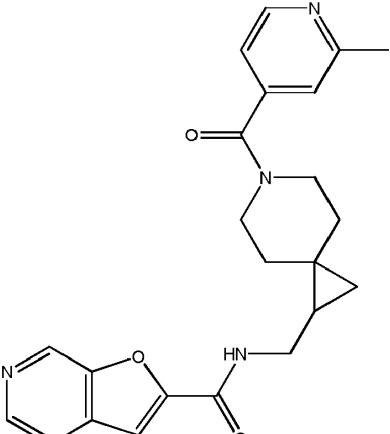
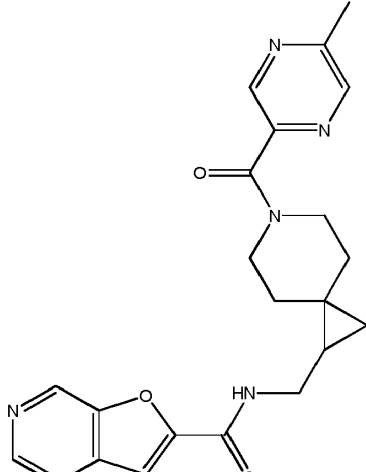
Ej.	Estructura	Nombre químico
105		N-[[6-(1-metilimidazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
106		N-[[6-(3-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
107		N-[[6-(2-metilpirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

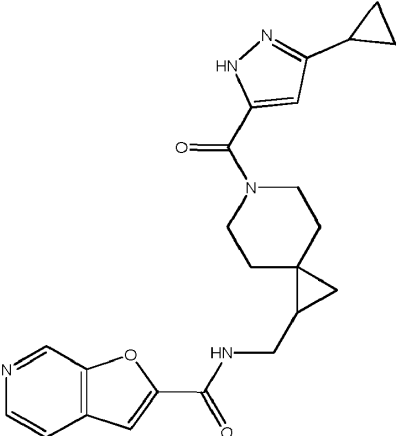
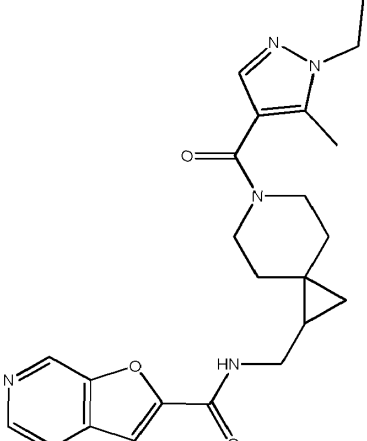
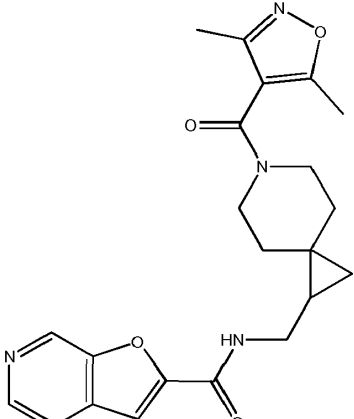
Ej.	Estructura	Nombre químico
108		N-[[6-(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
109		N-[[6-(1-metilpirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
110		N-[[6-(piridazin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

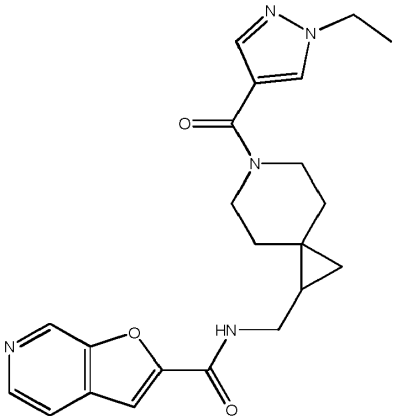
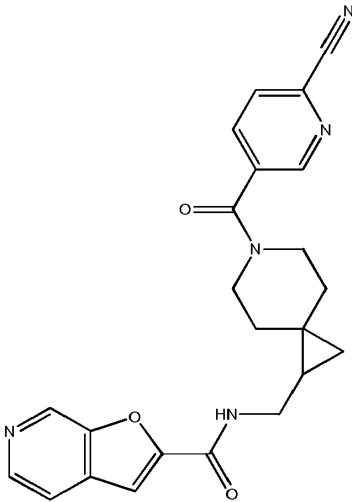
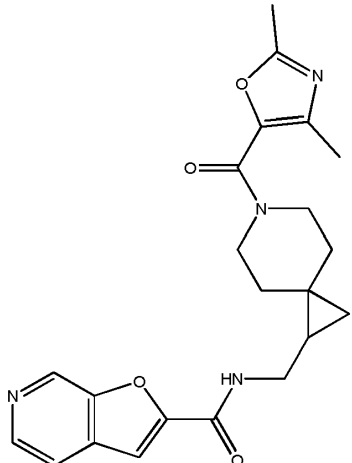
Ej.	Estructura	Nombre químico
111		N-[[6-(pirimidin-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
112		N-[[6-(pirazin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
113		N-[[6-(piridazin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

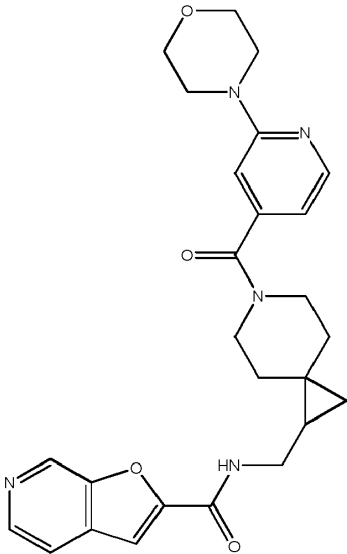
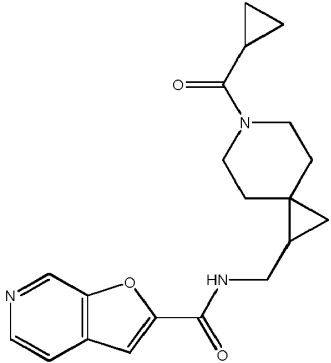
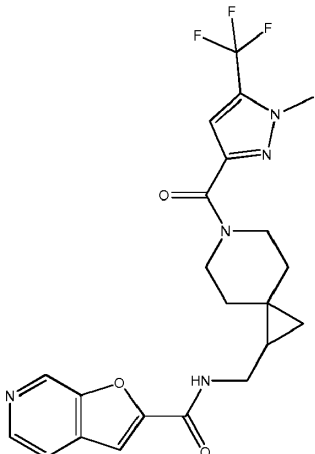
Ej.	Estructura	Nombre químico
114		N-[[6-(1-metilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
115		N-[[6-(1,5-dimetilpirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
116		N-[[6-(2,5-dimetilpirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

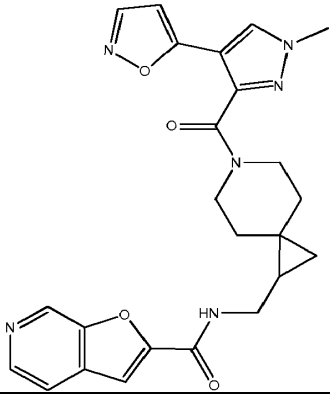
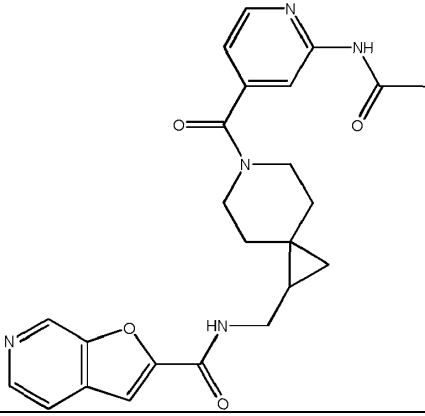
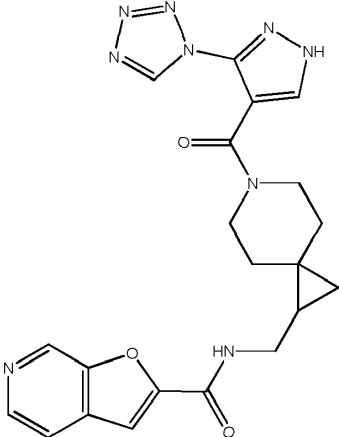
Ej.	Estructura	Nombre químico
117		N-[[6-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
118		N-[[6-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
119		N-[[6-(2-metilpiridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

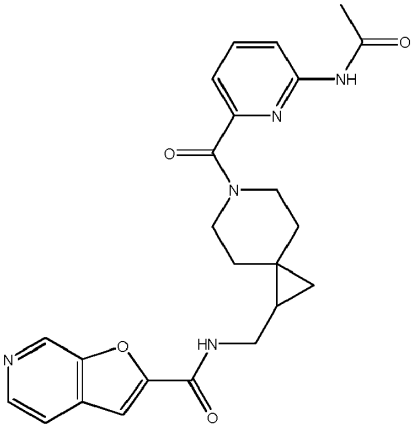
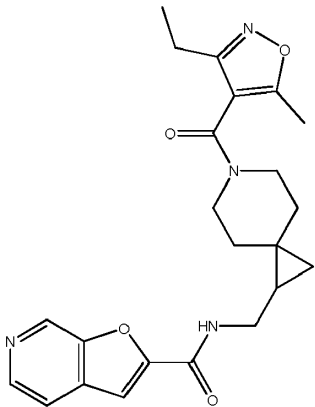
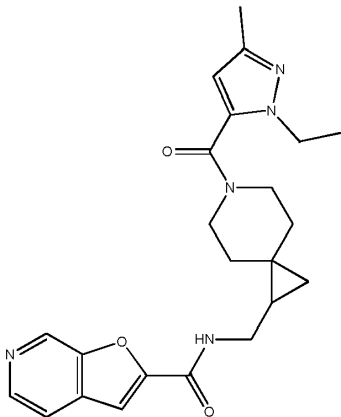
Ej.	Estructura	Nombre químico
120		N-[[6-(4-metilpiridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
121		N-[[6-(2-metilpiridin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
122		N-[[6-(5-metilpirazin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

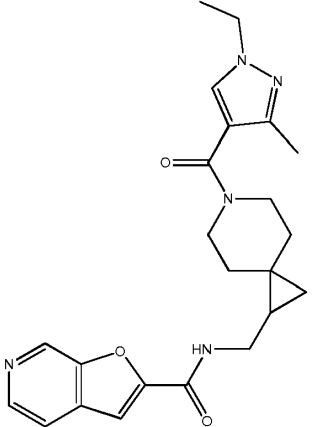
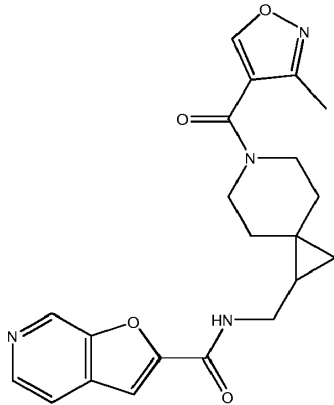
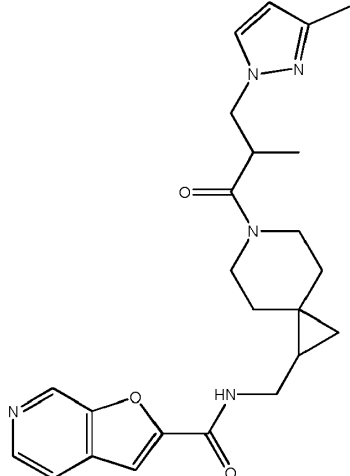
Ej.	Estructura	Nombre químico
123		N-[[6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
124		N-[[6-(1-etil-5-metil-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
125		N-[[6-(3,5-dimetilisoxazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

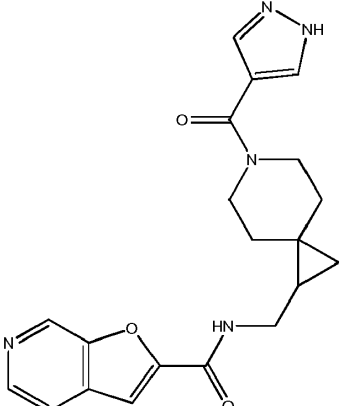
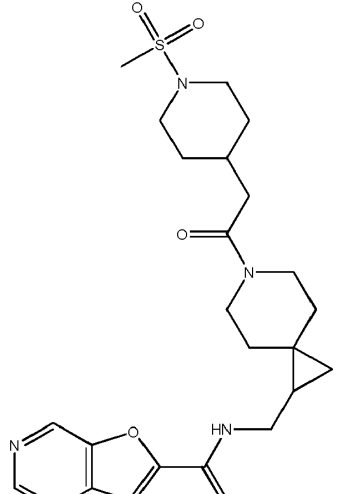
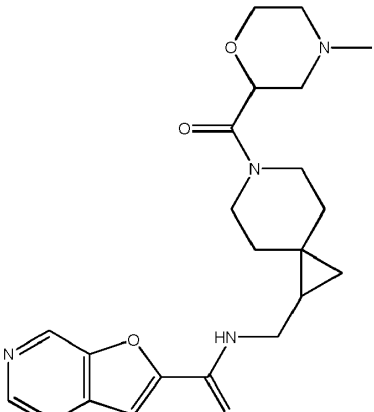
Ej.	Estructura	Nombre químico
126		N-[[6-(1-etilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
127		N-[[6-(6-cianopiridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
128		N-[[6-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

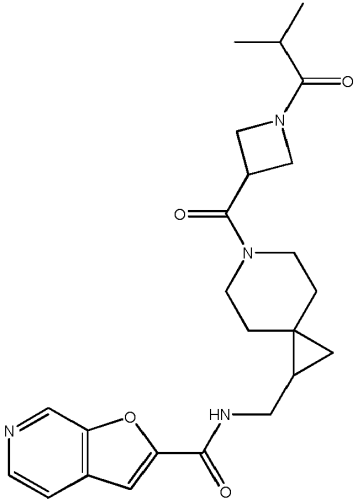
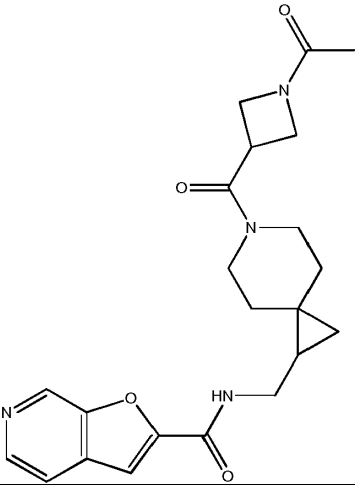
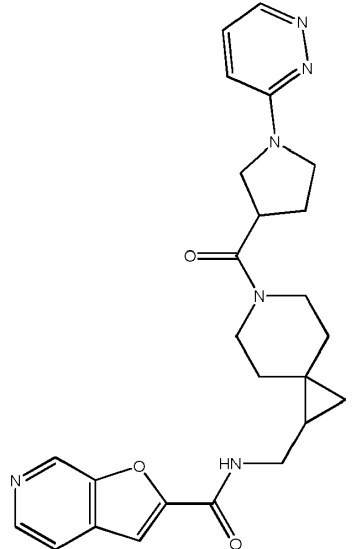
Ej.	Estructura	Nombre químico
129		N-[[6-(2-morfolinopiridin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
130		N-[[6-(ciclopropanocarbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
131		N-[[6-[1-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

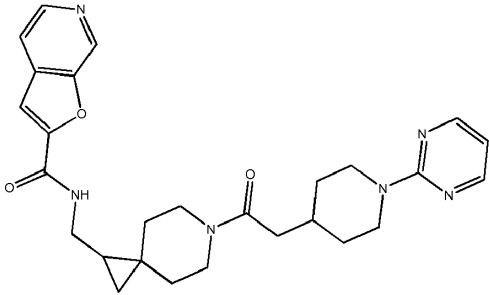
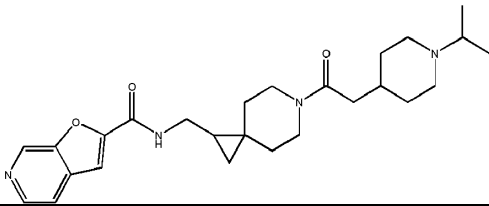
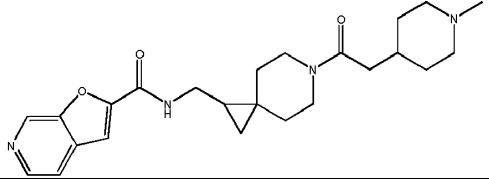
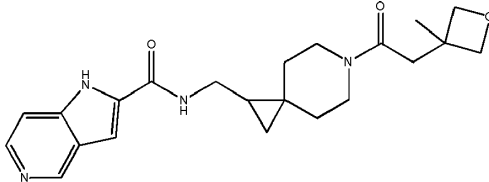
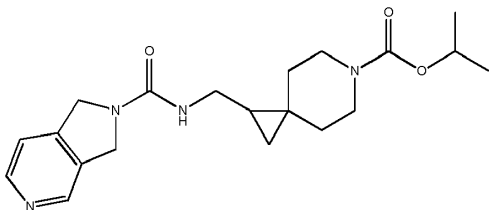
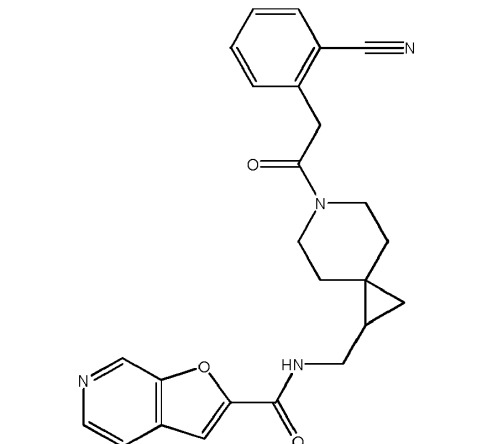
Ej.	Estructura	Nombre químico
132		N-[[6-(4-isoxazol-5-il-1-metil-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
133		N-[[6-(2-acetamidopiridin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
134		N-[[6-[3-(tetrazol-1-il)-1H-pirazol-4-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

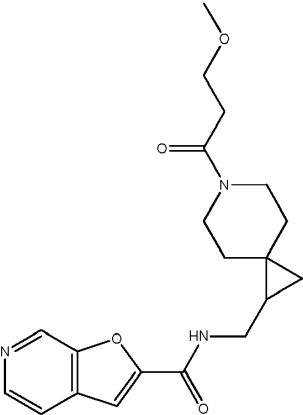
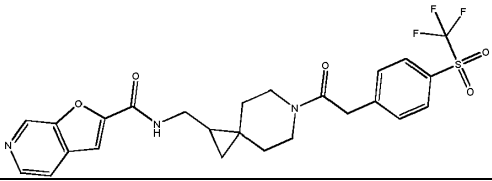
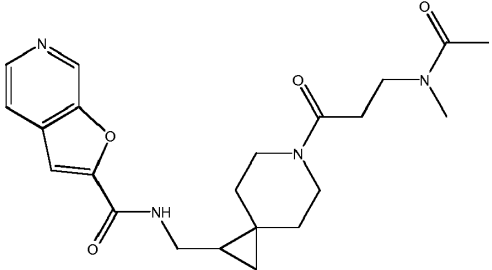
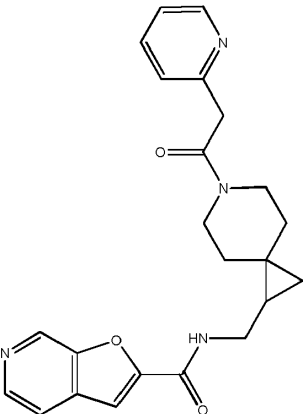
Ej.	Estructura	Nombre químico
135		N-[[6-(6-acetamidopiridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
136		N-[[6-(3-etil-5-metil-isoxazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
137		N-[[6-(2-etil-5-metil-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

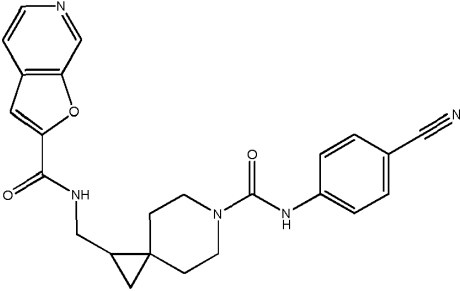
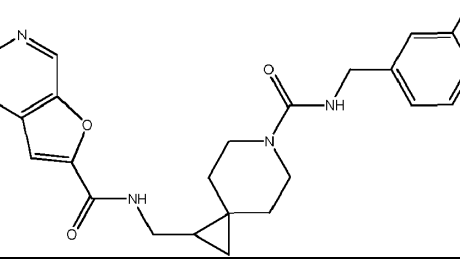
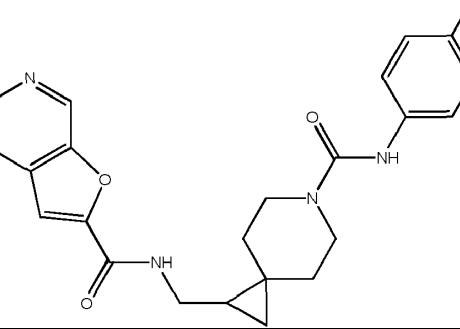
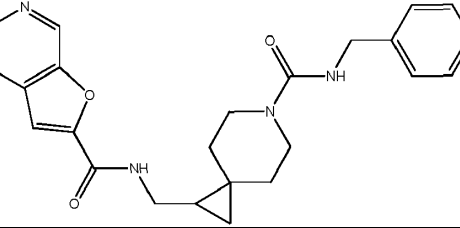
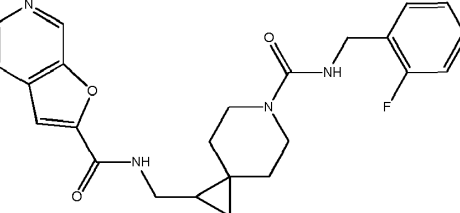
Ej.	Estructura	Nombre químico
138		<p>N-[[6-(1-etil-3-metil-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
139		<p>N-[[6-(3-metilisoxazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
140		<p>N-[[6-[2-metil-3-(3-metilpirazol-1-il)propanoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

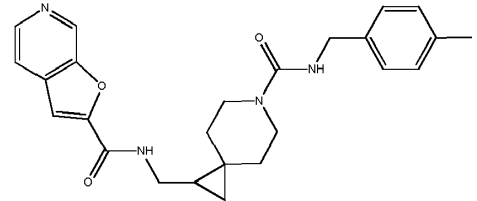
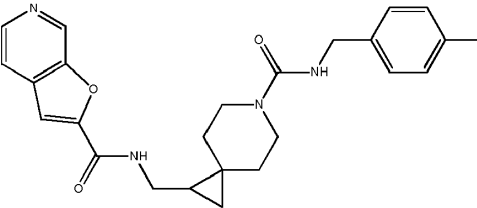
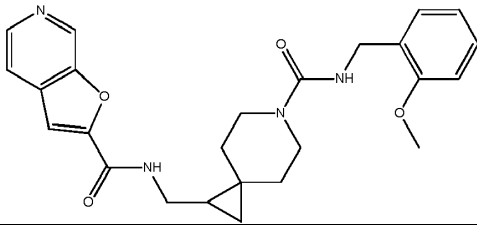
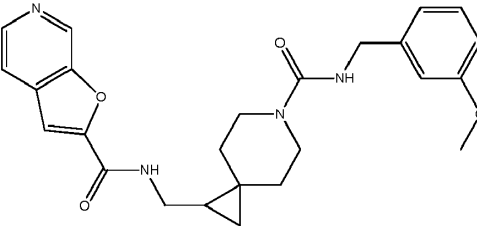
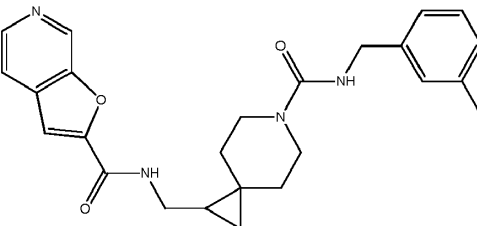
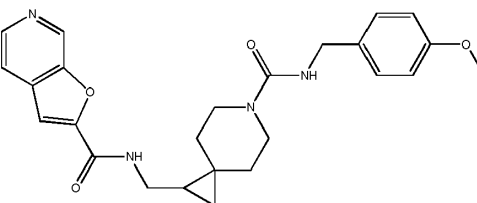
Ej.	Estructura	Nombre químico
141		N-[[6-(1H-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
142		N-[[6-[2-(1-metilsulfonil-4-piperidil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
143		N-[[6-(4-metilmorfolin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

Ej.	Estructura	Nombre químico
144		N-[[6-[1-(2-metilpropanoil)-azetidín-3-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
145		N-[[6-(1-acetilazetidín-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
146		N-[[6-(1-piridazin-3-ilpirrolidín-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

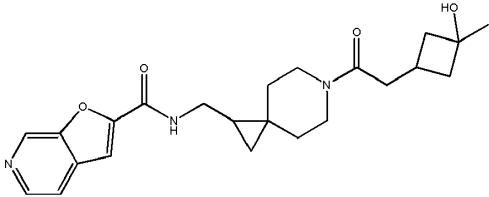
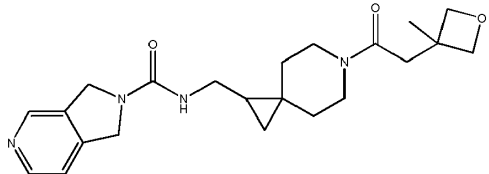
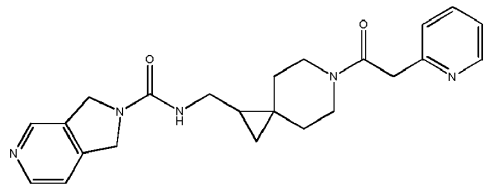
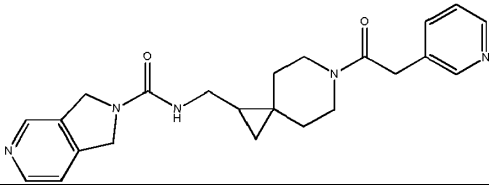
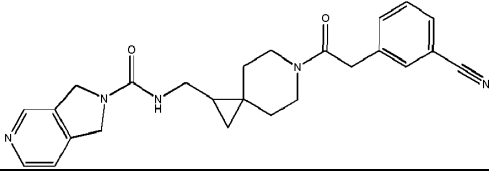
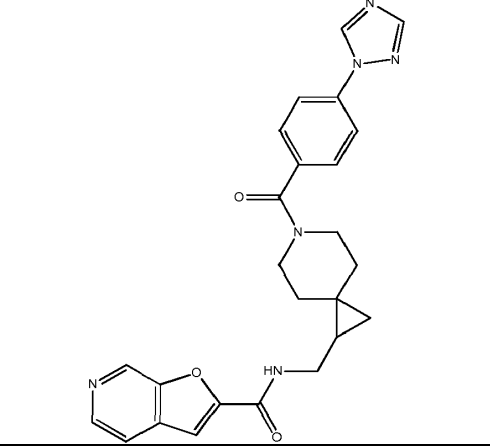
Ej.	Estructura	Nombre químico
147		N-[[6-[2-(1-pirimidin-2-il-4-piperidil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
148		N-[[6-[2-(1-isopropil-4-piperidil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
149		N-[[6-[2-(1-metil-4-piperidil)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
150		N-[[6-[2-(3-metiloxetan-3-il)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida
151		2-[(1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de isopropilo
152		N-[[6-[2-(2-cianofenil)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

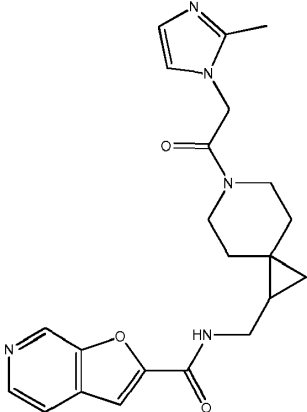
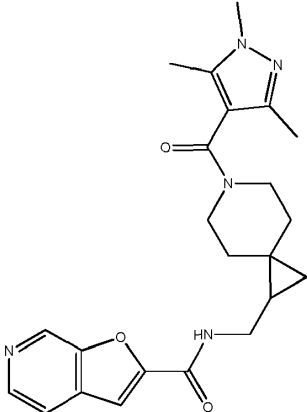
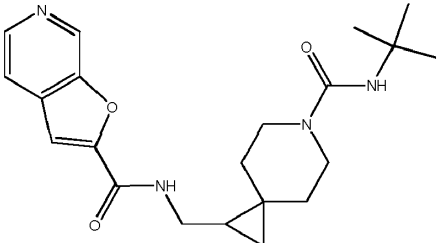
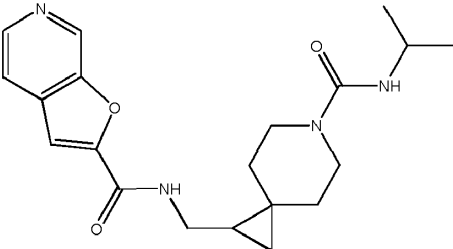
Ej.	Estructura	Nombre químico
153		N-[[6-(3-metoxipropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
154		N-[[6-[2-[4-(trifluorometil-sulfonil)fenil]acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
155		N-[[6-[3-[acetil(metil)-amino]propanoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
156		N-[[6-[2-(2-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

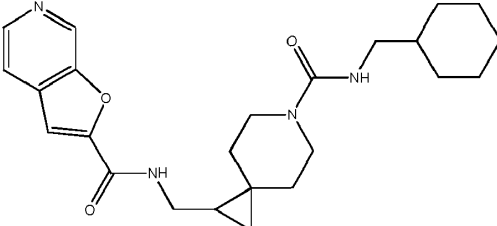
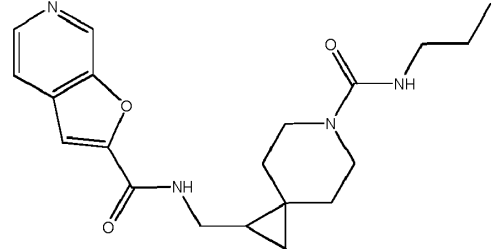
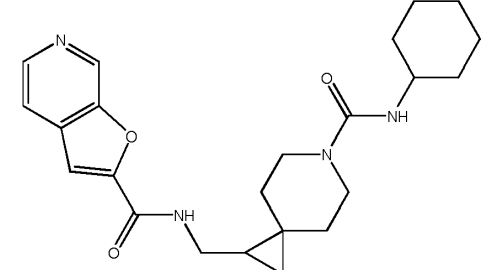
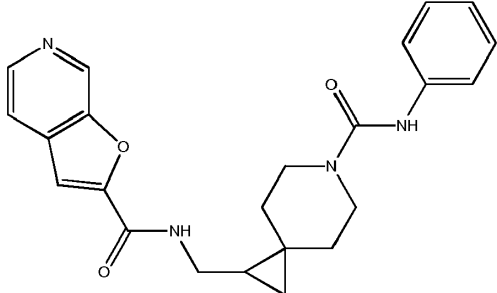
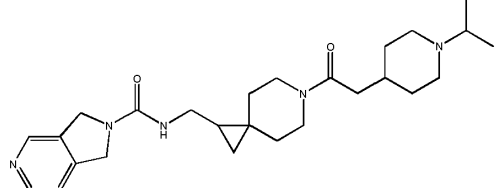
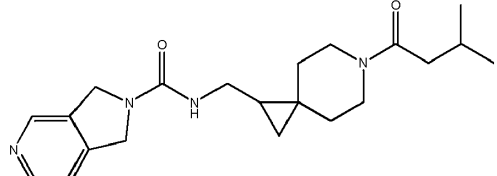
Ej.	Estructura	Nombre químico
157		N-[[6-[(4-cianofenil)-carbamoil]-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]furo[2,3-c]-piridin-2-carboxamida
158		N-[[6-(m-tolilmetil-carbamoil)-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]furo[2,3-c]-piridin-2-carboxamida
159		N-[[6-(p-tolilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
160		N-[[6-(bencilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
161		N-[[6-[(2-fluorofenil)-metilcarbamoil]-6-azaespiro-[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

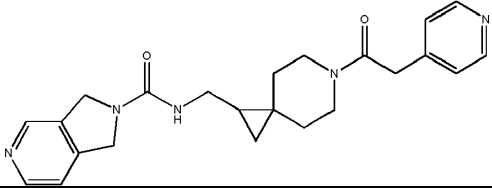
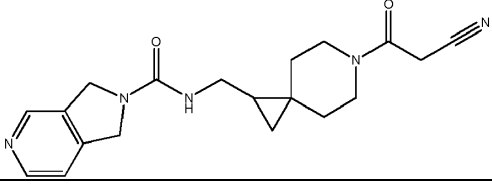
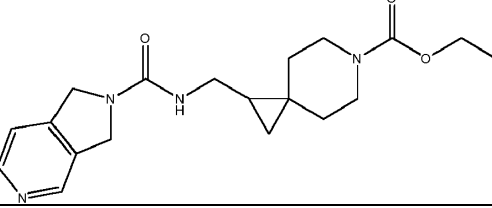
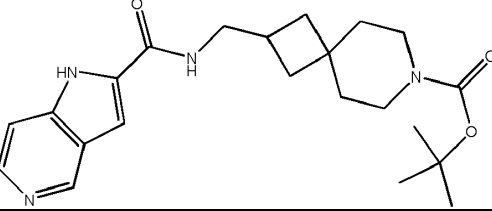
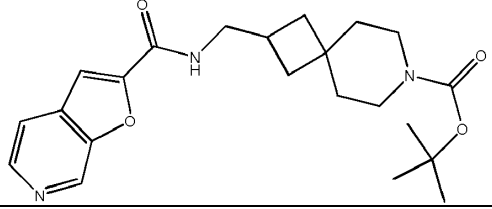
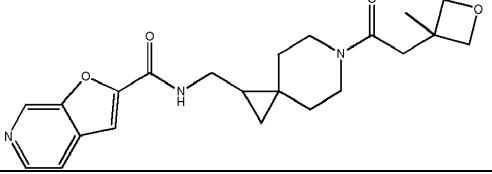
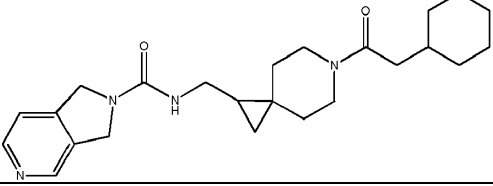
Ej.	Estructura	Nombre químico
162		N-[[6-(p-tolilmetilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
163		N-[[6-[(4-fluorofenil)-metilcarbamoil]-6-azaespiro-[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
164		N-[[6-[(2-metoxifenil)-metilcarbamoil]-6-azaespiro-[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
165		N-[[6-[(3-metoxifenil)-metilcarbamoil]-6-azaespiro-[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
166		N-[[6-[(3-fluorofenil)-metilcarbamoil]-6-azaespiro-[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
167		N-[[6-[(4-metoxifenil)-metilcarbamoil]-6-azaespiro-[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

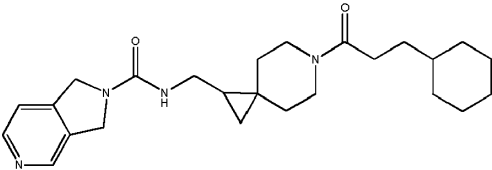
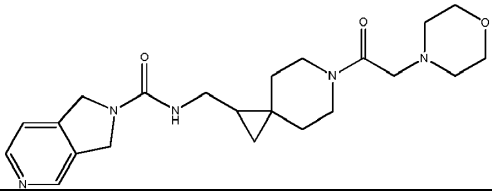
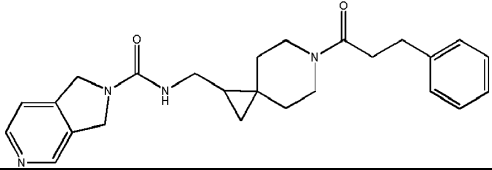
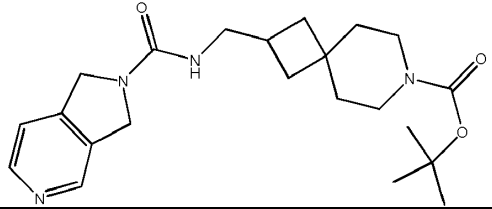
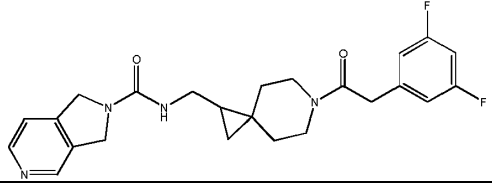
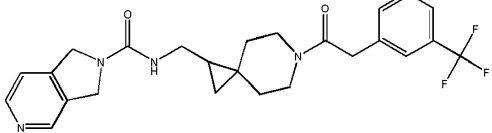
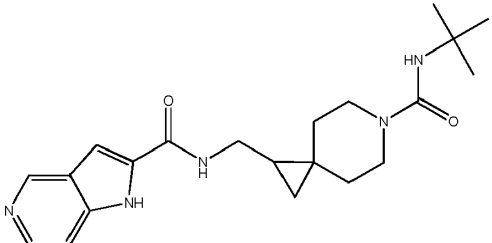
Ej.	Estructura	Nombre químico
168		N-[[6-[(3,4-diclorofenil)-metilcarbamoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
169		N-[[6-(1-adamantilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
170		N-[[6-[(4-clorofenil)-metilcarbamoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
171		N-[[6-[(2-clorofenil)-metilcarbamoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
172		N-[[6-(etilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
173		N-[[6-[(2,4-diclorofenil)-metilcarbamoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

Ej.	Estructura	Nombre químico
174		N-[[6-[2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
175		N-[[6-[2-(3-metiloxetan-3-il)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
176		N-[[6-[2-(2-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]-piridin-2-carboxamida
177		N-[[6-[2-(3-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]-piridin-2-carboxamida
178		N-[[6-[2-(3-cianofenil)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
179		N-[[6-[4-(1,2,4-triazol-1-il)-benzoi]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

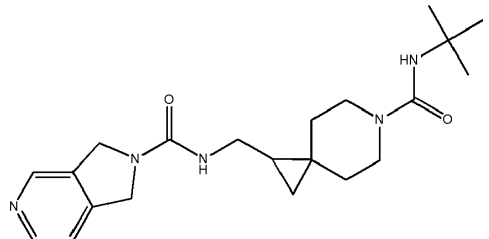
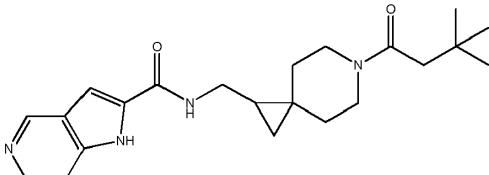
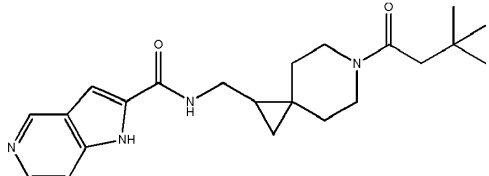
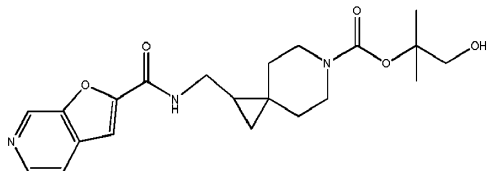
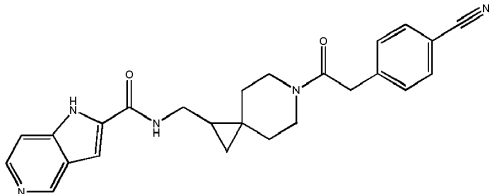
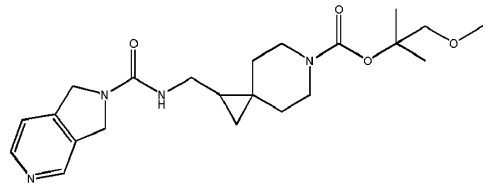
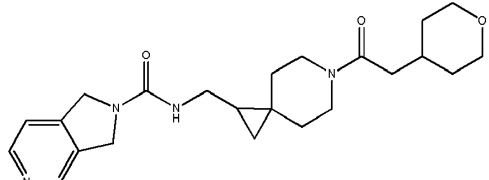
Ej.	Estructura	Nombre químico
180		<p>N-[[6-[2-(2-metilimidazol-1-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
181		<p>N-[[6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
182		<p>N-[[6-(terc-butilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
183		<p>N-[[6-(isopropilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

Ej.	Estructura	Nombre químico
184		N-[[6-(ciclohexilmetil-carbamoil)-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
185		N-[[6-(propilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
186		N-[[6-(ciclohexilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
187		N-[[6-(fenilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
188		N-[[6-[2-(1-isopropil-4-piperidil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
189		N-[[6-(3-metilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida

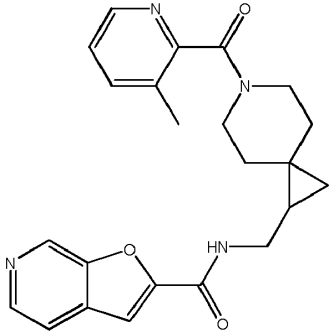
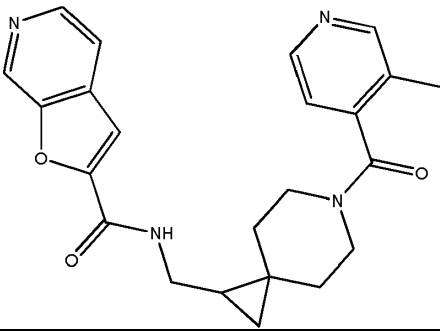
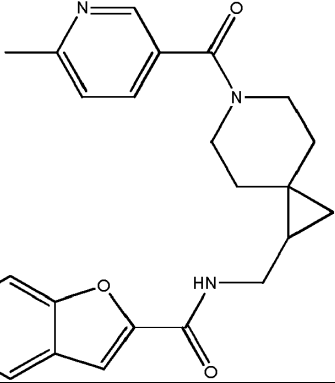
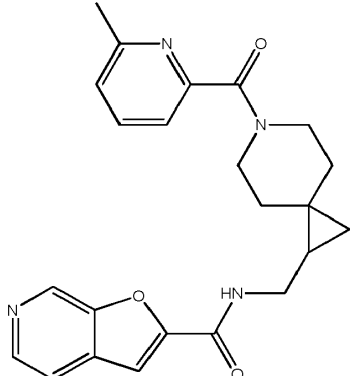
Ej.	Estructura	Nombre químico
190		N-[[6-[2-(4-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]-piridin-2-carboxamida
191		N-[[6-(2-cianoacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]-piridin-2-carboxamida
192		2-[(1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de etilo
193		2-[(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-7-azaespiro-[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo
194		2-[(furo[2,3-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-7-azaespiro-[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo
195		N-[[6-[2-(3-metiloxetan-3-il)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
196		N-[[6-(2-ciclohexilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]-piridin-2-carboxamida

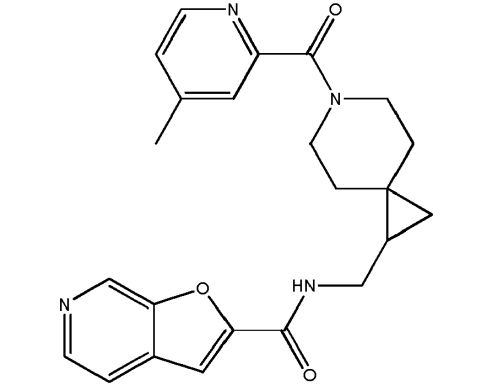
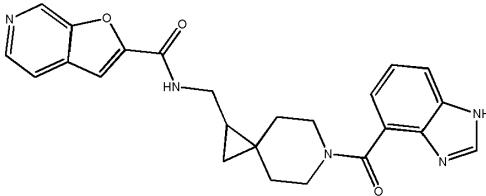
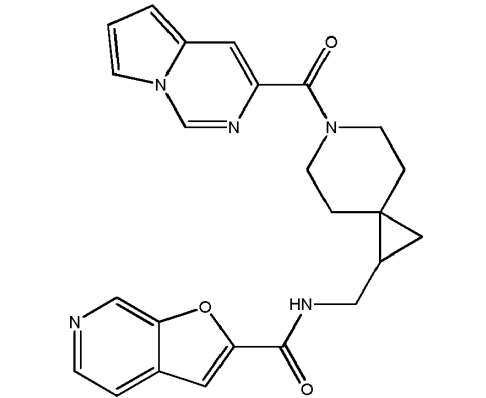
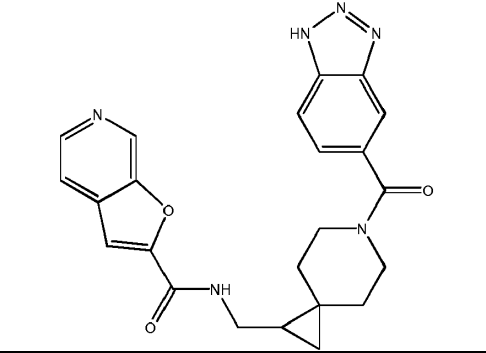
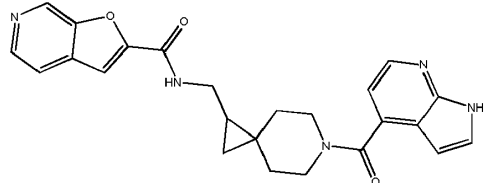
Ej.	Estructura	Nombre químico
197		N-[[6-(3-ciclohexilpropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
198		N-[[6-(2-morfolinoacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
199		N-[[6-(3-fenilpropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
200		2-[(1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo
201		N-[[6-[2-(3,5-difluorofenil)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
202		N-[[6-[2-[3-(trifluorometil)-fenil]acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
203		N-[[6-(terc-butilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida

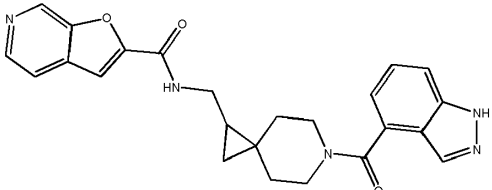
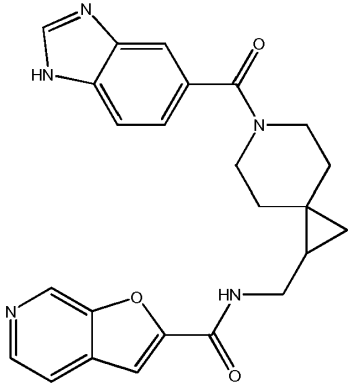
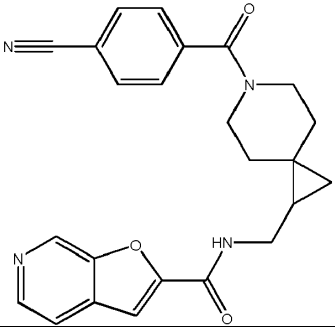
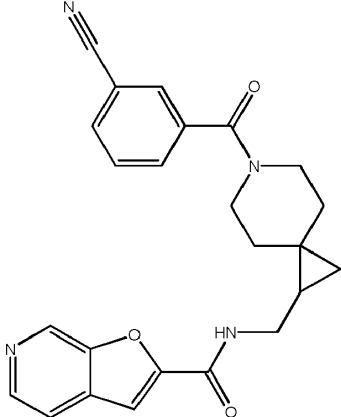
Ej.	Estructura	Nombre químico
204		2-[(1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de [2,2,2-trideuterio-1,1-bis(trideuteriometil)etilo]
205		2-[(furo[2,3-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (2-metoxi-1,1-dimetil-2-oxo-etilo)
206		N-[[6-[2-(3-cianofenil)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida
207		N-[[6-[2-(4-cianofenil)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
208		N-[[6-(fenilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
209		N-[[6-[3-(3-piridil)propanoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
210		N-[[6-(bencilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
211		N-[[6-(bencilsulfonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida

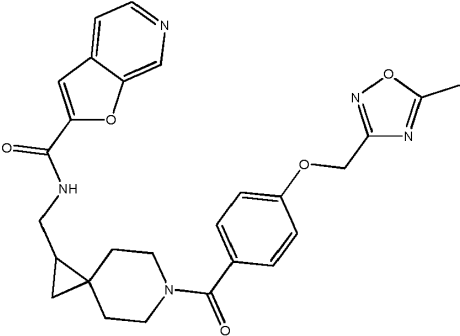
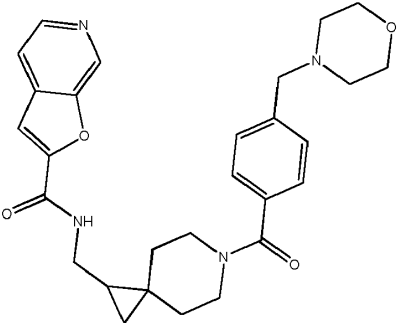
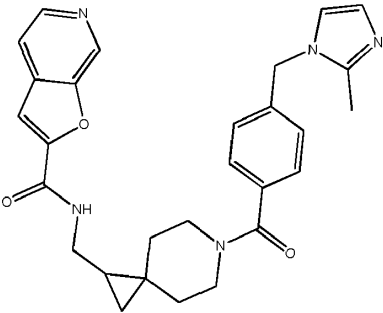
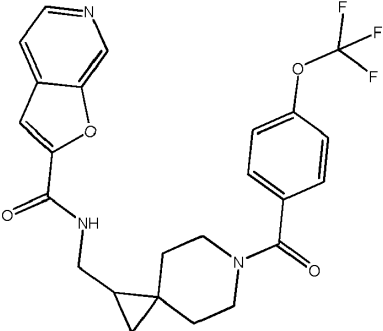
Ej.	Estructura	Nombre químico
212		N-[[6-(terc-butilcarbamoi)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]-piridin-2-carboxamida
213		N-[[6-(3,3-dimetilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida
214		N-[[6-(3,3-dimetilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida
215		2-[[furo[2,3-c]piridin-2-carbonilamino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo)
216		N-[[6-[2-(4-cianofenil)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida
218		2-[[1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carbonilamino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (2-metoxi-1,1-dimetil-etilo)
219		N-[[6-(2-tetrahidropiran-4-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida

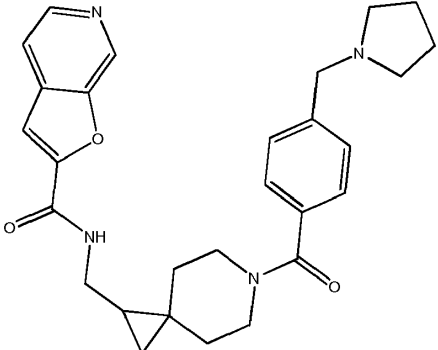
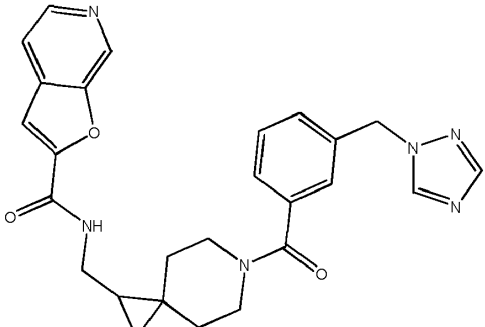
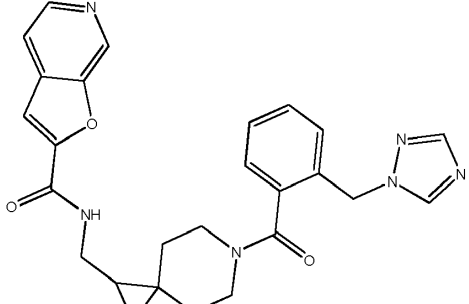
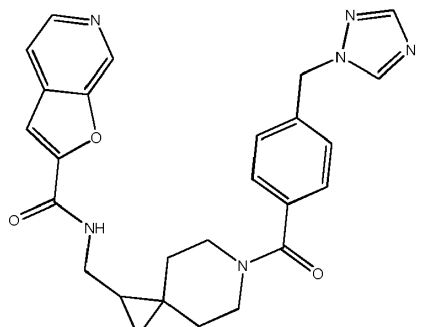
Ej.	Estructura	Nombre químico
220		N-[[6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
221		N-[[6-(1-metilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
222		N-[[6-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
223		N-[[6-[1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-pirazol-4-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
228		2-[(1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (1-metilciclobutilo)
229		N-[[6-(3-morfolinopropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
230		N-[[6-(2,2-difluoro-2-fenil-acetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol-[3,4-c]piridin-2-carboxamida

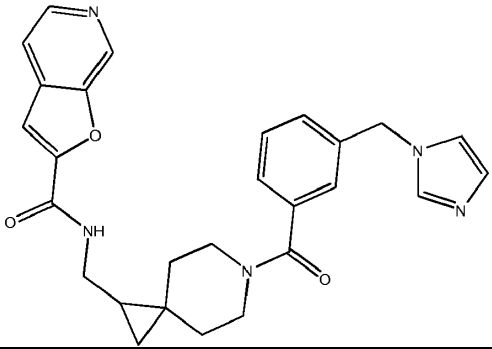
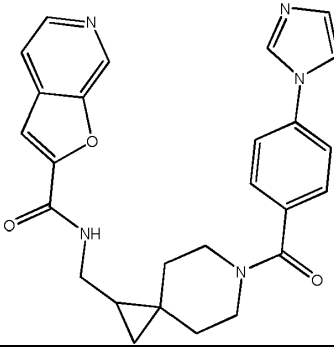
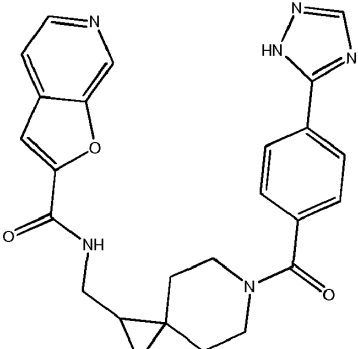
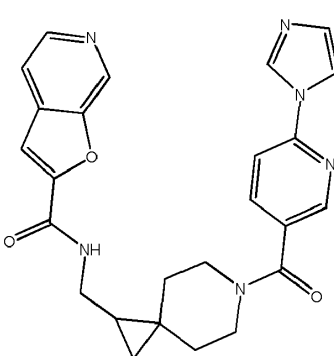
Ej.	Estructura	Nombre químico
231		N-[[6-(3-metilpiridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
232		N-[[6-(3-metilpiridin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
233		N-[[6-(6-metilpiridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
234		N-[[6-(6-metilpiridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

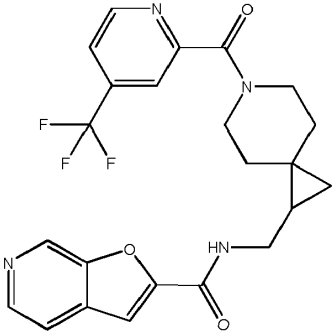
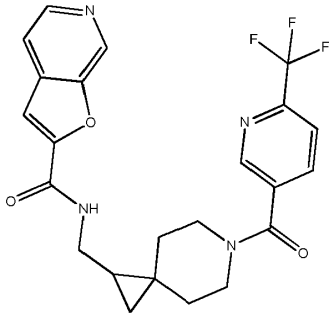
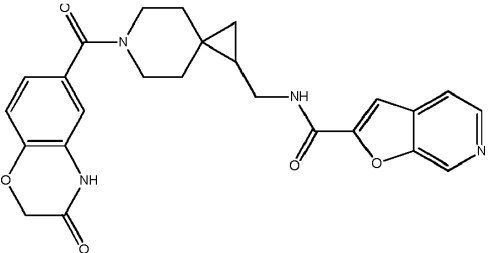
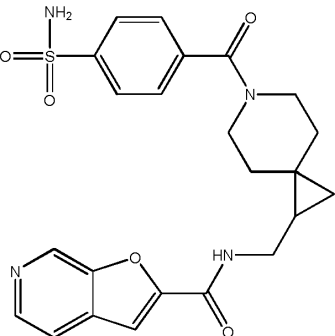
Ej.	Estructura	Nombre químico
235		N-[[6-(4-metilpiridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
236		N-[[6-(1H-bencimidazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
237		N-[[6-(pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
238		N-[[6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
239		N-[[6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

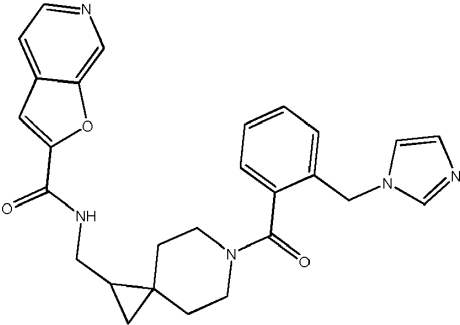
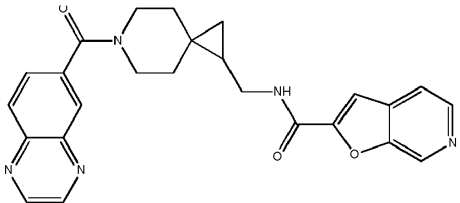
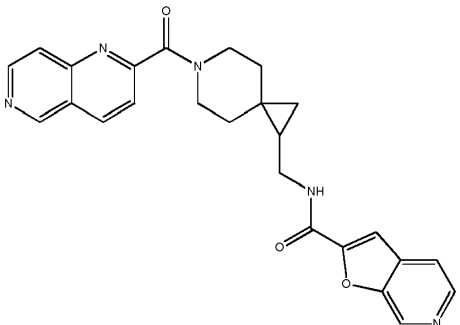
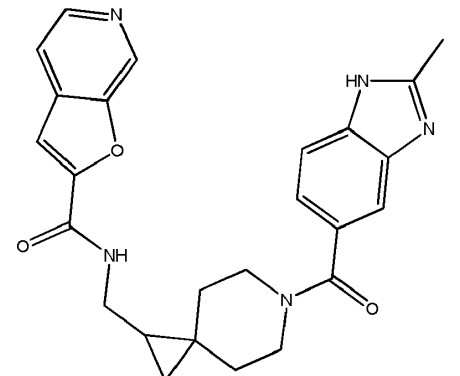
Ej.	Estructura	Nombre químico
240		N-[[6-(1H-indazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
241		N-[[6-(1H-bencimidazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
242		N-[[6-(4-cianobenzoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
243		N-[[6-(3-cianobenzoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

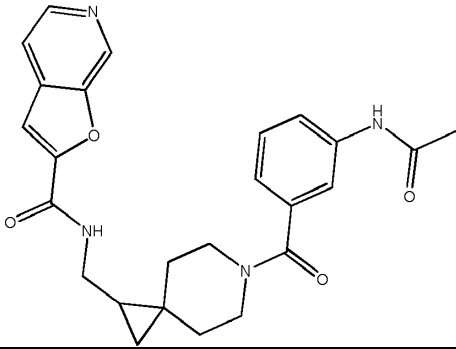
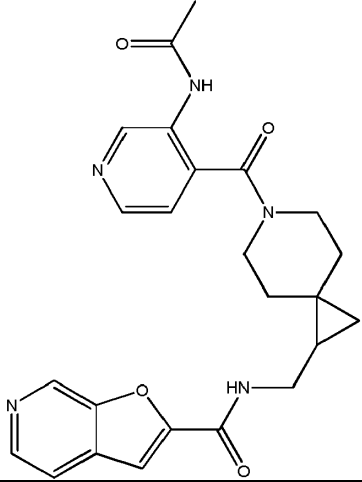
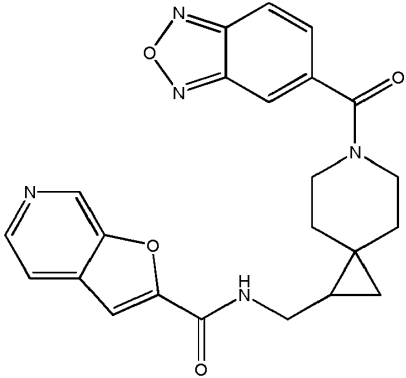
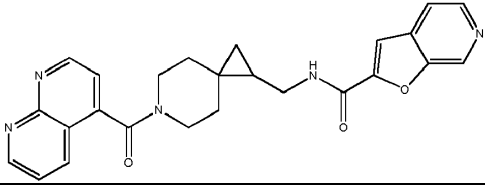
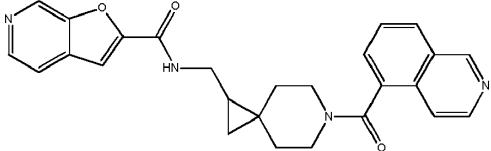
Ej.	Estructura	Nombre químico
244		N-[[6-[4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]-benzoi]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
245		N-[[6-[4-(morfolinometil)-benzoi]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
246		N-[[6-[4-[(2-metilimidazol-1-il)metil]benzoi]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
247		N-[[6-[4-(trifluorometoxi)-benzoi]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

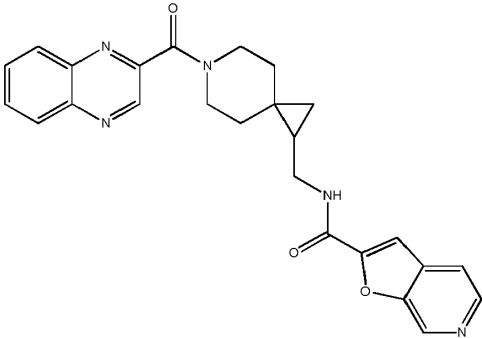
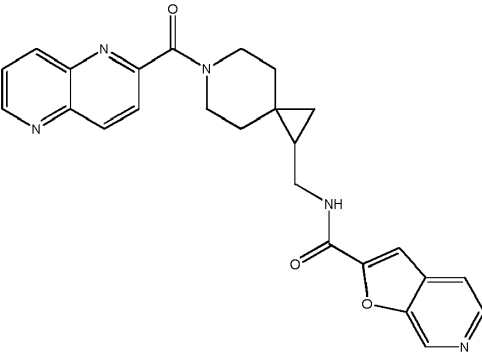
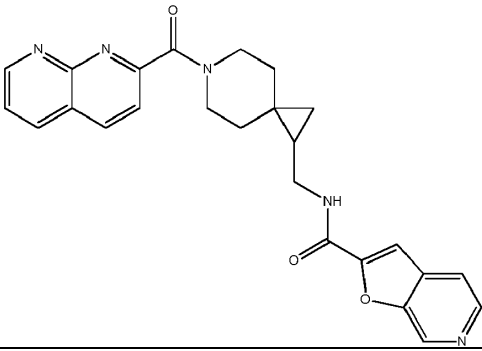
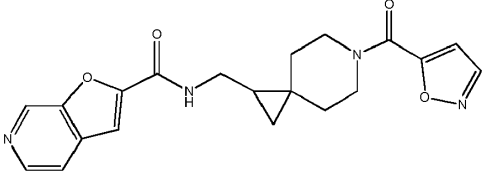
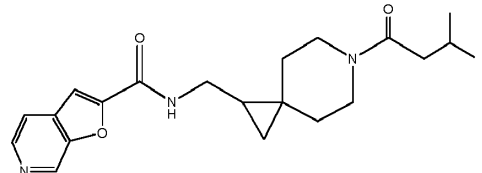
Ej.	Estructura	Nombre químico
248		<p>N-[6-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoil]-6-azaespiro-[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
249		<p>N-[[6-[3-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzoil]-6-azaespiro-[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
250		<p>N-[[6-[2-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzoil]-6-azaespiro-[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
251		<p>N-[[6-[4-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzoil]-6-azaespiro-[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

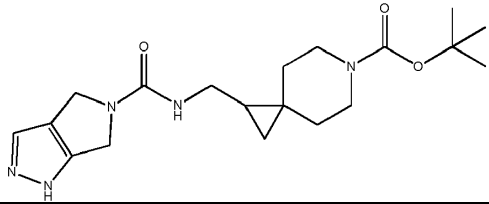
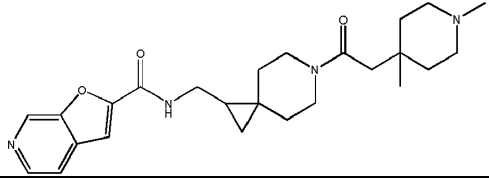
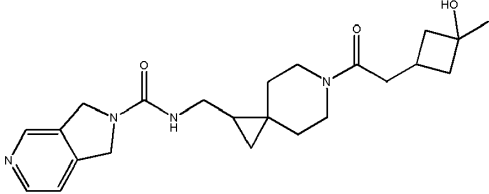
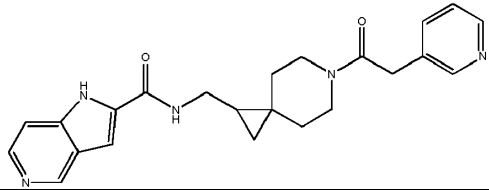
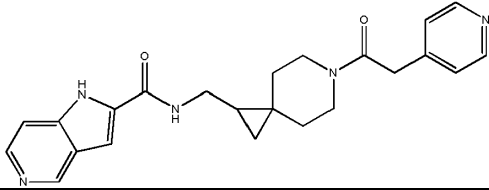
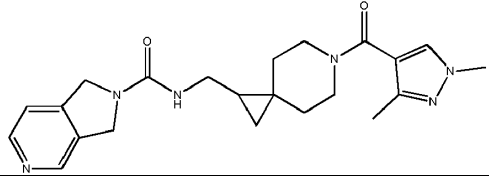
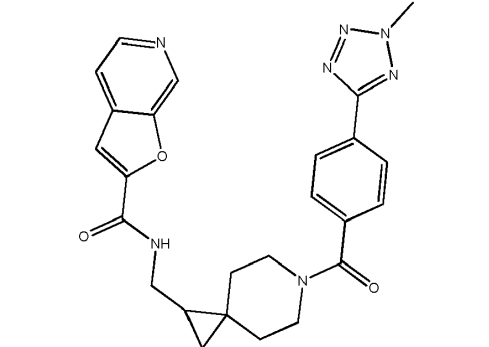
Ej.	Estructura	Nombre químico
252		N-[[6-[3-(imidazol-1-ylmetil)-benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
253		N-[[6-(4-imidazol-1-ilbenzoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
254		N-[[6-[4-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
255		N-[[6-(6-imidazol-1-ilpiridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

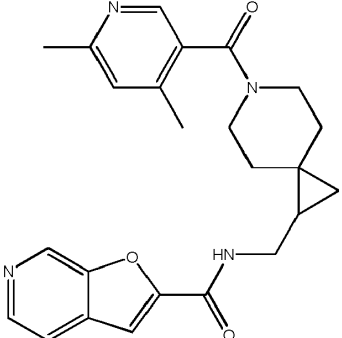
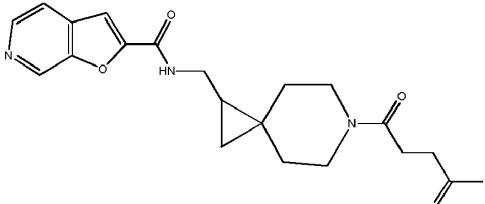
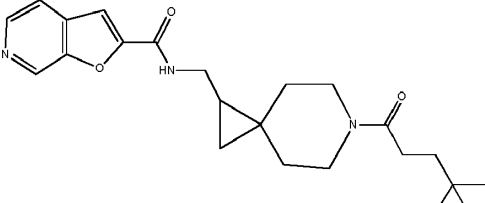
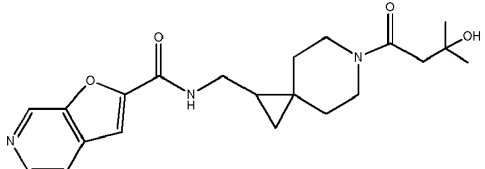
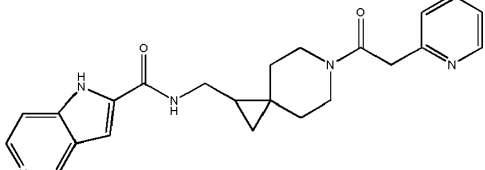
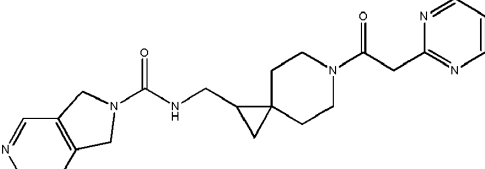
Ej.	Estructura	Nombre químico
256		N-[[6-[4-(trifluorometil)-piridin-2-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
257		N-[[6-[6-(trifluorometil)-piridin-3-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
258		N-[[6-(3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-6-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
259		N-[[6-(4-sulfamoilbenzoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

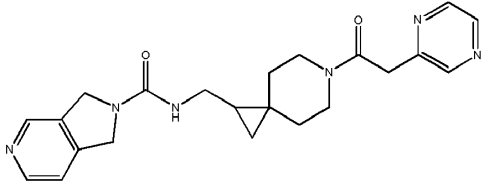
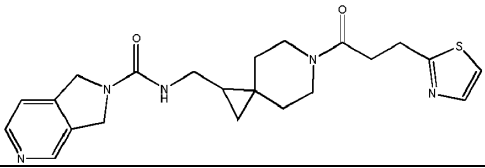
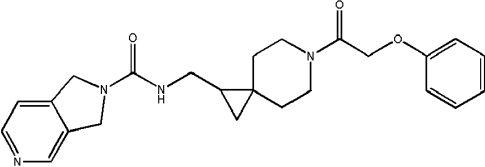
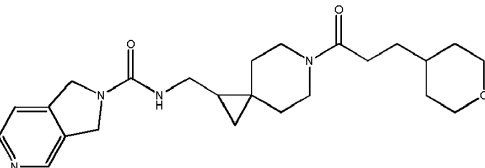
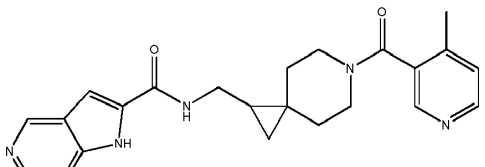
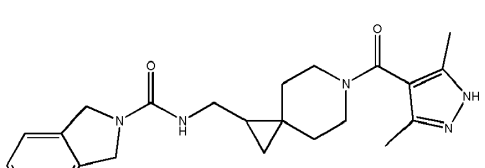
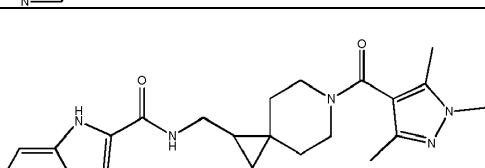
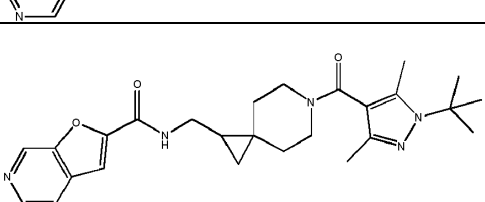
Ej.	Estructura	Nombre químico
260		N-[[6-[2-(imidazol-1-ilmetil)-benzoi]]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
261		N-[[6-(quinoxalin-6-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
262		N-[[6-(1,6-naftiridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
263		N-[[6-(2-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

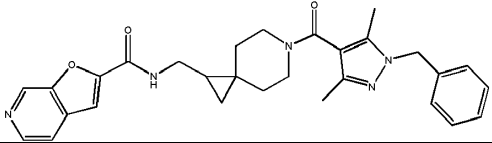
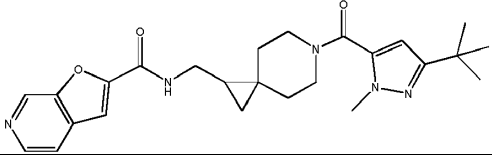
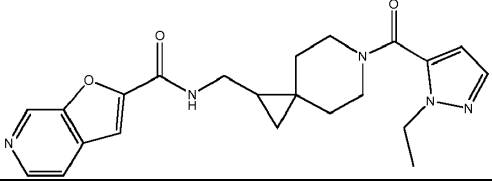
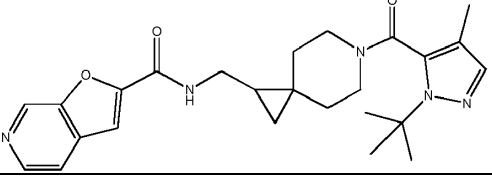
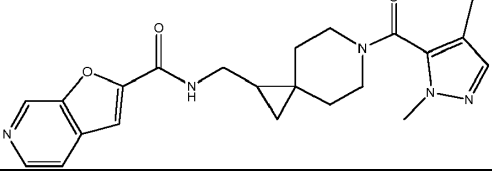
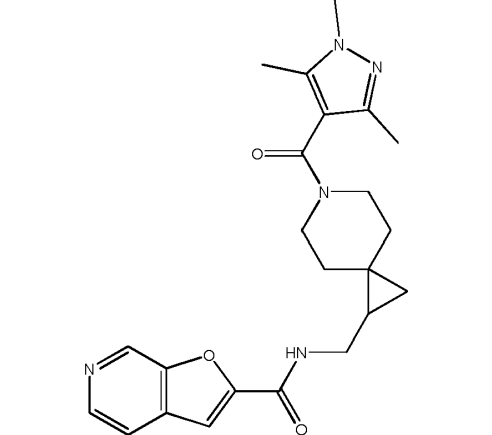
Ej.	Estructura	Nombre químico
264		<p>N-[[6-(3-acetamidobenzoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
265		<p>N-[[6-(3-acetamidopiridin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
266		<p>N-[[6-(2,1,3-benzoxadiazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
267		<p>N-[[6-(1,8-naftiridin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
268		<p>N-[[6-(isoquinolin-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

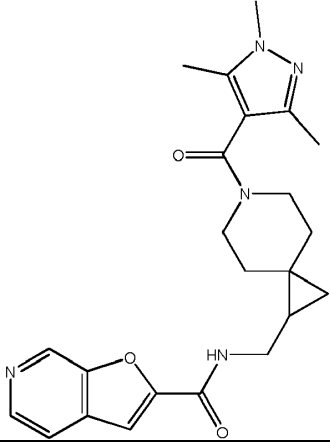
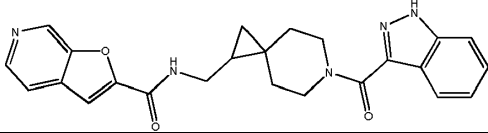
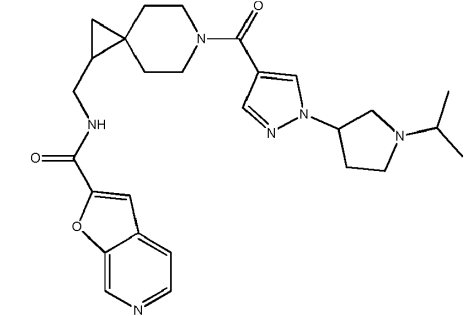
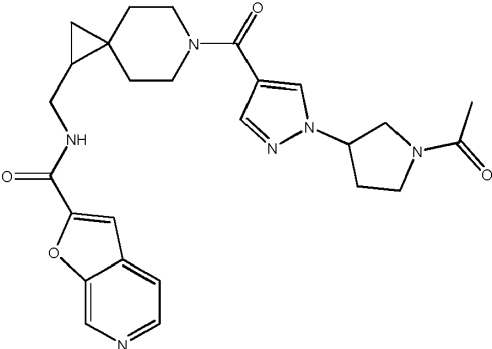
Ej.	Estructura	Nombre químico
269		<p>N-[[6-(quinoxalin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
270		<p>N-[[6-(1,5-naftiridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
271		<p>N-[[6-(1,8-naftiridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
272		<p>N-[[6-(isoxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
273		<p>N-[[6-(3-metilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

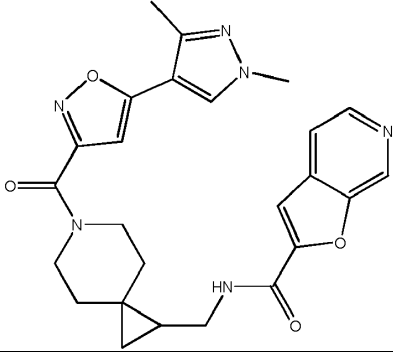
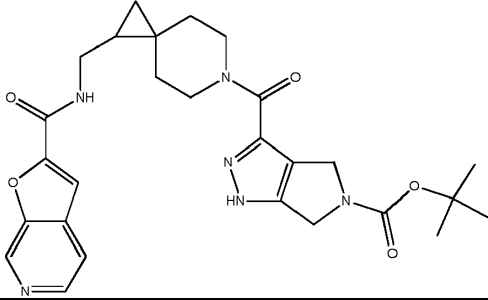
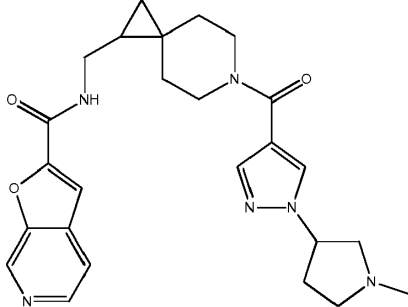
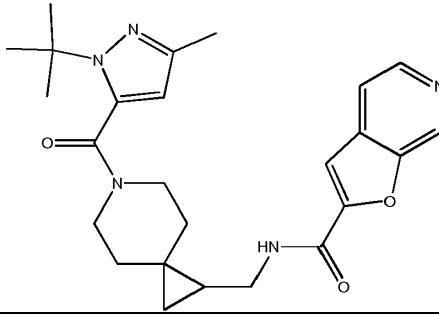
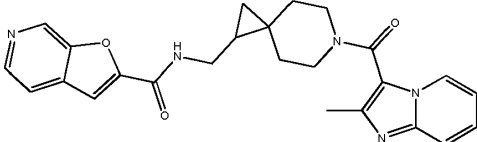
Ej.	Estructura	Nombre químico
274		2-[(4,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo
275		N-[[6-[2-(1,4-dimetil-4-piperidil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
276		N-[[6-[2-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida
277		N-[[6-[2-(3-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
278		N-[[6-[2-(4-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
279		N-[[6-(1,3-dimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida
280		N-[[6-[4-(2-metiltetrazol-5-il)-benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

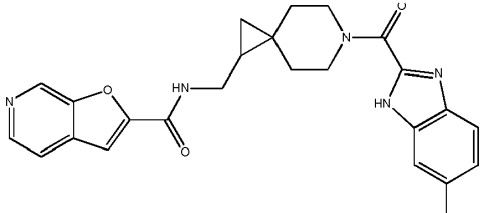
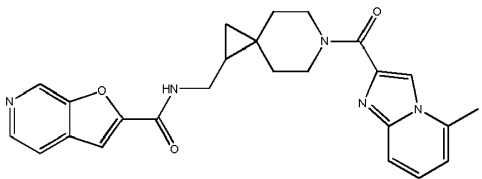
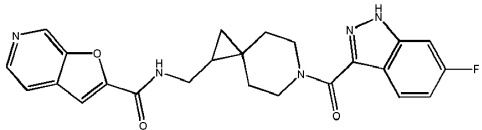
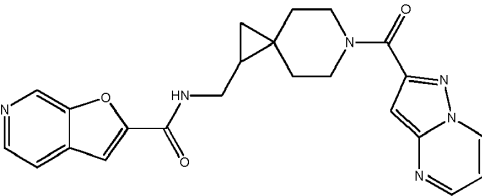
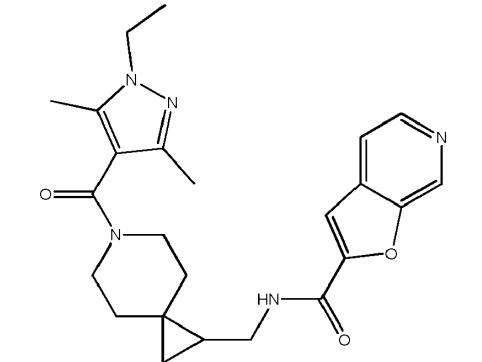
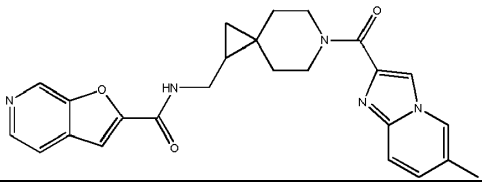
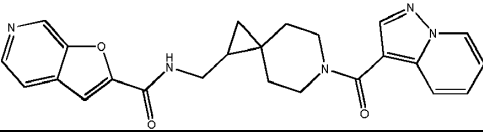
Ej.	Estructura	Nombre químico
281		N-[[6-(4,6-dimetilpiridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
282		N-[[6-(4-oxopentanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
283		N-[[6-(4-hidroxi-4-metil-pentanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
284		N-[[6-(3-hidroxi-3-metil-butanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
285		N-[[6-[2-(2-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
286		N-[[6-(2-pirimidin-2-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida

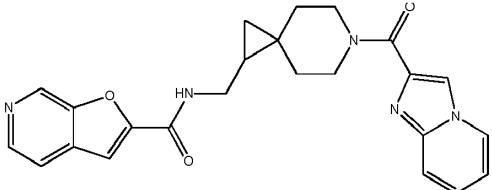
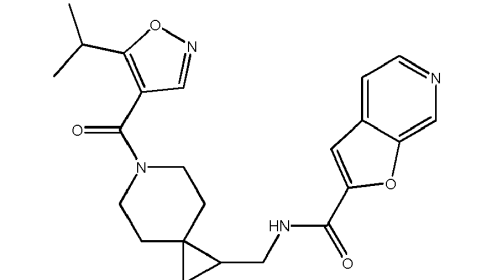
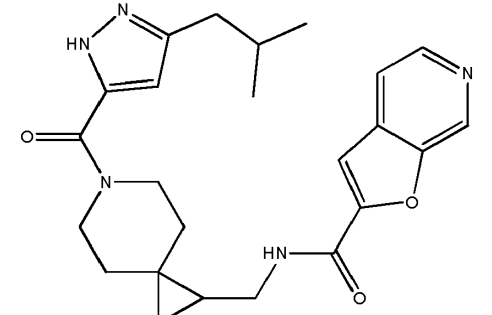
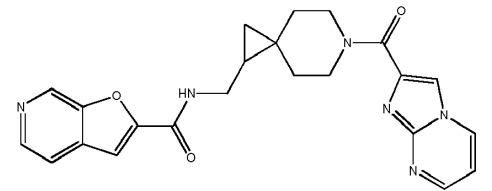
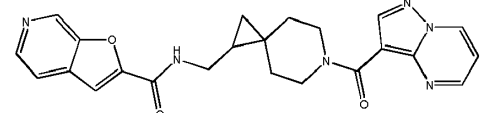
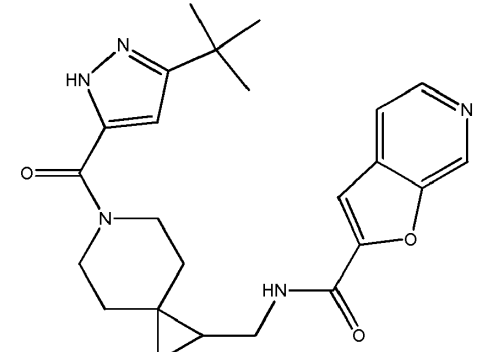
Ej.	Estructura	Nombre químico
287		N-[[6-(2-pirazin-2-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
288		N-[[6-(3-tiazol-2-ilpropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
289		N-[[6-(2-fenoxiacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
290		N-[[6-(3-tetrahidropiran-4-ilpropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
291		N-[[6-(4-metilpiridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida
292		N-[[6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
293		N-[[6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida
294		N-[[6-(1-terc-butil-3,5-dimetil-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

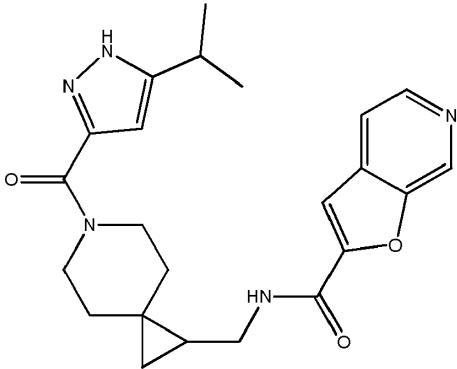
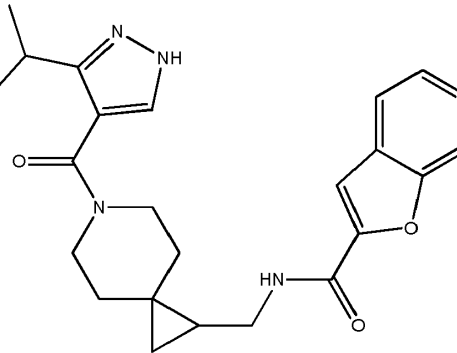
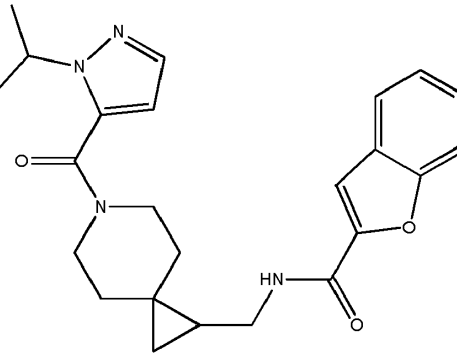
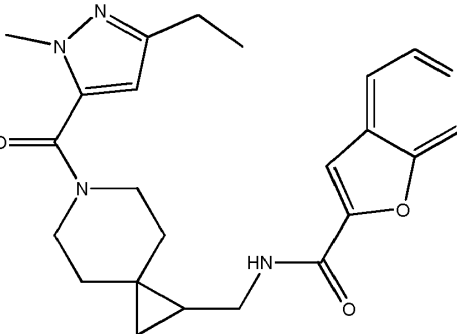
Ej.	Estructura	Nombre químico
295		<p>N-[[6-(1-bencil-3,5-dimetil-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
296		<p>N-[[6-(5-terc-butil-2-metil-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
297		<p>N-[[6-(2-etilpirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
298		<p>N-[[6-(2-terc-butil-4-metil-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
299		<p>N-[[6-(2,4-dimetilpirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
300		<p>N-[[6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

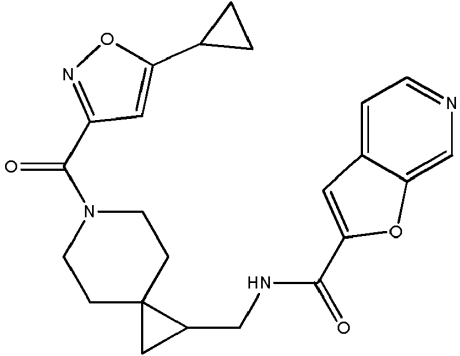
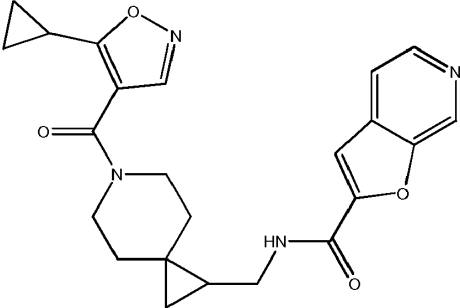
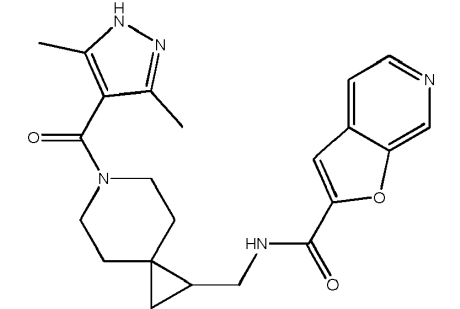
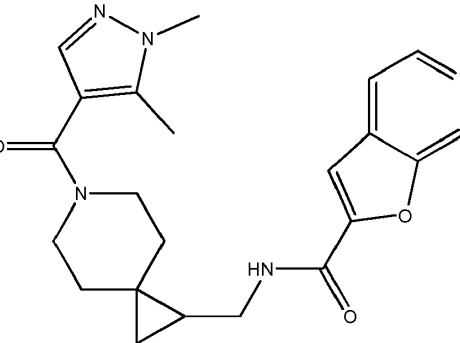
Ej.	Estructura	Nombre químico
301		<p>N-[[6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
302		<p>N-[[6-(1H-indazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
303		<p>N-[[6-[1-(1-isopropilpirrolidin-3-il)pirazol-4-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
304		<p>N-[[6-[1-(1-acetilpirrolidin-3-il)pirazol-4-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

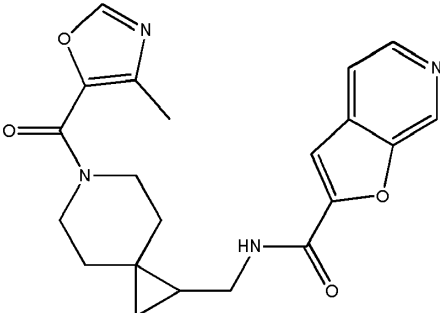
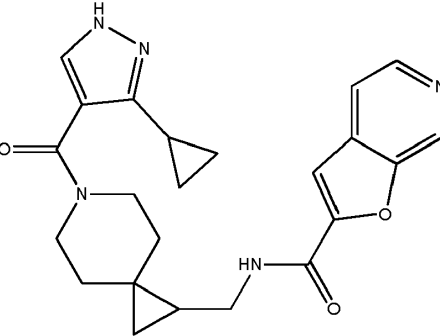
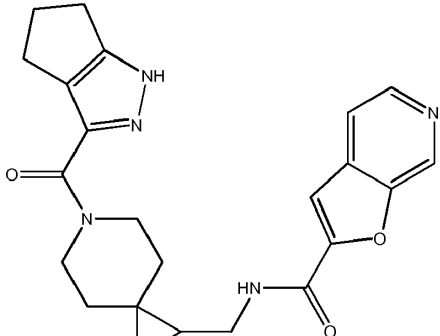
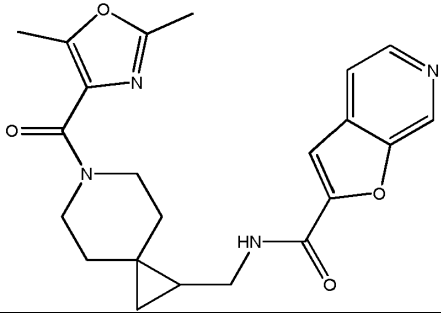
Ej.	Estructura	Nombre químico
305		<p>N-[[6-[5-(1,3-dimetilpirazol-4-il)isoxazol-3-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
306		<p>3-[2-[(furo[2,3-c]piridin-2-carbonil-amino)metil]-6-azaespiro[2,5]-octano-6-carbonil]-4,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-carboxilato de terc-butilo</p>
307		<p>N-[[6-[1-(1-metilpirrolidin-3-il)pirazol-4-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
308		<p>N-[[6-(2-terc-butil-5-metil-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
309		<p>N-[[6-(2-metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

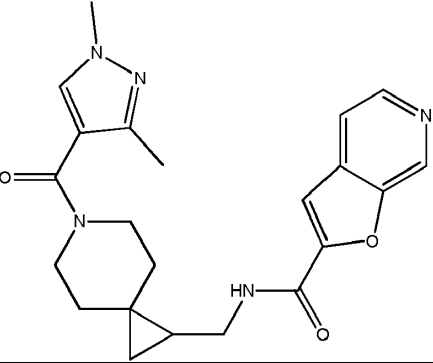
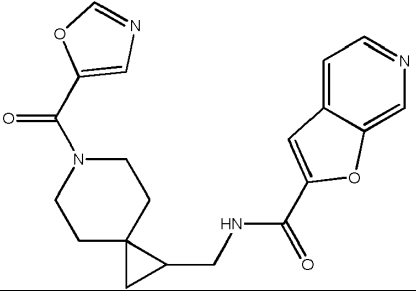
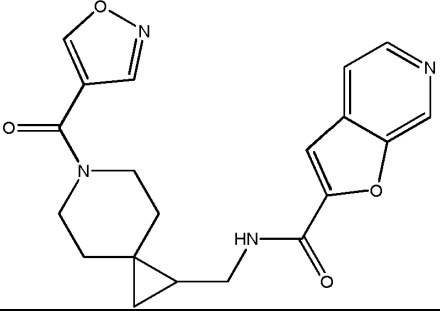
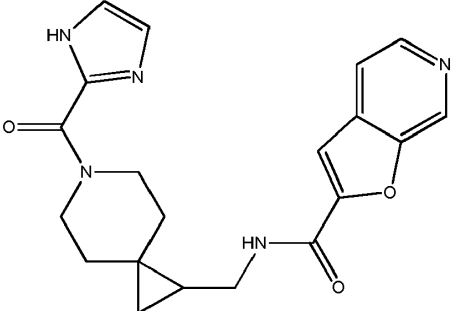
Ej.	Estructura	Nombre químico
310		N-[[6-(6-metil-1H-bencimidazol-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
311		N-[[6-(5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
312		N-[[6-(6-fluoro-1H-indazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
313		N-[[6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
314		N-[[6-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
315		N-[[6-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
316		N-[[6-(pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

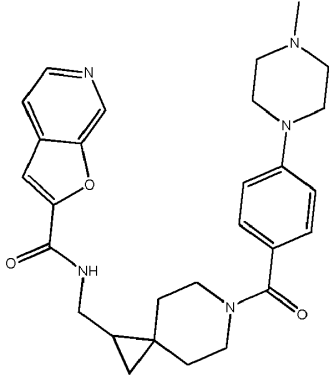
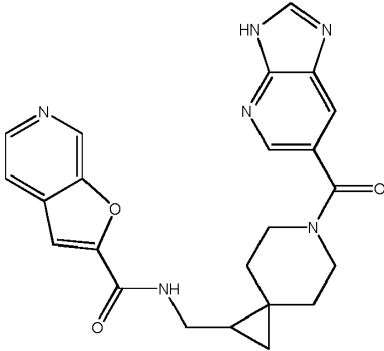
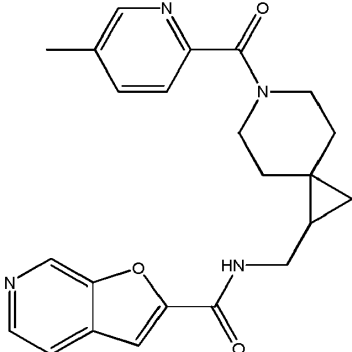
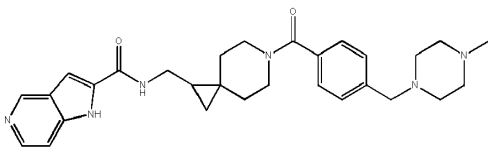
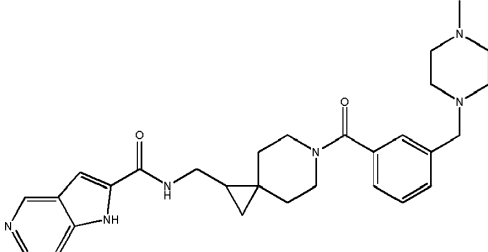
Ej.	Estructura	Nombre químico
317		N-[[6-(imidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
318		N-[[6-(5-isopropilisoxazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
319		N-[[6-(3-isobutil-1H-pirazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]-piridin-2-carboxamida
320		N-[[6-(imidazo[1,2-a]-pirimidin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
321		N-[[6-(pirazolo[1,5-a]-pirimidin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
322		N-[[6-(3-terc-butil-1H-pirazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]-piridin-2-carboxamida

Ej.	Estructura	Nombre químico
323		N-[[6-(5-isopropil-1H-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
324		N-[[6-(3-isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
325		N-[[6-(2-isopropilpirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
326		N-[[6-(5-etil-2-metil-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

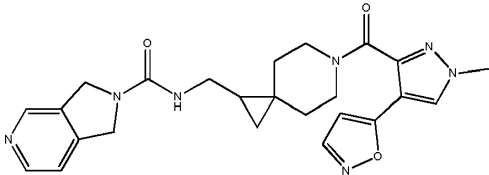
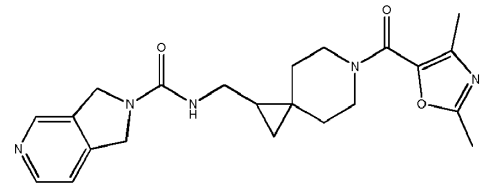
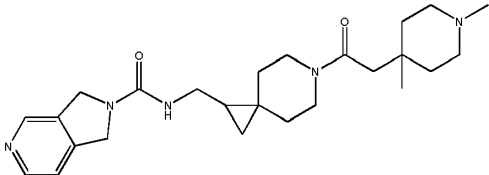
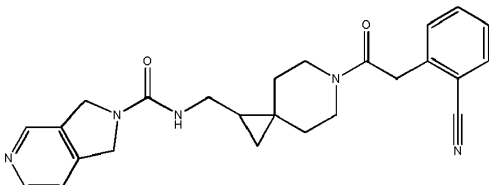
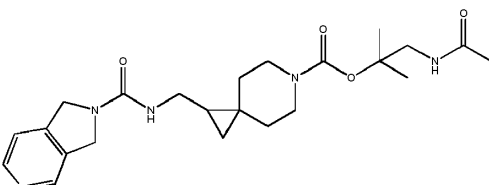
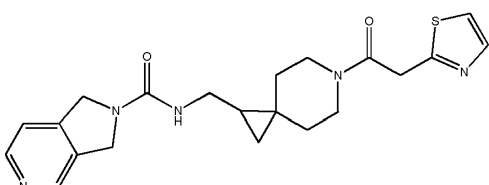
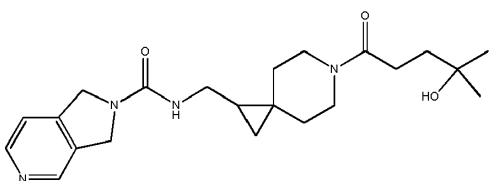
Ej.	Estructura	Nombre químico
327		<p>N-[[6-(5-ciclopropilisoxazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]furo[2,3-c]-piridin-2-carboxamida</p>
328		<p>N-[[6-(5-ciclopropilisoxazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]furo[2,3-c]-piridin-2-carboxamida</p>
329		<p>N-[[6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
330		<p>N-[[6-(1,5-dimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

Ej.	Estructura	Nombre químico
331		N-[[6-(4-metiloxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
332		N-[[6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
333		N-[[6-(1,4,5,6-tetrahidro-ciclopenta[c]pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
334		N-[[6-(2,5-dimetiloxazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

Ej.	Estructura	Nombre químico
335		N-[[6-(1,3-dimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
336		N-[[6-(oxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
337		N-[[6-(isoxazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
338		N-[[6-(1H-imidazol-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida

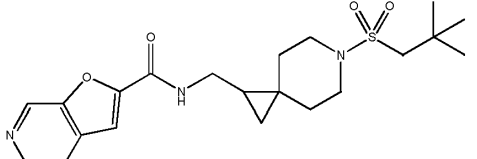
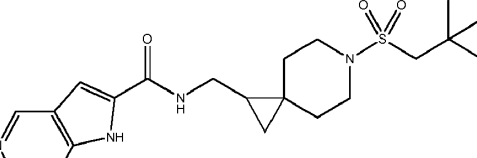
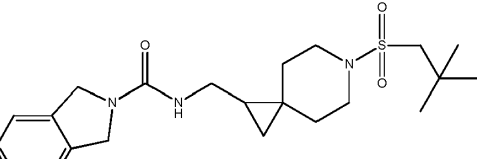
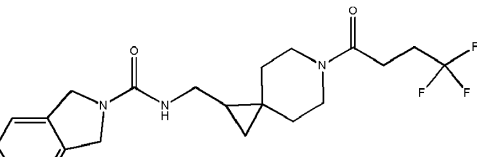
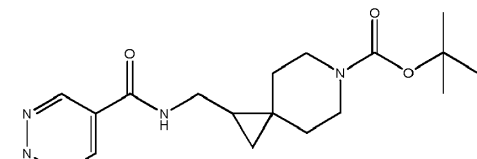
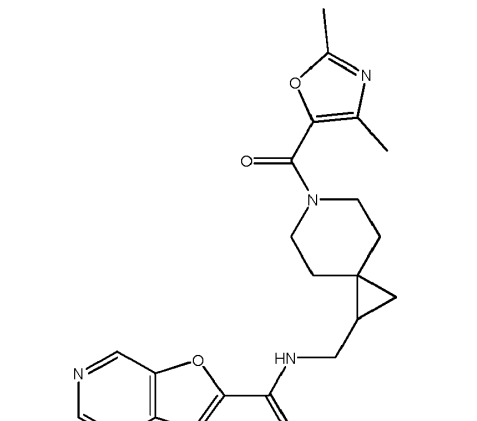
Ej.	Estructura	Nombre químico
339		<p>N-[[6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]furo[2,3-c]-piridin-2-carboxamida</p>
340		<p>N-[[6-(3H-imidazo[4,5-b]-piridin-6-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
341		<p>N-[[6-(5-metilpiridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
343		<p>N-[[6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida</p>
344		<p>N-[[6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida</p>

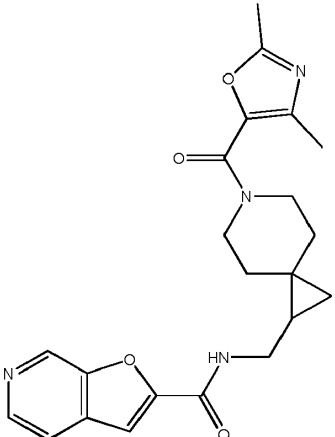
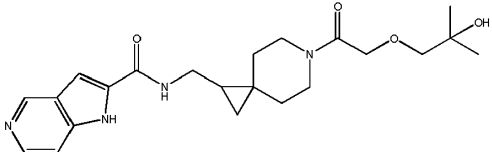
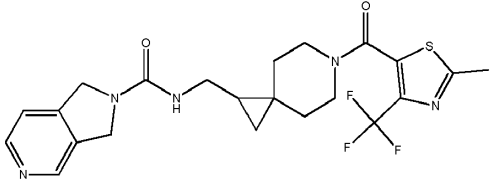
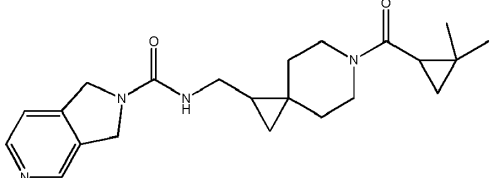
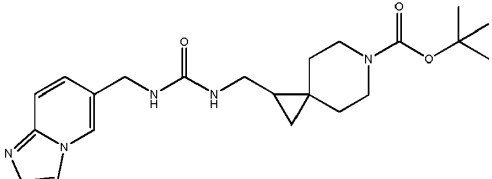
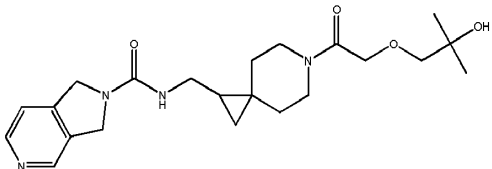
Ej.	Estructura	Nombre químico
345		N-[[6-[4-[(dimetil-amino)metil]benzoi]]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
346		N-[[6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoi]]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida
347		N-[[6-(1,5-dimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida
348		N-[[6-(2,2-dimetilciclopropanocarbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
350		2-[(1,3-dihidropirrolo [3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (3-metiloxetan-3-ilo)
351		2-[(1,3-dihidropirrolo[3,4-c]-piridin-2-carbonil-amino)metil]-6-azaespiro[2,5]-octano-6-carboxilato de (2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo)
352		N-[[6-(4-metilpiridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida
353		N-[[6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida

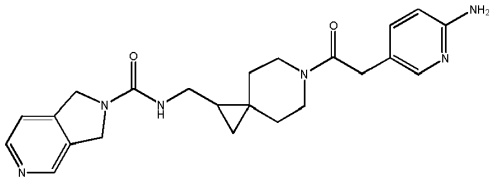
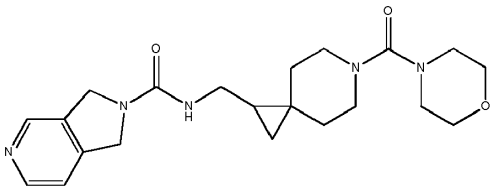
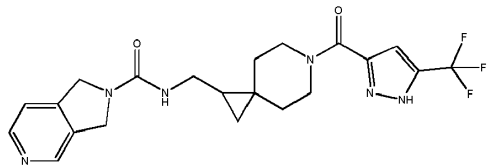
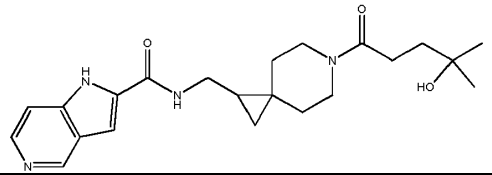
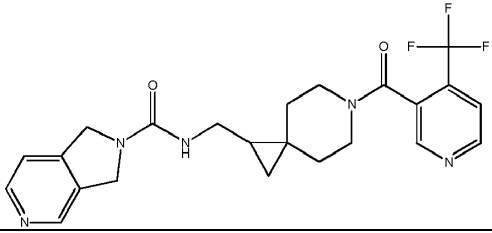
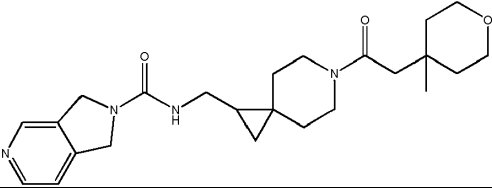
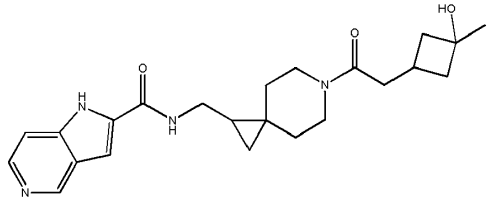
Ej.	Estructura	Nombre químico
354		N-[[6-(4-isoxazol-5-il-1-metil-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
355		N-[[6-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
356		N-[[6-[2-(1,4-dimetil-4-piperidil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
357		N-[[6-[2-(2-cianofenil)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
358		2-[[1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carbonil-amino]metil]-6-azaespiro[2,5]-octano-6-carboxilato de (2-acetamido-1,1-dimetil-etilo)
359		N-[[6-(2-tiazol-2-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
360		N-[[6-(4-hidroxi-4-metil-pentanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida

Ej.	Estructura	Nombre químico
361		<p>N-[[6-[(3-metiloxetan-3-il)-carbamoil]-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida</p>
362		<p>N-[[6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida</p>
363		<p>N-[[6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida</p>
364		<p>N-[[6-(2,2-dimetilciclo-propanocarbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida</p>
365		<p>N-[[6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida</p>
366		<p>N-[[6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida</p>
367		<p>2-[[[(1,1,3,3-tetra-deuteriopirrolo [3,4-c]piridin-2-carbonil)amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo</p>
368		<p>N-[[6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida</p>

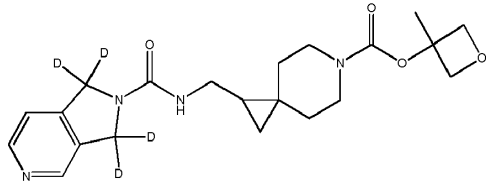
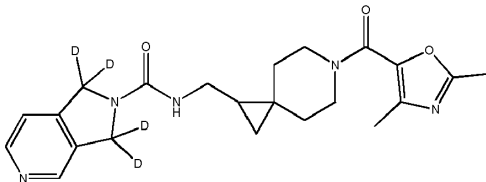
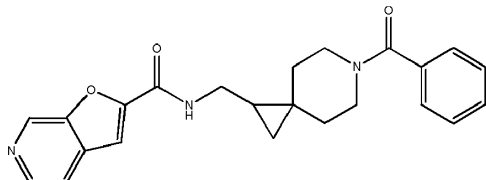
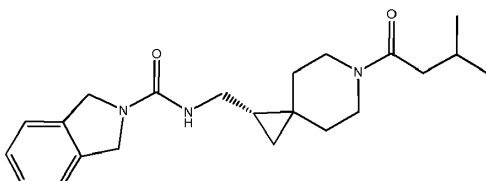
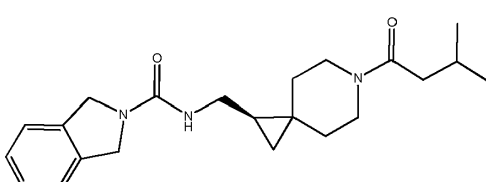
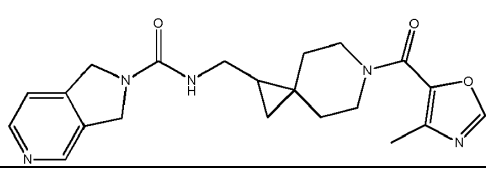
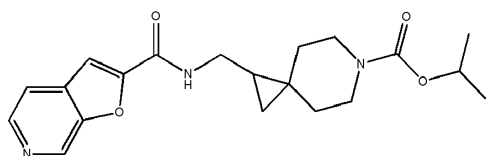
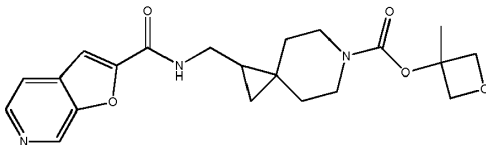
Ej.	Estructura	Nombre químico
369		N-[[6-(4-isoxazol-5-yl-1-metil-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro-[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
370		N-[[6-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
371		N-[[6-(2,2-dimetilciclopropanocarbonil)-6-azaespiro-[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
372		N-[[6-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzoil]-6-azaespiro-[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida
373		N-[[6-(2,2-dimetilciclopropanocarbonil)-6-azaespiro-[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
375		2-[(1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)-metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (3-metiltetrahidrofurano-3-ilo)
376		2-[(1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)-metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (2-hidroxi-2-metil-propilo)
377		N-[[6-(2,2-dimetilciclopropanocarbonil)-6-azaespiro-[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida

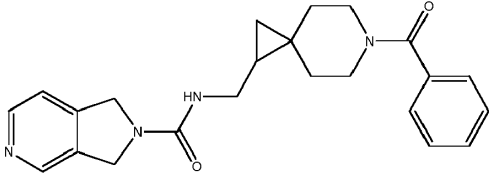
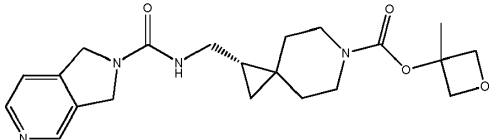
Ej.	Estructura	Nombre químico
378		<p>N-[[6-(2,2-dimetilpropil-sulfonyl)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>
379		<p>N-[[6-(2,2-dimetilpropil-sulfonyl)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]-piridin-2-carboxamida</p>
381		<p>N-[[6-(2,2-dimetilpropil-sulfonyl)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidro-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida</p>
382		<p>N-[[6-(4,4,4-tritluorobutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida</p>
383		<p>2-[(pirazolo[1,5-b]piridazin-5-carbonil-amino)metil]-6-azaespiro[2,5]-octano-6-carboxilato de terc-butilo</p>
384		<p>N-[[6-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida</p>

Ej.	Estructura	Nombre químico
385		N-[[6-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida
387		N-[[6-[2-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
388		N-[[6-[2-metil-4-(trifluorometil)tiazol-5-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidro-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida
389		N-[[6-(2,2-dimetilciclo-propanocarbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida
392		2-[[imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetilcarbamoil-amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo
393		N-[[6-[2-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida

Ej.	Estructura	Nombre químico
394		N-[[6-[2-(6-amino-3-piridil)-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol-3,4-c]piridin-2-carboxamida
395		N-[[6-(morfolin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]-1,3-dihidropirrol-3,4-c]piridin-2-carboxamida
396		N-[[6-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol-3,4-c]piridin-2-carboxamida
397		N-[[6-(4-hidroxi-4-metil-pentanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol-3,2-c]piridin-2-carboxamida
398		N-[[6-[4-(trifluorometil)-piridin-3-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol-3,4-c]piridin-2-carboxamida
399		N-[[6-[2-(4-metiltetrahidropiran-4-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol-3,4-c]piridin-2-carboxamida
400		N-[[6-[2-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol-3,2-c]piridin-2-carboxamida

Ej.	Estructura	Nombre químico
401		2-[(1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (2-hidroxi-2-metil-propilo)
402		2-[(imidazo[1,2-b]piridazin-6-carbonil-amino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo
403		N-[[6-[2-[4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo-[3,4-c]piridin-2-carboxamida
404		N-[[6-(2,4-dimetiltiazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida
405		N-[[6-[4-(1-metil-4-piperidil)-benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo-[3,4-c]piridin-2-carboxamida
406		2-[[6-amino-1,3-dihidropirrolo [3,4-c]piridin-2-carbonil]amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo
407		N-[[6-(2-pirimidin-5-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida
408		1,1,3,3-tetradeuterio-N-[[6-(3-metilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida

Ej.	Estructura	Nombre químico
409		2-[[[(1,1,3,3-tetradeuteriopirrolo-[3,4-c]piridin-2-carbonil)-amino]metil]-6-azaespiro[2,5]-octano-6-carboxilato de (3-metiloxetan-3-ilo)]
410		1,1,3,3-tetradeuterio-N-[[[6-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida]
411		N-[[[6-benzoil-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il]metil]furo[2,3-c]-piridin-2-carboxamida]
413		N-[[[(2S)-6-(3-metilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida]
414		N-[[[(2R)-6-(3-metilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida]
415		N-[[[6-(4-metiloxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida]
416		2-[(furo[2,3-c]-piridin-2-carbonilamino)-metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de isopropilo]
417		2-[[[furo[2,3-c]piridin-2-carbonilamino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (3-metiloxetan-3-ilo)]

Ej.	Estructura	Nombre químico
418		N-[(6-benzoyl-6-azaespiro[2,5]-octan-2-il)metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida
419		(2S)-2-[(1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (3-metiloxetan-3-ilo)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho estereoisómero.

Descripción farmacéutica

5

Las formas de dosificación de la presente invención pueden contener una mezcla de uno o más compuestos de esta invención, y pueden incluir materiales adicionales conocidos por los expertos en la técnica como excipientes farmacéuticos. "Excipiente" incluye cualquier excipiente utilizado comúnmente en los productos farmacéuticos y debe seleccionarse sobre la base de la compatibilidad y las propiedades del perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los excipientes ejemplares incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes, y similares. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, caseinato sódico, lecitina de soja, cloruro sódico, fosfato tricálcico, fosfato dipotásico, estearoil lactilato sódico, carragenano, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado, y similares. Véase, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975.

10

15

20

25

30

35

40

45

Los excipientes ejemplares incluyen: aditivos estabilizantes, tales como goma arábiga, gelatina, metil celulosa, polietilenglicol, ácidos carboxílicos y sales de los mismos, y polilisina; agentes acidificantes (ácido acético, ácido acético glacial, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido clorhídrico diluido, ácido málico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfórico diluido, ácido sulfúrico, ácido tartárico); propulsores en aerosol (butano, diclorodifluoro-metano, diclorotetrafluoroetano, isobutano, propano, tricloromonofluorometano); desplazamientos de aire (dióxido de carbono, nitrógeno); desnaturalizantes de alcohol (benzoato de denatonio, metil isobutil cetona, sacarosa octacetato); agentes alcalinizantes (solución de amoniaco fuerte, carbonato de amonio, dietanolamina, diisopropanolamina, hidróxido potásico, bicarbonato sódico, borato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, trolamina); agentes antiaglutinantes (véase "emoliente" más adelante); agentes antiespumantes (dimeticona, simeticona); conservantes antimicrobianos (cloruro de benzalconio, solución de cloruro de benzalconio, cloruro de benciltonio, ácido benzoico, alcohol bencilico, butilparabeno, cloruro de cetilpiridinio, cloro-butanol, clorocresol, cresol, ácido deshidoacético, etilparabeno, metilparabeno, metilparabeno sódico, fenol, feniletil alcohol, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, benzoato potásico, sorbato potásico, propilparabeno, propilparabeno sódico, benzoato sódico, deshidoacetato sódico, propionato sódico, ácido sórbico, timerosal, timol); antioxidantes (ácido ascórbico, palmitato acorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, sulfoxilato de formaldehído sódico, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, dióxido de azufre, tocoferol, excipientes de tocoferoles); agentes tamponantes (ácido acético, carbonato de amonio, fosfato de amonio, ácido bórico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fosfórico, citrato potásico, metafosfato potásico, fosfato potásico monobásico, acetato sódico, citrato sódico, solución de lactato sódico, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico); lubricantes en cápsulas (véase "comprimido y lubricante en cápsula" a continuación); agentes quelantes (edetato disódico, ácido etilendiaminatetraacético y sales, ácido edético); agentes de revestimiento (carboximetilcelulosa sódica, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, etilcelulosa, gelatina, esmalte farmacéutico, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico, metilcelulosa, polietilenglicol, ftalato de acetato de polivinilo, goma laca, sacarosa, dióxido de titanio, cera de carnauba, cera microcristalina, zefina); colorantes (caramelo, rojo, amarillo, negro o mezclas, óxido férrico); agentes complejantes (ácido etilendiaminotetraacético y sales (EDTA), ácido edético, etanolamida del ácido gentísico, sulfato de oxiquinolina); desecantes (cloruro de calcio, sulfato de calcio, dióxido de silicio); agentes emulsificantes y/o solubilizantes (acacia, colesterol, dietanolamina (adjunto), monoestearato de glicerilo, alcoholes de lanolina, lecitina, mono y diglicéridos, monoetanolamina (adjunto), ácido oleico (adjunto), alcohol oleílico (estabilizante), poloxámero, estearato de polioxietileno 50, aceite de ricino polioxil 35, aceite de ricino hidrogenado

polioxil 40, éter de oleílo polioxil 10, éter cetostearílico polioxil 20, estearato de polioxilo 40, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, diacetato de propilenglicol, monoestearato de propilenglicol, lauril sulfato de sodio, estearato de sodio, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, ácido esteárico, trolamina, cera emulsificante); facilitadores de la filtración (celulosa en polvo, tierra silíceo purificada); aromas y perfumes (anetol, benzaldehído, etil vainillina, mentol, salicilato de metilo, glutamato monosódico, aceite de flor de naranja, menta piperita, aceite de menta piperita, licores de menta, aceite de rosa, agua de rosas, timol, tintura balsámica de tolú, vainilla, tintura de vainilla, vainillina); emolientes y/o agentes antiaglutinantes (silicato cálcico, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco); humectantes (glicerina, hexilenglicol, propilenglicol, sorbitol); plastificantes (aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, ftalato de dietilo, glicerina, monoglicéridos mono y di-acetilados, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo); polímeros (por ejemplo, acetato de celulosa, alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, polímeros y copolímeros acrílicos); disolventes (acetona, alcohol, alcohol diluido, amilendihdrato, benzoato de bencilo, alcohol butílico, tetracloruro de carbono, cloroformo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, acetato de etilo, glicerina, hexilenglicol, alcohol isopropílico, alcohol metílico, cloruro de metileno, metil isobutil cetona, aceite mineral, aceite de cacahuete, polietilenglicol, carbonato de propileno, propilenglicol, aceite de sésamo, agua para inyección, agua estéril para inyección, agua estéril para irrigación, agua purificada); sorbentes (celulosa en polvo, carbón, tierra silíceo purificada); sorbentes de dióxido de carbono (cal de hidróxido de bario, cal sodada); agentes de refuerzo (aceite de ricino hidrogenado, alcohol cetostearilo, alcohol cetílico, de cera cetil ésteres, grasa dura, parafina, polietileno excipiente, alcohol estearílico, cera emulsionante, cera blanca, cera amarilla); agentes de suspensión y/o de aumento de la viscosidad (acacia, goma de agar, ácido algínico, monoestearato de aluminio, bentonita, bentonita purificada, bentonita magmática, carbómero 934p, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica 12, carragenano, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, silicato de magnesio y aluminio, metilcelulosa, pectina, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, povidona, alginato de propilenglicol, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, alginato sódico, tragacanto, goma xantana); agentes edulcorantes (aspartamo, dextratos, dextrosa, dextrosa excipiente, fructosa, manitol, sacarina, sacarina cálcica, sacarina sódica, sorbitol, sorbitol en solución, sacarosa, azúcar compresible, azúcar de pastelería, jarabe); aglutinantes de comprimidos (acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, óxido de polietileno, povidona, almidón pregelatinizado, jarabe); diluyentes de comprimidos y/o cápsulas (carbonato de calcio, fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico tribásico, sulfato cálcico, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, dextrina, excipiente de dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar compresible, azúcar de pastelería); disgregantes de comprimidos (ácido algínico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilin potasio, almidón glicolato sódico, almidón, almidón pregelatinizado); lubricantes de comprimidos y/o cápsulas (estearato cálcico, behenato de glicerilo, estearato de magnesio, aceite mineral ligero, polietilenglicol, estearil fumarato sódico, ácido esteárico, ácido esteárico purificado, talco, aceite vegetal hidrogenado, estearato de cinc); agente de tonicidad (dextrosa, glicerina, manitol, cloruro potásico, cloruro sódico); vehículo: aromatizado y/o edulcorado (elixir aromático, elixir de benzaldehído compuesto, elixir iso-alcohólico, agua de menta, solución de sorbitol, jarabe, jarabe de bálsamo de tolú); vehículo: oleaginoso (aceite de almendras, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, aceite mineral ligero, alcohol miristílico, octildodecanol, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite pérsico, aceite de sésamo, aceite de soja, escualano); vehículo: vehículo sólido (esferas de azúcar); vehículo: estéril (agua bacteriostática para inyección, inyección de cloruro sódico bacteriostático); aumentador de la viscosidad (véase "agente de suspensión" a continuación); agente repelente al agua (ciclometicona, dimeticona, simeticona); y agente humectante y/o solubilizante (cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, docusato sódico, nonoxinol 9, nonoxinol 10, octoxinol 9, poloxámero, aceite de ricino polioxil 35, polioxil 40, aceite de ricino hidrogenado, estearato polioxil 50, oleil éter polioxil 10, polioxil 20, cetostearil éter, estearato de polioxil 40, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, lauril sulfato sódico, monolaureato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, tiloxapol). Esta lista no pretende ser exclusiva, sino meramente representativa de las clases de excipientes y los excipientes particulares que se pueden utilizar en formas de dosificación de la presente invención.

En ciertos aspectos, la invención se refiere a compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por niveles elevados de NAMPT, o que están mediadas generalmente por la actividad de NAMPT. Dicha enfermedad o afección puede ser una o más seleccionada entre el grupo que consiste en cáncer, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, infecciones víricas, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis, virus del herpes, herpes simple, trastornos inflamatorios, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoartritis, osteoporosis, dermatitis, dermatitis atópica, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, diabetes, glomerulonefritis,

síndrome metabólico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, mieloma múltiple, leucemias, linfomas, cánceres de células escamosas, cáncer de riñón, cánceres de uretra y vejiga, cánceres de cabeza y cuello, y cánceres del cerebro y del sistema nervioso central (SNC).

- 5 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en la terapia de enfermedades proliferativas tales como, pero sin limitación, cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades fúngicas, trastornos neurológicos/neurodegenerativos, artritis, inflamación, antiproliferativos (por ejemplo, retinopatía ocular), neuronal, alopecia y enfermedad cardiovascular.
- 10 Más específicamente, los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de una diversidad de cánceres, incluyendo (pero sin limitación) los siguientes: carcinoma, incluyendo el de la vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cabeza y cuello, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda,
- 15 leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas, linfoma de células del manto, mieloma y linfoma de Burkett, tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica, tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas, y otros tumores,
- 20 incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratoctoma, cáncer tiroideo folicular y sarcoma de Kaposi.

Los compuestos de la invención pueden inducir o inhibir la apoptosis.

- 25 Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la quimioprevención del cáncer. La quimioprevención se define como la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo bloqueando el evento mutagénico iniciador o bloqueando la progresión de células pre-neoplásicas que ya han sufrido un insulto o que inhiben la recaída tumoral.

- Un aspecto adicional de la invención son compuestos para su uso en la inhibición de una ruta de NAMPT en un sujeto, comprendiendo dicho uso administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención a un sujeto que lo necesite.
- 30

- Otra realización de la invención comprende una formulación farmacéutica de la invención, en la que la formulación farmacéutica, tras la administración a un ser humano, da como resultado una disminución de la carga tumoral.
- 35

- Todavía otra realización de la invención es una formulación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales formulaciones pueden comprender además uno o más agentes activos adyuvantes. Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente activo adyuvante.
- 40

- Los compuestos de la presente invención también son útiles en terapias de combinación con al menos un agente activo adyuvante. Tales métodos incluyen regímenes en los que el compuesto de la invención y el al menos un agente activo adyuvante se administran simultánea o secuencialmente. También son útiles las composiciones farmacéuticas en las que al menos un compuesto de la presente invención y al menos un agente activo adyuvante se combinan en una única formulación.
- 45

- La expresión "agente activo adyuvante" se refiere generalmente a agentes que se dirigen a la misma o diferente enfermedad, síntoma o afección médica como el agente terapéutico primario. Los agentes activos adyuvantes pueden tratar, aliviar, mitigar o mejorar los efectos secundarios causados por la administración de los agentes terapéuticos primarios. Los ejemplos de agentes activos adyuvantes incluyen, pero sin limitación, agentes antineoplásicos, filgrastim y eritropoyetina. Dichos agentes incluyen los que modifican el crecimiento y la maduración de las células sanguíneas. Los ejemplos no limitantes del agente activo adyuvante son filgrastim, pegfilgrastim y eritropoyetina. Otros de tales agentes activos adyuvantes incluyen los que inhiben las náuseas asociadas a la administración de agentes quimioterapéuticos, tales como un inhibidor del receptor 5-HT₃ (por ejemplo, dolansetrón,
- 50 granisetrón u ondansetrón), con o sin dexametasona. La invención describe también uno o más usos de los compuestos de la presente invención con un agente activo adyuvante, tal como TNF, GCSF u otros agentes quimioterapéuticos. Los agentes activos adyuvantes adicionales incluyen los que median la citotoxicidad de los inhibidores de NAMPT, tales como agentes de rescate de ácido nicotínico, u otros compuestos que juegan un papel en la ruta de NAMPT, tales como niacina (ácido nicotínico), nicotinamida, o compuestos relacionados, o
- 60 formulaciones de liberación modificada de tales compuestos, por ejemplo, NIASPAN[®].

Las expresiones "agente quimioterapéutico" y "agente antineoplásico" se refieren generalmente a agentes que

tratan, previenen, curan, sanan, alivian, mitigan, alteran, remedian, mejoran, mejoran o afectan a las neoplasias y sus metástasis. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, pero sin limitación, prednisona, fluorouracilo (por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU)), anastrozol, bicalutamida, carboplatino, cisplatino, clorambucilo, cisplatino, carboplatino, docetaxel, doxorubicina, flutamida, interferón-alfa, letrozol, leuprolida, megestrol, mitomicina, oxaliplatino, paclitaxel, 5 plicamicina (Mithracin™), tamoxifeno, tiotepa, topotecán, valrubicina, vinblastina, vincristina, y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores.

La invención se refiere también a una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de un trastorno asociado con una tasa excesiva de crecimiento de células en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la invención. Los ejemplos no limitantes de trastorno incluyen cáncer o metástasis de tumores malignos.

Otro aspecto de la invención es una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la invención para su uso en la inhibición del crecimiento de células tumorales y la velocidad de división en un mamífero con cáncer, u otro trastorno asociado con células que se dividen anormalmente que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de esta invención.

Otra realización de la invención es una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento del dolor óseo debido al crecimiento excesivo de un tumor o metástasis al hueso en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de esta invención.

Una realización adicional de la invención es un método para preparar una formulación farmacéutica que comprende mezclar al menos un compuesto de la presente invención y, opcionalmente, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también se refiere a métodos para sintetizar compuestos de la presente invención.

Todavía otro aspecto de esta invención es proporcionar compuestos de la divulgación para su uso en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o afección en un paciente mediante la inhibición de NAMPT en dicho paciente administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de esta divulgación, en la que dicha enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en cáncer, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, infecciones víricas, virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis, virus del herpes, herpes simple, trastornos inflamatorios, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoartritis, osteoporosis, dermatitis, dermatitis atópica, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, diabetes, glomerulonefritis, síndrome metabólico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, mieloma múltiple, leucemias, linfomas, cánceres de células escamosas, cáncer de riñón, cánceres de uretra y vejiga, cánceres de cabeza y cuello, cánceres del cerebro y el sistema nervioso central.

En una cierta realización, los compuestos de Fórmula I pueden usarse en el tratamiento de tumores sólidos y líquidos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia, linfoma, cáncer de ovario, glioma, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores rino-gástricos, cáncer colorrectal, cáncer del SNC, cáncer de vejiga, cáncer pancreático y enfermedad de Hodgkin.

En una cierta realización, los compuestos de Fórmula I pueden usarse en el tratamiento de tumores sólidos y líquidos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia, linfoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores rino-gástricos, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, cáncer pancreático y enfermedad de Hodgkin.

Otra realización es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto farmacéuticamente aceptable de la presente invención, que proporciona, tras la administración a un sujeto (por ejemplo, un ser humano), un descenso de la carga tumoral y/o metástasis. La formulación farmacéutica puede administrarse por medios orales u otros medios adecuados.

Otra realización más es una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de cáncer de ovario en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo administrando al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.

Otra realización más es una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo administrando al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.

5

Otra realización más es una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de cáncer de colon en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo administrando al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.

10 Otra realización más es una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de cáncer de mama en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo administrando al sujeto una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la presente invención.

15 Otra realización más es una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de leucemia en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo administrando al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.

20 Otra realización más es una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de cáncer de colon antes o después de una resección quirúrgica y/o terapia de radiación, en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo administrando al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.

25 Otra realización más es una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de cáncer antes o después de una resección quirúrgica y/o terapia de radiación, en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo administrando al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención, incluyendo terapia adyuvante para tratar las náuseas, con o sin dexametasona.

30 Otra realización más es una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la invención para su uso en el tratamiento de cáncer antes o después de una resección quirúrgica y/o terapia de radiación, en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que necesita el mismo administrando al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención, incluyendo terapia adyuvante con uno o más agentes terapéuticos adicionales, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos no limitantes de tales agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes citotóxicos (tal como, por ejemplo, pero sin limitación, agentes interactivos con ADN (tales como cisplatino o doxorubicina); taxanos (por ejemplo, taxotere, taxol); inhibidores de topoisomerasa II (tal como etopósido); inhibidores de la topoisomerasa I (tal como irinotecán (o CPT-11), camptostar, o topotecán); agentes de interacción con tubulina (tal como paclitaxel, docetaxel o las epotilonas); agentes hormonales (tal como tamoxifeno); inhibidores de timidilato sintasa (tal como 5-fluorouracilo o 5-FU); anti-metabolitos (tal como metotrexato); agentes alquilantes (tal como temozolomida, ciclofosfamida); inhibidores de farnesil proteína transferasa (tales como, SARASAR™, (4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il]-1-piperidinil]-2-oxoetil]-1-piperidin-carboxamida, o SCH 66336), tipifarnib (Zarnestra® o R115777 de Janssen Pharmaceuticals), L778123 (un inhibidor de farnesil proteína transferasa de Merck & Company, Whitehouse Station, N.J.), BMS 214662 (un inhibidor de farnesil proteína transferasa de Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, N.J.); inhibidores de la transducción de señal (tal como, Iressa® (de Astra Zeneca Pharmaceuticals, Inglaterra), Tarceva® (inhibidores de EGFR cinasa), anticuerpos contra EGFR (por ejemplo, C225), GLEEVEC® (inhibidor de C-abl cinasa de Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, N.J.); interferones tales como, por ejemplo, intron® (de Merck & Company), Peg-Intron® (de Merck & Company); combinaciones de terapia hormonal; combinaciones de aromatasa; ara-C, adriamicina, citoxano y gemcitabina.

50 Otros agentes anti-cancerosos (también conocidos como anti-neoplásicos) incluyen, pero sin limitación, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatino, leucovorina, oxaliplatino (ELOXATIN® de Sanofi-Synthelabo Pharmaceuticals, Francia), pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, Mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17 α -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, flouximasterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteroneacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, cisplatino, carboplatino, hidroxíurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, 60 mitoxantrona, levamisol, Navelbene, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastina, herceptina, Bexxar, Velcade®, zevalina, trisenox, xeloda, vinorelbina, porfímero, erbitux, liposomal, tiotepa, altretamina, melfalán, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, ifosfomida, rituximab, C225, y campath, 5-

fluorouracilo y leucovorina, con o sin un inhibidor del receptor 5-HT₃ (por ejemplo, dolansetrón, granisetrón, ondansetrón) con o sin dexametasona.

Además, de acuerdo con la presente invención, los compuestos de la invención descritos en el presente documento
5 pueden administrarse y/o formularse junto con un agente activo adyuvante. En ciertas realizaciones, el agente activo adyuvante es niacina, nicotinamida, ácido nicotínico, nicotinamida mononucleótido (NMN), o variaciones de los mismos, incluyendo formulaciones de liberación modificada de niacina, tal como NIASPAN[®]. Niacina, nicotinamida, ácido nicotínico, nicotinamida mononucleótido (NMN), o variaciones de los mismos también se han descrito en la bibliografía como "agentes de rescate" o "agentes rescatadores" y estos términos se han usado en el presente
10 documento. La función de la nicotinamida y/o el ácido nicotínico como un agente rescatador o de rescate se ha descrito, por ejemplo, por Beauparlant et al. en *Anti-Cancer Drugs* 2009, 20: 346-354 y por Rongvaux et al. en *The Journal of Immunology*, 2008, 181: 4685-4695. Estas dos referencias describen la función de un agente rescatador o de rescate con respecto a la mejora de los posibles efectos tóxicos de los inhibidores de NAMPT.

15 Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito en el presente documento (o como se conoce por los expertos en la técnica) y los otros agentes o tratamientos farmacéuticamente activos dentro de su intervalo de dosificación. Por ejemplo, se ha descubierto que el inhibidor de CDC2 olomucina actúa sinérgicamente con agentes citotóxicos conocidos en la inducción de la apoptosis (*J. Cell Sci.*, (1995) 108, 2897). Los compuestos de la invención también
20 se pueden administrar secuencialmente con agentes antineoplásicos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. En cualquier tratamiento de combinación, la invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de las Fórmulas desveladas pueden administrarse antes o después de la administración del agente anticanceroso o citotóxico conocido. Por ejemplo, la actividad citotóxica del inhibidor de cinasa dependiente de ciclina flavopiridol se ve afectada por la secuencia de administración con agentes
25 anticancerosos. *Cancer Research*, (1997) 57, 3375. Dichas técnicas están dentro de las capacidades de los expertos en la técnica, así como de los doctores tratantes.

Cualquiera de los tratamientos mencionados anteriormente puede aumentarse mediante la administración de fluidos (tal como agua), diuréticos de bucle, uno o más agentes activos adyuvantes, tal como un agente quimioterapéutico o
30 antineoplásico, tal como leucovorina y fluorouracilo, o un agente quimioterapéutico adyuvante (tal como filgrastim y eritropoyetina), o cualquier combinación de los anteriores.

Todavía otra realización es un compuesto de la presente invención para su uso en la administración de un compuesto de la presente invención a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite mediante la
35 administración al sujeto de la formulación farmacéutica de la presente invención.

Otra realización más es un método para preparar una formulación farmacéutica de la presente invención mezclando al menos un compuesto farmacéuticamente aceptable de la presente invención, y, opcionalmente, uno o más aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descritos por esta invención, los vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sobres y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden estar compuestos por aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento de principio activo. Los vehículos
45 sólidos adecuados se conocen en la técnica, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Pueden usarse comprimidos, polvos, sobres y cápsulas como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación para diversas composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro (ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

50 Las composiciones y formulaciones de la invención se pueden administrar como composiciones estériles y formulaciones estériles. Las formulaciones farmacéuticas estériles se componen o se fabrican de acuerdo con las normas de esterilización de calidad farmacéutica (por ejemplo, United States Pharmacopeia Capítulos 797, 1072, y 1211; California Business & Professions Code 4127.7; 16 California Code of Regulations 1751, 21 Code of Federal
55 Regulations 21, u homólogos fuera de los Estados Unidos de dichas regulaciones) que se conocen por los expertos en la técnica.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo se pueden mencionar agua o soluciones de agua-propilenglicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y
60 opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

5 También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes de su uso, en preparaciones líquidas para administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía transdérmica. Las composiciones
10 transdérmicas pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo de matriz o depósito como son convencionales en la técnica para este fin.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía subcutánea.

15 El compuesto puede administrarse por vía oral o intravenosa.

La preparación farmacéutica puede estar en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias dimensionadas adecuadamente que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

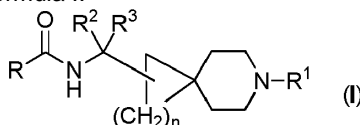
20 La cantidad del compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

25 La dosis real empleada puede variarse dependiendo de los requisitos del paciente y de la gravedad de la afección que se está tratando. La determinación del régimen de dosificación adecuado para una situación particular está dentro de la experiencia de la técnica. Por conveniencia, la dosificación diaria total se puede dividir y administrar en porciones durante el día según sea necesario.

30 La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán de acuerdo con el criterio del médico tratante considerando factores tales como la edad, la afección y peso del paciente, así como la gravedad de los síntomas tratados. Un régimen de dosificación diaria recomendado típico para administración oral puede variar de aproximadamente 1 mg/día a
35 aproximadamente 500 mg/día, preferiblemente de 1 mg/día a 200 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

La invención se ilustra además por las siguientes realizaciones en forma de cláusulas:

Cláusula 1. Un compuesto de Fórmula I:



40

en la que:

R es

45

(a) un heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, y uno, dos o tres átomos de N adicionales, en la que dicho heteroarilo bicíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo y alcoxi, y en la que uno o más átomos de N de dicho heteroarilo bicíclico son opcionalmente un N-óxido; o

50

(b) un anillo de heterocicloalquilo unido a nitrógeno de cinco o seis miembros condensado a un fenilo o heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros, en la que dicho fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo y alcoxi; y

55

R¹ es H, -(alquileo C₁₋₄)₀₋₁C(O)R^a, -(alquileo C₁₋₄)₀₋₁CO₂R^a, -(alquileo C₁₋₄)₀₋₁S(O)R^a, -(alquileo C₁₋₄)₀₋₁SO₂R^a, -C(O)NH(R^a), -C(O)N(R^a)₂, o -C(O)C(O)NH(R^a); en la que cada R^a es independientemente

(1) alquilo, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R^m , en la que cada R^m se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, $-NR^bR^c$, alcoxi, ciano, halo, $-C(O)$ alquilo, $-CO_2$ alquilo, $-CONR^bR^c$, $-S(O)$ alquilo, $-SO_2$ alquilo, $-SO_2NR^bR^c$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenoxi y $-O$ -alquil-OH;

en la que R^b es H o alquilo;

R^c es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, $-C(O)$ alquilo, $-CO_2$ alquilo, $-SO_2$ alquilo, $-C(O)NH_2$, o $C(O)H$; y

cada grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo en R^m está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, hidroxilo, $-NR^bR^c$, alcoxi, haloalcoxi, ciano, halo, oxo, $-C(O)$ alquilo, $-CO_2$ alquilo, $-C(O)$ -heterocicloalquilo, $-CONR^bR^c$, $-S(O)$ alquilo, $-SO_2$ alquilo, $-SO_2$ -haloalquilo, $-SO_2NR^bR^c$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

en la que cada alquilo o alcoxi está sin sustituir o sustituido con $-NR^bR^c$, heterocicloalquilo, heteroarilo, o $-C(O)$ alquilo; y

cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido con alquilo, halo, o $-C(O)$ alquilo;

(2) fenilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, hidroxilo, $-NR^bR^c$, alcoxi, haloalcoxi, ciano, halo, oxo, $-C(O)$ alquilo, $-CO_2$ alquilo, $-C(O)$ -heterocicloalquilo, $-CONR^bR^c$, $-S(O)$ alquilo, $-SO_2$ alquilo, $-SO_2$ -haloalquilo, $-SO_2NR^bR^c$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

en la que cada alquilo o alcoxi está sin sustituir o sustituido con $-NR^bR^c$, heterocicloalquilo, heteroarilo, o $-C(O)$ alquilo; y

cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido con alquilo, halo, o $-C(O)$ alquilo; o

(3) $-NR^xR^y$,

donde R^x es H o alquilo; y

R^y es H, alquilo, alcoxi, haloalquilo, $-C(O)$ alquilo, $-CO_2$ alquilo, o $-SO_2$ alquilo;

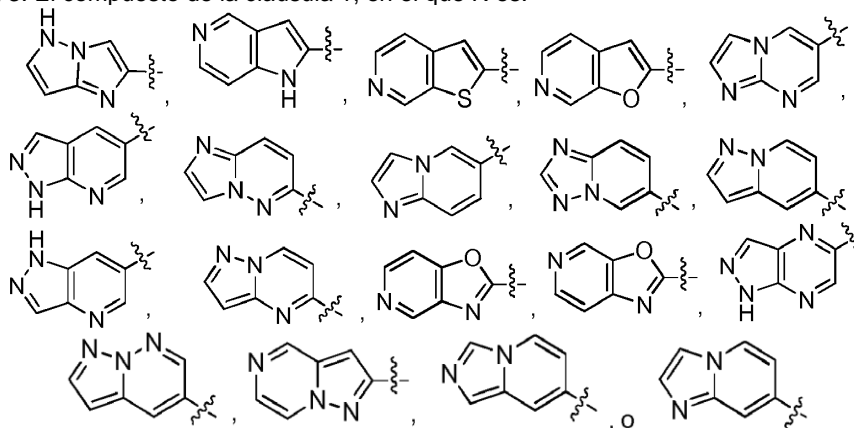
R^2 y R^3 son cada uno independientemente H o deuterio; y

n es 1 o 2;

o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto o estereoisómero.

Cláusula 2. El compuesto de la cláusula 1, en el que R es un heteroarilo de 8 o 9 miembros, sin sustituir o sustituido como se describe para la cláusula 1.

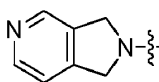
Cláusula 3. El compuesto de la cláusula 1, en el que R es:



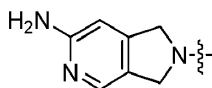
cada uno sin sustituir o sustituido como se describe para la cláusula 1.

Cláusula 4. El compuesto según la cláusula 1, en el que, R es un anillo de heterocicloalquilo unido a nitrógeno de cinco o seis miembros condensado a un fenilo o heteroarilo monocíclico sin sustituir o sustituido, como se define en la cláusula 1.

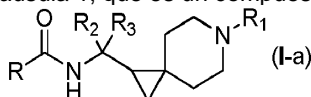
Cláusula 5. El compuesto según la cláusula 1, en el que R es



o



- 5 Cláusula 6. El compuesto según la cláusula 1, en el que R¹ es H.
 Cláusula 7. El compuesto según la cláusula 1, en el que R¹ es -C(O)R^a, -CO₂R^a, -S(O)R^a, o -SO₂R^a.
 Cláusula 8. El compuesto según la cláusula 1, en el que R^a es alquilo, sin sustituir o sustituido como se ha descrito para la cláusula 1.
- 10 Cláusula 9. El compuesto según la cláusula 1, en el que R^a es metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, isopentilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoindolinilo, azetidínilo, oxetanilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidropirranilo, o tetrahidrotiofenilo, cada uno sin sustituir o sustituido.
- 15 Cláusula 10. El compuesto de la cláusula 1, en el que R^a es fenilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, oxo, metilo, -CONH₂, acetilo, -SO₂metilo, -C(O)-isopropilo, piridazinilo, triazolilo, dimetilaminometilo, ciano, metil-triazolil-metoxi, trifluorometoxi, pirrolidinilmetilo, acetilamino, tetrazolilmetilo, metil-tetrazolilmetilo, metil-imidazolil-metilo, -NHSO₂metilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, 4-metil-piperazinilmetilo, -NHCONH₂, -SO₂CF₃, morfolinilmetilo, imidazolilo, -SO₂NH₂, metilpiperidinilo, metil-piperazinilo, -C(O)(4-
- 20 metil-piperazinilo), morfolinilo, trifluorometilo, ciclopropilo, etilo, isoxazolilo, tetrazolilo, isopropilo, fenilo, fluoro-fenilo, terc-butilo, bencilo, N-metilpirrolidinilo, N-acetil-pirrolidinilo, isobutilo, propilo, metil-pirazolilo, trifluoroetilo, pirimidinilo, oxo, acetilo, ciano, -CO₂-terc-butilo y amino.
- Cláusula 11. El compuesto de la cláusula 1, en el que R^a es alquilo, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, terc-butoxi, -C(O)NMe₂, -NHCHO, metoxi, fenoxi, ciano, acetilo, hidroxilo, -OCH₂C(CH₃)=OH, -NH(acetilo) y -N(Me)(acetilo).
- 25 Cláusula 12. El compuesto de la cláusula 1, en el que R¹ es -SO₂R^a, donde R^a es metilo, etilo, fenilo, bencilo, o 2,2-dimetilpropilo.
- Cláusula 13. El compuesto de la cláusula 1, en el que R¹ es -C(O)NHR^a, en la que R^a es metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, ciclohexilo, -CH₂-ciclohexilo, oxetanilo, o metiloxetanilo, o R^a es un grupo fenilo o bencilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, metilo, flúor, metoxi, y cloro.
- 30 Cláusula 14. El compuesto de la cláusula 1, en el que tanto R² como R³ son H.
- Cláusula 15. El compuesto de la cláusula 1, que es un compuesto de Fórmula I-a:



35

- en la que R, R¹, R² y R³ son como se definen para la Fórmula I;
 o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto o estereoisómero.
- 40 Cláusula 16. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos enumerados en la tabla de las páginas 22-107, y estereoisómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y estereoisómeros.
- Cláusula 17. Una composición farmacéutica que comprende: (a) una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la cláusula 1; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 Cláusula 18. La composición farmacéutica de la cláusula 17, que comprende además cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más agentes adyuvantes activos adicionales.
- Cláusula 19. La composición farmacéutica de la cláusula 18, en la que dicho uno o más agentes adyuvantes activos adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en un agente citotóxico, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán, camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, las epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, tipifarnib (Zarnestra[®]), R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa[®], Tarceva[®], C225, GLEEVEC[®], intron[®], Peg-Intron[®], combinaciones de aromatasas, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptapurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatino, leucovorina, oxaliplatino (ELOXATIN[®]), pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, Mithramycin[™], desoxicofomicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17α-etinilestradiol,

55

dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteroneacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxíurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, Navelbene, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, vinorelbina, porfímero, erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, melfalán, trastuzumab, lerazol, fulvestrant, exemestano, ifosfomida, rituximab, C225, campath, leucovorina, y dexametasona, bicalutamida, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, letrozol, megestrol, valrubicina, vinblastina y NIASPAN[®].

Cláusula 20. La composición farmacéutica de la cláusula 17 comprende además un agente de rescate.

Cláusula 21. La composición farmacéutica de la cláusula 20, en la que el agente de rescate se selecciona entre el grupo que consiste en nicotinamida, ácido nicotínico y nicotinamida mononucleótido (NMN).

Cláusula 22. Un método para tratar a un sujeto que padece o está diagnosticado con una enfermedad o afección médica mediada por la actividad de NAMPT, que comprende administrar al sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la cláusula 1.

Cláusula 23. El método de la cláusula 22, en el que la enfermedad o afección médica es un tumor sólido o líquido, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia, linfoma, cáncer de ovario, glioma, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores rino-gástricos, cáncer colorrectal, cáncer del SNC, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, enfermedad de Hodgkin, artritis reumatoide, diabetes, aterosclerosis, sepsis, envejecimiento o inflamación.

Cláusula 24. El método de la cláusula 22, que comprende además administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en: un agente citotóxico, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán, camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, las epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, tipifarnib (Zarnestra[®]), R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa[®], Tarceva[®], C225, GLEEVEC[®], intron[®], Peg-Intron[®], combinaciones de aromatasa, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, leucovorina, oxaliplatino (ELOXATIN[®]), pentostatina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, Mithramycin[™], desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17 α -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteroneacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxíurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, Navelbene, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, vinorelbina, porfímero, erbitux, Liposomal, Tiotepa, Altretamina, melfalán, Trastuzumab, lerazol, fulvestrant, exemestano, ifosfomida, rituximab, C225, campath, leucovorina, dexametasona, bicalutamida, clorambucilo, letrozol, megestrol, valrubicina, vinblastina, y NIASPAN[®].

Cláusula 25. El método de la cláusula 22 que comprende además administrar una cantidad eficaz de un agente de rescate.

Cláusula 26. La composición farmacéutica de la cláusula 25, en la que el agente de rescate se selecciona entre el grupo que consiste en nicotinamida, ácido nicotínico y nicotinamida mononucleótido (NMN).

Esquemas y ejemplos

Las entidades químicas no limitativas y ejemplares y los métodos útiles para preparar compuestos de la invención se describirán ahora con referencia a los esquemas sintéticos ilustrativos para su preparación general a continuación y los ejemplos específicos que siguen. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de acuerdo con la invención. Aunque se representan y se analizan en el presente documento materiales de partida y reactivos específicos, otros materiales de partida y reactivos pueden ser fácilmente sustituidos para proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos ejemplares preparados por los métodos descritos pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta divulgación utilizando la química convencional bien conocida por los expertos en la técnica. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos en el presente documento, los materiales de partida se pueden seleccionar adecuadamente de manera que los sustituyentes finalmente deseados se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección, según sea apropiado para producir el producto deseado. Como alternativa, puede ser necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente deseado en última instancia, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. Cada una de las reacciones representadas en los esquemas de reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente utilizado. A

menos que se especifique otra cosa, las variables mostradas en los esquemas a continuación son como se han definido anteriormente con referencia a la Fórmula I.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a los ya conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento, y aquellas para otros heterociclos descritos en: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Editors Katritzky y Rees, Elsevier, 1997, por ejemplo Volumen 3; *Liebigs Annalen der Chemie*, (9): 1910-16, (1985); *Helvetica Chimica Acta*, 41: 1052-60, (1958); *Arzneimittel-Forschung*, 40(12): 1328-31, (1990). Los materiales de partida están disponibles en general a partir de fuentes comerciales, tal como Sigma-Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI), o se preparan fácilmente usando métodos ya conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados por métodos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo complementos (también disponible a través de la base de datos en línea Beilstein).

Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de compuestos de acuerdo con la invención y los reactivos e intermedios necesarios se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene y P. G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores del mismo. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetilenooxicarbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un experto en la técnica.

Reacciones adicionales particularmente útiles en la preparación de compuestos de la presente invención incluyen reacciones de alquilación, aminación reductora, oxidación, reducción e hidrólisis. Dichas transformaciones están dentro de la experiencia habitual en la técnica.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden, por ejemplo, al menos dos, o de 5 a 1.000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de Fórmula I se pueden preparar por un enfoque combinatorio de "fraccionamiento y mezcla" o por múltiples síntesis paralelas usando química en fase de solución o en fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos dos compuestos de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En los métodos de preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o se purifican hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas comunes en la técnica. Típicamente, tales separaciones implican extracción multifásica, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos incluyendo, por ejemplo: de fase inversa y fase normal; exclusión de tamaño; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía preparativa de capa fina o gruesa, así como técnicas de cromatografía de capa fina y ultrarrápida a pequeña escala.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para unirse o hacer de otro modo separable un producto deseado, material de partida sin reaccionar, reacción por producto, o similar. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Como alternativa, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX), o similar. La selección de métodos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados, tales como, punto de ebullición y peso molecular en la destilación y sublimación, presencia o ausencia de grupos funcionales polares en la cromatografía, estabilidad de los materiales en medios ácidos y básicos en la extracción multifásica, y similares.

Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero, puede obtenerse por resolución de la mezcla racémica usando un método, tal como la formación de diastereómeros usando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113(3): 283-302). Las mezclas

racémicas de compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar por cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales iónicas diastereoméricas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivación quiral, separación de los diastereómeros, y la conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

En el método (1), se pueden formar sales diastereoméricas por reacción de bases quirales enantioméricamente puras, tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil-b-feniletilamina (anfetamina), y similares, con compuestos asimétricos que llevan una funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Las sales diastereoméricas pueden inducirse a separarse por cristalización fraccional o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico, puede dar lugar a la formación de las sales diastereoméricas.

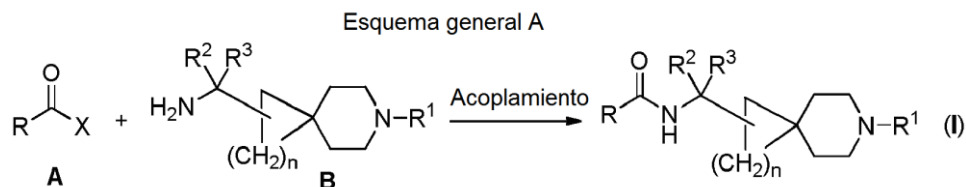
Como alternativa, mediante el método (2), el sustrato a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, pág. 322). Los compuestos diastereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quiral enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido por separación de los diastereómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica la fabricación de ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, por ejemplo cloroformiato de (-) mentilo en presencia de una base o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo de la mezcla racémica, y analizar el espectro de ^1H RMN para determinar la presencia de los dos enantiómeros o diastereómeros atropisómeros (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47: 4165). Los diastereoisómeros estables de compuestos atropisómeros se pueden separar y aislar mediante cromatografía de fase normal e inversa siguiendo métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (WO 96/15111). Mediante el método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar por cromatografía usando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513: 375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados pueden distinguirse por métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

Las abreviaturas y los acrónimos que se usan en los siguientes Esquemas y en otras partes en el presente documento se definen como se indica a continuación:

CDCl_3	cloroformo deuterado
CD_3OD	metanol deuterado
δ	desplazamiento químico (ppm)
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ELSD	Detector evaporativo de dispersión de luz
equiv.	Equivalente molar
ESI	Ionización por electronebulización
h	Hora(s)
H_2	Gas hidrógeno
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
^1H RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
LC/MS	Cromatografía líquida - espectrometría de masas
MeOH	Metanol
MHz	megahertzio
min	Minuto(s)
PDA	Detector de matriz de fotodiodos
psi	Libras por pulgada cuadrada
ta	Temperatura ambiente
Ni-Raney	Níquel Raney
F_r	Factor de retención

TFA	Ácido trifluoroacético
Tf ₂ O	Anhídrido de trifluorometanosulfónico
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina

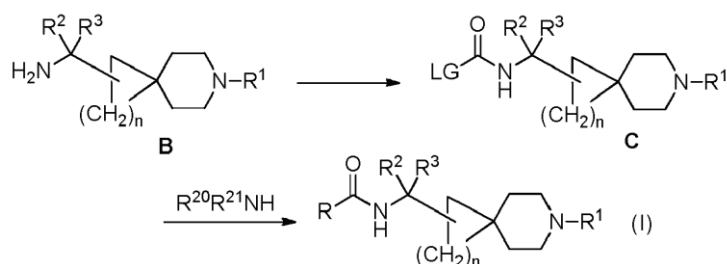
Los esquemas de reacción generales ejemplares que son útiles en la preparación de compuestos de la invención se describen a continuación.



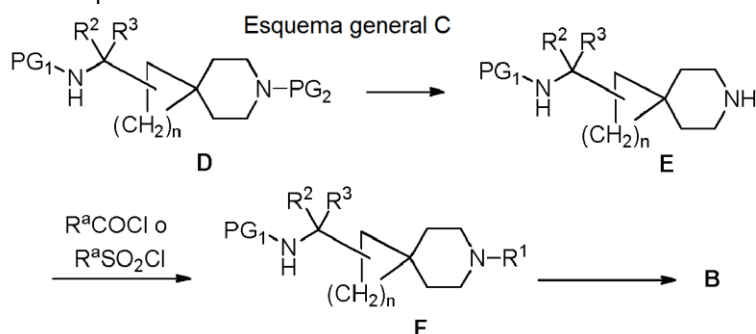
5

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse como se ha mostrado anteriormente en el Esquema A. Los Compuestos de Fórmula A, en la que X es, por ejemplo, OH, cloro, o bromo, se hacen reaccionar con aminas B para producir compuestos de Fórmula I. Cuando X es OH, las reacciones de acoplamiento pueden tener lugar en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como EDCI, HATU o HOBt, y una base (por ejemplo, K₂CO₃, Cs₂CO₃, trietilamina, alcóxido sódico o potásico) en un disolvente inerte tal como diclorometano, N,N-dialquilformamida, N,N-dialquilacetamida, dialquileteres, éteres cíclicos, DMSO, o N-metil-2-pirrolidinona, o una mezcla de los mismos, a temperaturas que varían de -78 °C a 200 °C. Dichas reacciones de acoplamiento entre aminas y ácidos se conocen bien en la técnica. Como alternativa, los compuestos A, donde X es bromo o cloro, pueden hacerse reaccionar con aminas B en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, K₂CO₃, o Cs₂CO₃, para formar los compuestos de Fórmula I.

Esquema general B



Ciertos compuestos de Fórmula I, en la que el grupo R está conectado al carbonil carbono a través de un átomo de nitrógeno en el grupo R (formando una urea) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema General B. Las aminas B se activan usando métodos conocidos por un experto en la técnica, en los que LG es un grupo saliente adecuado tal como un grupo alcoxi o halo, y los compuestos activados C se hacen reaccionar entonces, *in situ* o en una etapa de reacción separada, con una amina adecuadamente sustituida R²⁰R²¹NH en presencia de una base tal como una trietilamina, para formar compuestos de Fórmula I.



25

Las aminas B pueden prepararse de acuerdo con el Esquema General C. El nitrógeno espirocíclico en las aminas D, donde PG₁ y PG₂ son grupos protectores de nitrógeno adecuados, tales como un grupo Boc o CBz, o PG₁ es R-C(O)- (en cuyo caso los compuestos D pueden formarse como se muestra en el Esquema A), se desprotege usando la química de grupo protector estándar para formar las aminas E. La acilación o sulfonylación con cloruros de ácidos o cloruros de sulfonyl sustituidos adecuadamente, en una base tal como una base de amina terciaria, o con ácidos

30

adecuadamente sustituidos R^aCO_2H en condiciones de acoplamiento peptídico como se describe en el Esquema A, generan los compuestos F. Cuando PG_1 es un grupo protector, la eliminación de este grupo genera las aminas B.

Los expertos en la técnica reconocerán que los materiales de partida, reactivos y condiciones que se describen en los esquemas generales anteriores pueden variarse y pueden emplearse etapas adicionales para producir compuestos incluidos por las presentes invenciones. Además, un experto en la técnica reconocerá que las etapas de reacción presentadas en los Esquemas anteriores pueden realizarse en un orden diferente.

Métodos de análisis químico de los compuestos ejemplares

10

A menos que se indique otra cosa, los espectros de 1H RMN se registraron a temperatura ambiente usando una de las siguientes máquinas: Espectrómetro Varian Unity Inova (400 MHz) con una sonda de resonancia triple de 5 mm, espectrómetro Bruker Avance DRX400 (400 MHz) con una sonda de triple resonancia de 5 mm, un Bruker Avance DPX 300 (300 MHz) equipado con una sonda de doble frecuencia de 5 mm estándar para la detección de 1H y ^{13}C ,

15 un Bruker AVIII (400 MHz) usando una sonda de banda ancha inversa BBI de 5 mm, o un Bruker AVIII (500 MHz) usando una sonda QNP (detección de cuatro núcleos) de 5 mm. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto a un patrón interno; tetrametilsilano (ppm = 0,00). Se han usado las siguientes abreviaturas: a = señal ancha, s = singlete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete.

20 Se realizaron experimentos de cromatografía líquida de alto rendimiento - espectrometría de masas (LC/MS) y cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) para determinar los tiempos de retención (TR) y los iones másicos asociados, por ejemplo, $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$, $[M-H]^-$, usando uno de los siguientes métodos:

Método A

25

Instrumento: SHIMADZU LCMS-2010EV

Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm , 3,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,0 min, B al 100 % durante 1,1 min, 100 % al 5 % de B en 0,2 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 μl .

30

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,7 kv.

35

Método B

Instrumento: SHIMADZU LCMS-2010EV

40 Parámetros de LC: Columna: Waters XBridge C18, 3,0 x 50 mm, 3,5 μm ; Fase móvil A: Agua/acetato de amonio 5 mM; Fase móvil B: Metanol; Gradiente: 10 % a B al 100 % en 1,8 min, B al 100 % durante 1,3 min, 100 % al 10 % de B en 0,1 min, después detención; Caudal: 0,9 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: PDA y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 μl .

45 Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva y negativa); Tensión de la interfaz: 4,0 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,5 kv.

Método C

50 Instrumento: SHIMADZU LCMS-2010EV

Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm , 3,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo/TFA al 0,05 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,0 min, B al 100 % durante 1,1 min, 100 % al 5 % de B en 0,2 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 μl .

55

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,5 kv.

60

Método D

Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2010EV

ES 2 620 668 T3

Parámetros de LC: Columna: Waters Xselect C18, 3,0 x 50 mm, 3,5 µ; Fase móvil A: Agua/ácido fórmico al 0,1 %; Fase móvil B: Acetonitrilo/ácido fórmico al 0,05 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,0 min, B al 100 % durante 1,2 min, 100 % al 5 % de B en 0,1 min, después detención; Caudal: 0,9 ml/min; Temperatura de la Columna: 35 °C; 5 Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva y negativa); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,5 kv.

10 Método E

Instrumento: SHIMADZU LCMS-2010EV

Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 x 50 mm, 2,2 µm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase 15 móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,0 min, B al 100 % durante 1 min, 100 % al 5 % de B en 0,3 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de 20 nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,3 kv.

Método F

Instrumento: SHIMADZU LCMS-2010EV

25 Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 x 50 mm, 2,2 µm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,0 min, B al 100 % durante 1,2 min, 100 % al 5 % de B en 0,1 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

30 Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 70-900 (m/z); Tensión del detector: 1,1 kv.

Método G

35

Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2020EV

Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 50 mm x 3,0 mm, 2,2 µm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase 40 móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,1 min, B al 100 % durante 0,8 min, 100 % al 5 % de B en 0,1 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Acetonitrilo; Volumen de inyección: 1 µl.

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de 45 nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,05 kv.

Método H

Instrumento: SHIMADZU LCMS-2020

50 Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo/TFA al 0,05 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,0 min, B al 100 % durante 1,2 min, 100 % al 5 % de B en 0,1 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

55 Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,1 kv.

Método I

60 Instrumento: SHIMADZU LCMS-2020

Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS 50 x 3,0 nm, 2,2 µm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase

ES 2 620 668 T3

móvil B: Acetonitrilo/TFA al 0,05 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % durante 2,0 min, B al 100 % durante 1,2 min, B del 100 % al 5 % en 0,1 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

- 5 Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 70-900 (m/z); Tensión del detector: 1,05 kv.

Método J

- 10 Instrumento: SHIMADZU LCMS-2020

Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 3,0 x 50 mm, 2,2 µ; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,0 min, B al 100 % durante 1,2 min, 100 % al 5 % de B en 0,2 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: 254 nm y ELSD;

- 15 Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Acetonitrilo; Volumen de inyección: 1 µl.

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 200 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,05 kv.

20 Método K

Instrumento: SHIMADZU LCMS-2020

- Parámetros de LC: Columna: Gemini-NX 3u C18 110A; Fase móvil A: Agua/amoniaco al 0,04 %; Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 5 % a B al 100 % en 2,0 min, B al 100 % durante 1,1 min, 100 % al 5 % de B en 0,1 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 35 °C; Detector: 254 nm y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

- 30 Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva y negativa); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 200 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 0,75 kv.

Método L

Instrumento	Waters dirigida a masa
Fase móvil A	H ₂ O al 0,1 % con NH ₄ OH
Fase móvil B	acetonitrilo
Columna	Phenomenex Gemini N-X C18, 10 µm, 21,5 x 100 mm
Temperatura de columna	25 °C
Gradiente de LC	5 al 85 % en 10 min.
Caudal de LC	35 ml/min
Longitud de onda UV	254 nm
Espectrómetro de masas	Waters 3100
Ionización	ES+

Método M

HPLC	Waters dirigida a masas
Fase móvil A	H ₂ O al 0,1 % con NH ₄ OH
Fase móvil B	acetonitrilo
Columna	Phenomenex Gemini N-X C18, 10 µm, 30 x 100 mm
Temperatura de columna	25 °C
Gradiente de LC	5 al 50 % en 15 min.
Caudal de LC	60 ml/min
Longitud de onda UV	254 nm
Espectrómetro de masas	Waters 3100
Ionización	ES+

35

Método N

Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2020

- 40 Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 5 % a B al 100 % durante 2,0 min, B al 100 % durante 1,2 min, B del 100 % al 5 % en 0,1 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: UV y ELSD;

ES 2 620 668 T3

Preparación de la muestra: 1 mg/ml en Metanol; Volumen de inyección: 1 µl.

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 70-900 (m/z); Tensión del detector: 1,1 kv.

5

Método O

Instrumento: SHIMADZU UHPLCMS-2020EV (bomba LC-30AD, gestor de disolvente binario, muestras SIL-AC Auto, detector SPDM20A, detector Alltech 3300 ELSD

10

Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 1,6 µm, 2,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/ácido fórmico al 0,1 %; Fase móvil B: Acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % durante 2,0 min, B al 100 % durante 1,1 min, B del 100 % al 5 % en 0,1 min, después detención; Caudal: 0,7 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: Detector de matriz de diodos (DAD) y ELSD; Volumen de inyección: 1 µl.

15

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,0 kv; Bloque térmico: 200 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 0,9 kv.

Método P

20

Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2020

Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/ácido fórmico al 0,1 %; Fase móvil B: Acetonitrilo/ácido fórmico al 0,05 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % durante 2,0 min, B al 100 % durante 1,1 min, B del 100 % al 5 % en 0,1 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: PDA y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en acetonitrilo; Volumen de inyección: 1 µl.

25

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: archivo de ajuste; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 0,9 kv.

30

Método Q

Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2020

Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/ácido fórmico al 0,1 %; Fase móvil B: Acetonitrilo/ácido fórmico al 0,05 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % durante 2,0 min, B al 100 % durante 1,2 min, B del 100 % al 5 % en 0,2 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: UV y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en acetonitrilo; Volumen de inyección: 1 µl.

35

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: 4,5 kv; Bloque térmico: 200 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 0,95 kv.

40

Método R

Instrumento: SHIMADZU LC/MS-2020

Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo/TFA al 0,05 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % durante 1,2 min, B al 100 % durante 0,9 min, B del 100 % al 5 % en 0,2 min, después detención; Caudal: 1,0 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: PDA y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en acetonitrilo; Volumen de inyección: 1 µl.

50

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: archivo de ajuste; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 1,1 kv.

55 Método S

Instrumento: SHIMADZU UHPLC/MS-2020

Parámetros de LC: Columna: Shim-pack XR-ODS, 1,6 µm, 2,0 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/ácido fórmico al 0,1 %; Fase móvil B: Acetonitrilo/ácido fórmico al 0,05 %; Gradiente: 5 % a B al 100 % durante 2,0 min, B al 100 % durante 1,1 min, B del 100 % al 5 % en 0,1 min, después detención; Caudal: 0,7 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: PDA y ELSD; Preparación de la muestra: 1 mg/ml en acetonitrilo; Volumen de inyección: 1 µl.

60

Parámetros de MS: Interfaz: ESI (Positiva); Tensión de la interfaz: archivo de ajuste; Bloque térmico: 250 °C; Gas de nebulización: 1,50 l/min; Rango de detección: 90-900 (m/z); Tensión del detector: 0,85 kv.

5 Método T

Instrumento: HPLC Agilent 1200

Parámetros de LC: Columna: Agilent SB C18, 2,1 x 30 mm, 1,8 µm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 3 % de B durante 0,3 min, del 3 % de B al 95 % de B en 6,5 min, 95 % de B durante 1,5 min, del 95 % al 3 % de B en 0,1 min, después detención; Caudal: 0,4 ml/min; Temperatura de la Columna: 25 °C; Detector: 254 nm.

Parámetros de MS: LC/MS Agilent 6140 Cuadrupolo; Interfaz: ESI (Positiva); Rango de detección: 90-1300 amu.

15 Método U

Instrumento: UPLC Waters Acquity

Parámetros de LC: Columna: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 mm, 2,1 x 50 mm; Fase móvil A: Agua/TFA al 0,05 %; Fase móvil B: Acetonitrilo; Gradiente: 2 % al 98 % de B en 17,5 min, 98 % de B durante 1,5 min, equilibrar durante 1,5 min, después detención; Caudal: 0,6 ml/min; Temperatura de la Columna: 40 °C; Detector: 254 nm y 220 nm.

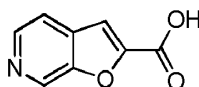
Parámetros de MS: Waters LCT Premier XE; Interfaz: ESI (Positiva); Rango de detección: 80-1300 amu; Detector: 25 Tiempo de vuelo.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos representativos de la invención. A menos que se especifique de otro modo, todos los reactivos y disolventes fueron de calidad comercial estándar y se usaron sin purificación adicional.

30

I. Preparación de Intermedios

Intermedio 1: Ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico



35

Etapas 1. 3-Hidroxiisonicotinato de etilo. Una solución de ácido 3-hidroxiisonicotínico (495 g, 3,56 mol) en etanol (7 l) y H₂SO₄ concentrado (250 ml) se calentó a reflujo durante 72 h, después se enfrió a ta y se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo se disolvió en agua (3 l) y el pH se ajustó a 4 mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO₃. El precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se extrajo con DCM (2 l x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentró a presión reducida para dar 3-hidroxiisonicotinato de etilo (414 g, 70 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Etapas 2. 3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)isonicotinato de etilo. A una solución de trifetilfosfina (780 g, 2,97 mol) en THF (6 l) a -10 °C se le añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (600 ml, 2,97 mol). La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 min y después se añadió gota a gota 3-hidroxiisonicotinato de etilo (414 g, 2,48 mol) en una solución de THF (1 l). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo (4 l) y HCl 1 N (2 l). La capa acuosa se separó y la fase orgánica se extrajo por HCl 1 N (1 l x 2). Las capas acuosas combinadas se ajustaron lentamente a pH 8 mediante la adición de NaHCO₃ sólido y después se extrajo con acetato de etilo (2 l x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (380 g, 61 %) en forma de un aceite de color pardo.

Etapas 3. 3-Hidroxifuro[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo. A una suspensión de NaH (72 g, 1,8 mol, suspensión al 60 % en aceite mineral) en THF anhidro (2 l) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de 3-(2-etoxi-2-oxoetoxi)isonicotinato de etilo (380 g, 1,5 mol) en THF (1 l) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h y después se inactivó cuidadosamente con hielo-agua (1 l). La mezcla resultante se concentró hasta un volumen de 1,2 l, después se diluyó con una solución acuosa saturada NaHCO₃ (2,5 l), y se agitó durante 30 min más. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo (1 l). El filtrado se

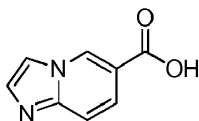
lavó con acetato de etilo (1 l x 2) y la capa acuosa se combinó con el sólido y se acidificó cuidadosamente a un pH de 5 con ácido acético. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título (210 g, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo.

- 5 Etapa 4. 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)furo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo. A una solución de 3-hidroxifuro[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (210 g, 1,01 mol) y piridina (107 ml, 1,3 mol) en DCM anhidro (3 l) a 0 °C se le añadió gota a gota anhídrido trifílico (203 g, 1,2 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h y después se inactivó con hielo-agua (1 l). La capa acuosa se extrajo con DCM (1 l x 2) y la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10 %/éter de petróleo para dar el compuesto del título (298 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco.

- 15 Etapa 5. Furo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo. A una solución de 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)furo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (298 g, 0,88 mol) en etanol (3 l) se le añadieron Pd al 10 %/C (30 g) y trietilamina (281 ml, 2,02 mol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h y después se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 %/éter de petróleo para dar el compuesto del título (158 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

- 20 Etapa 6. A una solución de furo[2,3-c]piridin-2-carboxilato de etilo (158 g, 0,83 mol) en agua:THF:MeOH (1:1:1, 2,4 l) se le añadió KOH (139 g, 2,49 mol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h y después se concentró hasta un volumen de 750 ml. A este residuo se le añadió ácido acético hasta un pH ~4. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua (300 ml x 2) y se secaron en un horno de vacío durante una noche para dar el compuesto del título (101 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H). MS (ESI+) *m/z*: 164 [M+H]⁺.

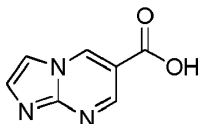
Intermedio 2: Ácido imidazo [1,2-a]piridin-6-carboxílico



- 30 Etapa 1. Sal clorhidrato del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico. Una mezcla de 2-cloroacetaldehído (277 g, 40 %) y ácido 6-aminonicotínico (150 g) en etanol (330 ml) se calentó a reflujo y se agitó durante 8 h. Después de un periodo de refrigeración, un sólido precipitó, se aisló por filtración al vacío, después se lavó con etanol y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,78 g, 82 %).

- 35 Etapa 2. Se diluyó la sal clorhidrato del ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (170 g) se diluyó con agua (600 ml) y se calentó hasta que dio como resultado una solución transparente, después se añadió lentamente una solución acuosa de NaOH (2 M) para ajustar el pH = 5-6. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo-H₂O. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, después se lavó con etanol y se secó al vacío para dar el producto del título (107,2 g, 77 %) en forma de un polvo amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,76-12,82 (a, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,64-7,56 (m, 2H). MS (ESI+) *m/z*: 163 [M+H]⁺.

Intermedio 3: Ácido imidazo [1,2-a]pirimidin-6-carboxílico



- 45 Etapa 1. (Z)-2-(dimetoximetil)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato sódico. Se disolvieron 3,3-dimetoxipropanoato de metilo (100 g, 675 mmol) y formiato de metilo (81 g, 1350 mmol) en THF anhidro (450 ml). Después, se añadió lentamente en porciones hidruro sódico (dispersión al 60 %; 32,4 g, 810 mmol, 1,2 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después se calentó a 50 °C durante 3 h. Durante este periodo, se observó desprendimiento de H₂. Después de enfriar a ta, el disolvente se eliminó entonces a presión reducida para dar el producto en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 50 Etapa 2. 2-Aminopirimidin-5-carboxilato de metilo. El enolato en bruto de la etapa 1 se disolvió en DMF (200 ml), y se añadió clorhidrato de guanidina (64 g, 670 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C en una atmósfera de N₂ durante

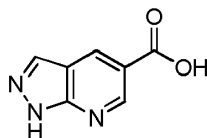
3 h. Después de enfriar a ta, se añadió agua y la mezcla se enfrió con un baño de hielo-agua. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para dar el producto deseado (63 g, rendimiento del 61 % en 2 etapas).

5 Etapla 3. Imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de metilo. A una mezcla de 2-bromo-1,1-dietoxietano (100,6 g, 0,51 mol) y 2-aminopirimidin-5-carboxilato de metilo (63 g, 0,41 mol) en etanol (300 ml) se le añadió HBr concentrado (40 %) (55 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h en una atmósfera de N₂. Después de enfriar a ta, la mezcla se enfrió adicionalmente con un baño de hielo-agua. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío durante una noche para dar el producto deseado (92 g, 87 %).

10

Etapla 4. En un matraz de fondo redondo que contenía imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboxilato de metilo (92 g, 356,5 mmol), se le añadió agua (200 ml). Después, se añadió gota a gota NaOH (6 N en H₂O, 2,5 equiv.) con agitación a ta. Después de agitar a ta durante 1 h, la mezcla se enfrió con un baño de hielo-agua y se añadió HCl concentrado (pH = 5-6). La mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar aproximadamente 150 ml (3/4 de volumen) y se enfrió con un baño de hielo-agua. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua fría (50 ml) y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (46 g, 79 %). ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 9,29 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (s, 1H). MS (*m/z*, ES⁺): 164,1 [M+H]⁺, 186,1 [M + Na]⁺.

20 Intermedio 4: Ácido 1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxílico



Etapla 1. 1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-5-amina. A una solución de acrilonitrilo (30 ml, 455 mmol) en THF (250 ml) se le añadió gota a gota NH₂NH₂·H₂O (23,19 ml, 478 mmol) a 0 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a ta durante 2 h y después se añadió gota a gota 4-metoxi-benzaldehído (55,4 ml, 455 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche, y después a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se inactivó mediante la adición de 300 ml de hielo-agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x), y después las capas orgánicas combinadas se extrajeron con HCl 1 N. La capa acuosa se neutralizó con una solución acuosa 10 N de NaOH, y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄. La filtración, la concentración y la recristalización con Et₂O dio el compuesto diana en forma de un sólido de color blanco (50 g, 60 %).

Etapla 2. 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo. Se añadió 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-5-amina (3,94 g, 19,39 mmol), seguido de 2-(etoximetileno)malonato de dietilo (4 ml, 20 mmol) en un matraz de fondo redondo de 200 ml equipado con un cabezal de destilación para retirar el etanol. La mezcla se calentó a 130 °C durante 45 min, después se añadieron 10 ml de difenil éter y la temperatura se elevó a 240 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió éter dietílico (100 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar el compuesto diana en forma de un sólido de color blanco (4 g, 62 %).

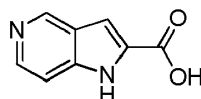
Etapla 3. 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo. Se añadió POCl₃ (10 ml) a 4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (7,5 g, 19,39 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en hielo-agua y el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar el compuesto diana, un sólido de color amarillo claro (6,4 g, 80 %).

Etapla 4. 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo. A una solución de 4-cloro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (5,9 g, 17 mmol) en THF (50 ml), se le añadió trietilamina (1,7 g, 17 mmol), seguido de Pd(OH)₂/C (300 mg). La mezcla se agitó a ta durante 3 h en una atmósfera de H₂. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera y después se secó sobre Na₂SO₄. La filtración y la concentración dieron un compuesto diana en forma de un sólido de color gris claro (5,3 g, 100 %).

Etapla 5. Se disolvió 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de etilo (4,4 g, 14 mmol) en TFA (158 ml) y se calentó a 80 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 h y después se concentró a sequedad. El residuo se vertió en hielo-agua, después se añadió una solución acuosa de NaOH (2 M) hasta que el pH fue de aproximadamente 14. El sólido formado se retiró por filtración, y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo. A la capa acuosa se le añadió HCl concentrado hasta que el pH fu de aproximadamente 7. El precipitado resultante se

recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,1 g, 80 %). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 14,38-13,62 (a, 1H), 9,07 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,32 (s, 1H). MS (m/z , ESI+): 164 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Intermedio 5: Ácido 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxílico



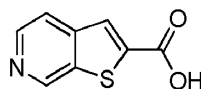
Etapa 1. 3-Yodopiridin-4-amina. En un matraz de 3 bocas de 2 l se añadió una solución de 38 ml de ácido sulfúrico concentrado en 200 ml de agua. La solución se enfrió con un baño de hielo-agua, y después se añadieron en lotes 4-aminopiridina (200 g, 2,12 mol) y ácido acético (700 ml). Después, la mezcla se calentó a reflujo. Tanto el yodo (189 g, 0,745 mol) como el ácido peryódico dihidrato (97 g, 0,424 mol) estaban igualmente divididos en cuatro partes. Se añadió un lote de yodo y después se añadió un lote de ácido peryódico dihidrato 15 min más tarde. Después de 30 min, se añadieron de la misma manera un nuevo lote de yodo y ácido peryódico dihidrato. Cuando se añadieron los cuatro lotes de yodo y ácido peryódico dehidrato, la mezcla se mantuvo a reflujo durante 3 h más. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se vertió lentamente en agua mientras se agitaba, y después se añadió una solución al 40 % de NaOH en agua hasta un pH > 9. Se añadió Na_2SO_3 para destruir el yodo sin reaccionar. Después de enfriar a ta, se realizó una filtración. El sólido recogido se purificó adicionalmente por recristalización en cloroformo para dar el producto deseado (184 g, 39 %).

Etapa 2. En un matraz de 3 bocas de 2 l se añadieron DMF (700 ml), trietileno diamina (168 g, 1,5 mol), y 4-amino-3-yodopiridina (24, 110 g, 0,5 mol). La mezcla se enfrió con un baño de hielo-agua y se añadió lentamente ácido pirúvico (132 g, 1,5 mol) seguido de acetato de paladio (4,49 g, 0,02 mol). En una atmósfera de nitrógeno, la mezcla se calentó a 115 °C. La reacción generó efervescencia. La mezcla de reacción se mantuvo a 115-120 °C durante 11 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en agua (500 ml), y se añadió HCl concentrado para ajustar el pH a <1. La mezcla se enfrió añadiendo hielo y se realizó una filtración. La torta obtenida de este modo era un sólido de color parduzco negro.

La torta anterior se añadió en 500 ml de agua. Se añadió HCl concentrado (para asegurar una protonación completa) seguido de 5 g de carbono activo. La mezcla se calentó a reflujo durante 20 min y después se realizó la filtración mientras estaba caliente. El sólido se descartó y el filtrado caliente se puso en un refrigerador para permitir la precipitación de la sal HCl del producto deseado. Después de la refrigeración, se realizó una filtración que proporcionó un sólido de color pardo oscuro con un peso húmedo de 48 g en forma de la sal HCl del producto deseado.

Después, el sólido se añadió a 250 ml de agua y la mezcla se calentó hasta que dio como resultado una solución transparente. Se añadió lentamente NaOH sólido para ajustar el pH a 5-6, y después se añadieron carbono activo y 500 ml más de agua. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min, y después se realizó la filtración mientras estaba caliente. La torta resultante se añadió a 750 ml de agua, se calentó a reflujo y se filtró de nuevo. La torta obtenida de este modo se descartó. Los dos lotes de filtrado se combinaron y se enfriaron en un refrigerador. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, y después se lavó con etanol para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color ligeramente amarillo (25 g, 31 %). MS (m/z , ES): 161,1 $[\text{M}-1]$, 323,1 $[\text{2M}-1]$. ^1H RMN ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ 12,20 (s a, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H).

45 Intermedio 6: Ácido tieno[2,3-c]piridin-2-carboxílico



Etapa 1. 3,5-Dibromoisonicotinaldehído. Se añadió diisopropilamida de litio (507 mmol, 1,2 equiv.) a 200 ml de THF seco a -78 °C en una atmósfera de N_2 . Después, se añadió gota a gota una solución de 3,5-dibromopiridina (100 g, 424 mmol) en 537 ml de THF seco durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota formiato de etilo (34,4 g, 465 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 min, y después la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada enfriada con hielo de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con 3 x 500 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se concentró para proporcionar un sólido de color pardo, que se filtró a través de una capa de gel de sílice (eluida con diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo (70 g, 63 %).

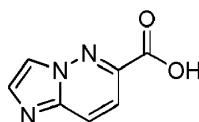
Etapa 2: 4-bromotieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo. Se añadió 3,5-dibromoisonicotin-aldehído (80 g,

303 mmol) seguido de carbonato de cesio (98 g, 302 mmol) en un matraz de fondo redondo de 2 l que contenía THF (1,3 l) en una atmósfera de N₂. Se añadió mercaptoacetato de metilo (32 g, 302 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO₃, y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró para dar un sólido de color blanco. El producto en bruto se purificó por recristalización en acetato de etilo para dar el producto deseado (60 g, 73 %).

Etapa 3. Tieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo. Se mezclaron 4-bromotieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (115 g, 423 mmol), trietilamina (42,7 g, 423 mmol), THF (1,5 l) y MeOH (500 ml) y se desgasificaron. En una atmósfera de nitrógeno, se añadió paladio sobre carbono (10 %, 14,7 g, 13,9 mmol). La mezcla se hidrogenó con un aparato Parr a 45 psi (310,26 kPa) de H₂ durante 3 días. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el compuesto deseado en forma de un sólido de color blanco (65 g, 80 %).

Etapa 4. Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 l equipado con un agitador situado en la parte superior y un termpoar se cargó con tieno[2,3-c]piridin-2-carboxilato de metilo (130 g, 674 mmol) y agua (650 ml). Se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (10 N) con agitación a 20 °C. Durante los siguientes 20 min, la temperatura se elevó a 25 °C y el sólido se disolvió. Después de 1 h, a la mezcla de reacción se le añadió lentamente HCl concentrado (1,5 equiv.) con agitación rápida, generando una suspensión espesa. Después de agitar durante 1 h, la suspensión se filtró y el sólido se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (105,5 g, 88 %). MS (*m/z*, ES⁻): 178,0 [M-1]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 12,24 (s a, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H).

Intermedio 7: Ácido imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico



25

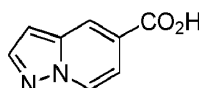
Etapa 1. 6-Cloro-imidazo[1,2-b]piridazina. Una solución de 6-cloro-1,2-diazinan-3-amina (10 g, 73,75 mmol, 1,00 equiv.), 2-bromo-1,1-dimetoxietano (50 g, 295,83 mmol, 4,01 equiv.), y HBr (40 %, 45 ml) en etanol (100 ml) se agitó durante una noche a 90 °C. La mayoría del etanol se retiró a presión reducida, y después el valor del pH de la solución se ajustó a 10 con una solución acuosa al 5 % de carbonato potásico. La mezcla resultante se extrajo con 6 x 500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2-1/1) para dar 6,5 g (57 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,05 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H).

35

Etapa 2. Éster metílico del ácido imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico. Una mezcla de 6-cloro-imidazo[1,2-b]piridazina (200 mg, 1,30 mmol, 1,00 equiv.), dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (II) (200 mg, 0,28 mmol, 0,22 equiv.), y trietilamina (0,5 ml) en metanol (4 ml) se agitó en monóxido de carbono (10 atm) en un reactor a presión de 50 ml durante una noche a 110 °C. El sólido material se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) para dar 100 mg (43 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H).

Etapa 3. Una mezcla de éster metílico del ácido imidazo[1,2-b]piridazin-6-carboxílico (900 mg, 5,08 mmol, 1,00 equiv.) y una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico (15 ml, 3,75 equiv.) en THF (3 ml) se agitó durante una noche a ta. El valor del pH de la solución se ajustó a 2 con HCl 1 M. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 3 g del producto del título en bruto en forma de un sólido de color amarillo. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. LC/MS (Método A, ESI): TR = 0,43 min, *m/z* = 164,0 [M+H]⁺.

50 Intermedio 8: Ácido pirazolol[1,5-a]piridin-5-carboxílico



Etapa 1. Yoduro de 1-amino-4-metoxipiridinio. Una solución de ácido aminooxisulfónico (11,4 g, 100,80 mmol, 0,50 equiv.) y 4-metoxipiridina (22 g, 201,60 mmol, 1,00 equiv.) en agua (200 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 0,5 h a 90 °C. Se añadió carbonato potásico (14 g, 101,30 mmol, 0,50 equiv.) a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío y después se añadió etanol (150 ml) para disolver el residuo. El material insoluble

se retiró por filtración. El filtrado se enfrió a -20 °C y después se añadió ácido yodhídrico (16 g, 40 %). La solución resultante se agitó durante 1 h a -20 °C. El producto precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol frío para dar 9,3 g (46 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. TLC: 1:5 de MeOH/DCM, $F_r = 0,02$.

5 Etapa 2. Éster metílico del ácido 5-metoxi-pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico. Una mezcla de yoduro de 1-amino-4-metoxipiridinio (6 g, 23,80 mmol, 1,00 equiv.), carbonato potásico (5 g, 36,18 mmol, 1,50 equiv.), y propiolato de metilo (2 g, 23,79 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (50 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 4 h a ta. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 150 ml de diclorometano y después se lavó con 1 x 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexano (1:3) para dar 1,5 g (31 %) del producto del título en forma de un sólido. LC/MS (Método D, ESI): TR = 1,30 min, $m/z = 207,0$ $[M+H]^+$.

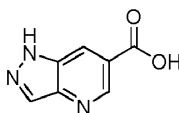
15 Etapa 3. Pirazolo[1,5-a]piridin-5-ol. Una mezcla de 5-metoxipirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,48 mmol, 1,00 equiv.) en HBr al 40 % (5 ml) se agitó durante 16 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el valor del pH de la solución se ajustó a 8 con una solución 5 M de hidróxido potásico. La solución resultante se extrajo con 2 x 50 ml de éter. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3 a 1:1) para producir 20 mg (31 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método D, ESI): TR = 0,41 min, $m/z = 135,0$ $[M+H]^+$.

25 Etapa 4. Pirazolo[1,5-a]piridin-5-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico. Una mezcla de pirazolo[1,5-a]piridin-5-ol (300 mg, 2,24 mmol, 1,00 equiv.) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,5 ml) en piridina (5 ml) se agitó durante 10 h a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió en 100 ml de diclorometano. La mezcla se lavó con 1 x 10 ml de una solución de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para producir 200 mg (34 %) del compuesto del título en forma de un sólido. LC/MS (Método B, ESI): TR = 2,13 min, $m/z = 267,0$ $[M+H]^+$.

30 Etapa 5. Éster metílico del ácido pirazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico. Una mezcla de pirazolo[1,5-a]piridin-5-il éster ácido trifluorometanosulfónico (200 mg, 0,75 mmol, 1,00 equiv.), trietilamina (227 mg, 2,24 mmol, 3,00 equiv.), DMSO (98 mg, 1,25 mmol, 1,67 equiv.), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (53 mg, 0,08 mmol, 0,10 equiv.) en metanol (20 ml) se agitó en monóxido de carbono (10 atm) durante 16 h a 100 °C en un reactor a presión de 50 ml. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a ta y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para producir 130 mg del compuesto del título en forma de un sólido. LC/MS (Método H, ESI): TR = 1,36 min, $m/z = 177,0$ $[M+H]^+$.

40 Etapa 6. Una mezcla de éster metílico del ácido pirazolo[1,5-a]piridin-5-carboxílico (130 mg, 0,74 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido potásico (1 g, 17,82 mmol, 24,15 equiv.) en metanol (2 ml), THF (2 ml), y agua (5 ml) se agitó durante 12 h a ta. La mezcla de reacción se lavó con 2 x 50 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se recogió y el valor del pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 1 N. La solución se extrajo con 5 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 100 mg (84 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (Método G, ESI): TR = 1,32 min, $m/z = 163,0$ $[M+H]^+$.

Intermedio 9: Ácido 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carboxílico



50 Etapa 1. 5-Bromo-2-metil-piridin-3-ilamina. A una mezcla agitada de limaduras de hierro (5 g, 89,29 mmol, 3,88 equiv.) y cloruro de amonio (1 g, 18,70 mmol, 0,81 equiv.) en etanol (66 ml) y agua (33 ml) se le añadió gota a gota una solución de 5-bromo-2-metil-3-nitropiridina (5 g, 23,04 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (50 ml) a 90 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 90 °C y después se enfrió a ta. El sólido material se retiró por filtración.

55 El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para producir 1,6 g (37 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (Método I, ESI): TR = 0,81 min, $m/z = 187,0$; 189,0 $[M+H]^+$.

Etapa 2. N-(5-Bromo-2-metil-piridin-3-il)-acetamida. Una solución de 5-bromo-2-metil-piridin-3-ilamina (3 g,

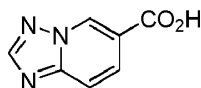
16,04 mmol, 1,00 equiv.) en anhídrido acético (20 ml) y ácido acético (10 ml) se agitó durante una noche a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 2,6 g (71 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,05 min, m/z = 229,0; 231,0 [M+H]⁺.

5 Etapa 3. 1-(6-Bromo-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)-etanona. Una mezcla de N-(5-bromo-2-metil-piridin-3-il)-acetamida (3,5 g, 15,28 mmol, 1,00 equiv.), nitrito de isopentilo (4 g, 34,73 mmol, 2,27 equiv.), acetato potásico (20 g), y anhídrido acético (30 ml) en tolueno (150 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el material sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar en
10 2 g (55 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,44 min, m/z = 240,0; 242,0 [M+H]⁺.

Etapa 4. Éster metílico del ácido 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carboxílico. Una mezcla de 1-(6-bromo-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)-etanona (2 g, 8,33 mmol, 1,00 equiv.), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1 g, 1,42 mmol,
15 0,17 equiv.), y trietilamina (2,5 ml) en metanol (70 ml) se agitó durante una noche en monóxido de carbono (10 atmósferas) a 100 °C en un reactor a presión de 100 ml. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el material sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para proporcionar 0,8 g (54 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. TLC: 1:1 de acetato de etilo/éter de petróleo, F_r = 0,2.

20 Etapa 5. Una solución de éster metílico del ácido 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-6-carboxílico (200 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido sódico (200 mg, 5,00 mmol, 4,43 equiv.) en agua (10 ml) se agitó durante una noche a ta. Después de la finalización de la reacción, el valor del pH de la solución se ajustó a 3 con HCl concentrado. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 1 g de producto del título en bruto en forma de un sólido de color
25 amarillo claro. LC/MS (Método I, ESI): TR = 0,91 min, m/z = 164,0; 242,0 [M+H]⁺.

Intermedio 10: Ácido [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico

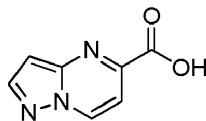


30 Etapa 1. N'-(5-Bromo-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina. Una solución de 5-bromo-piridin-2-amina (4 g, 23,12 mmol, 1,00 equiv.) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (9,6 ml, 3,00 equiv.) en DMF (30 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h a 130 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se concentró al vacío para dar 4 g (76 %) del compuesto del título en forma de un aceite. TLC: 1:5 de MeOH/DCM, F_r = 0,6.

35 Etapa 2. 6-Bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. A una solución de N'-(5-bromo-piridin-2-il)-N,N-dimetil-formamidina (4 g, 17,54 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (40 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadieron piridina (4 ml, 2,00 equiv.) y ácido (aminooxi)-sulfónico (3,6 g, 31,83 mmol, 1,30 equiv.). La solución resultante se agitó durante 12 h a ta. Después de la finalización de la reacción, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 150 ml de acetato de etilo y después se lavó con 1 x 50 ml de una solución acuosa saturada de carbonato sódico y 2 x 50 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexano (1:1) para dar 2,5 g
40 (72 %) del compuesto del título en forma de un sólido. LC/MS (Método D, ESI): TR = 1,15 min, m/z = 198,0 [M+H]⁺.

45 Etapa 3. Éster metílico del ácido [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico. Una mezcla de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (2,4 g, 12,12 mmol, 1,00 equiv.), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (800 mg, 1,14 mmol, 0,10 equiv.) y trietilamina (4 g, 39,53 mmol, 3,00 equiv.) en DMSO (1,6 g, 20,48 mmol, 1,67 equiv.) y metanol (50 ml) se agitó en monóxido de carbono (10 atm) durante 20 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó con salmuera (50 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas
50 se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexano (1:1) para dar 0,98 g (46 %) del compuesto del título en forma de un sólido en bruto. LC/MS (Método C, ESI): TR = 1,04 min, m/z = 178,0 [M+H]⁺.

Etapa 4. Una solución de éster metílico del ácido [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-carboxílico (200 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv.) en THF (2 ml) se añadió a una solución de hidróxido potásico (1 g, 17,82 mmol, 15,79 equiv.) en agua (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 h a ta. Después de la finalización de la reacción, el valor del pH de la solución se ajustó a 5-6 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 112 mg (61 %) del
60 compuesto del título en forma de un sólido. LC/MS (Método C, ESI): TR = 0,9 min, m/z = 164,0 [M+H]⁺.

Intermedio 11: Ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico

5 Etapa 1. 4H-Pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ona. Una solución de 1H-pirazol-3-ilamina (7 g, 84,24 mmol, 1,00 equiv.) y prop-2-inoato de etilo (50 ml) en dioxano (10 g, 1,21 equiv.) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el producto precipitado se recogió por filtración para dar 4 g (36 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,04 (s, 1H), 8,41-8,44 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,77 (m, 1H).

10

Etapa 2. 5-Cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina. Una solución de 4H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ona (1 g, 7,40 mmol, 1,00 equiv.) en oxicluro de fósforo (15 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) para dar 0,6 g (53 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,21 min, *m/z* = 154,0 [M+H]⁺.

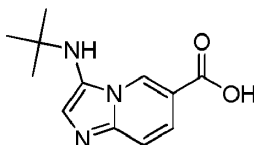
15

Etapa 3. Éster metílico del ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico. Una mezcla de 5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (2 g, 13,02 mmol, 1,00 equiv.), trietilamina (4 ml), metanol (80 ml), y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1 g, 1,42 mmol, 0,11 equiv.) se agitó en un reactor a presión de 100 ml durante una noche a 100 °C en 10 atmósferas de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para producir 1,2 g (52 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,09 min, *m/z* = 178,0 [M+H]⁺.

20

25 Etapa 4. A una solución de éster metílico del ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico (100 mg, 0,56 mmol, 1,00 equiv.) en ácido acético (5 ml) se le añadió HCl concentrado (37 %, 5 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 120 °C, y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 3 ml de agua y después se ajustó a pH 5 con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. El producto precipitado se recogió por filtración y después se secó al aire para dar 0,08 g (87 %) de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método I, ESI): TR = 0,95 min, *m/z* = 164,0 [M+H]⁺.

30

Intermedio 12: Ácido 3-terc-Butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

35

Etapa 1. Éster metílico del ácido 3-terc-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico. A una solución de 6-aminopiridin-3-carboxilato de metilo (3,8 g, 24,98 mmol, 1,00 equiv.) y ácido 2-oxoacético hidrato (3,9 g, 42,39 mmol, 1,70 equiv.) en metanol (120 ml) se le añadió ácido perclórico (250 mg, 2,50 mmol, 0,10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se añadió 2-isociano-2-metilpropano (2,08 g, 25,02 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a ta y después se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/acetato de etilo (2:1) para dar 850 mg (14 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,97-8,9 (dd, *J* = 0,9, 1,5 Hz, 1H), 7,69-7,65 (dd, *J* = 4,2, 9,6 Hz, 1H), 7,53-7,50 (dd, *J* = 4,2, 9,6 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

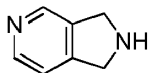
40

45 Etapa 2. 3-terc-Butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato sódico. A una solución de éster metílico del ácido 3-terc-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (300 mg, 1,21 mmol, 1,00 equiv.) en metanol (5 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (97 mg, 2,42 mmol, 2,00 equiv.) en agua (5 ml). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a 46 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se inactivó mediante la adición de 0,15 ml de HCl. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 345,6 mg (en bruto) del producto del título en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,02 min, *m/z* = 234,0 [M+H - 22]⁺.

50

Etapa 3. Se disolvió 3-terc-butilamino-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato sódico (300 mg, 1,17 mmol, 1,00 equiv.) en ácido acético (10 ml) y después se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (20:1) para dar 150 mg (54 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (Método N, ESI): TR = 0,94 min, *m/z* = 234,0 [M+H]⁺.

55

Intermedio 13: 2,3-Dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina.

5

Etapa 1. N-(Prop-2-in-1-il)carbamato de etilo. A una solución de prop-2-in-1-amina (11,5 g, 208,79 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido sódico (9,1 g, 227,50 mmol, 1,09 equiv.) en agua (40 ml) y tolueno (110 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota cloroformiato de etilo (23,9 g, 220,23 mmol, 1,05 equiv.) en 20 min con agitación a 10 °C. La solución resultante se agitó durante una noche a ta y después se extrajo con 3 x 100 ml de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron al vacío para dar 15 g (57 %) de N-(prop-2-in-1-il)carbamato de etilo en forma de un aceite de color amarillo claro. TLC: acetato de etilo/éter de petróleo (1:2), $F_r = 0,5$.

Etapa 2. Pirimidin-5-carboxaldehído. A una solución de 5-bromopirimidina (2 g, 12,58 mmol, 1,00 equiv.) en THF (20 ml) puesta en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se le añadió n-butil litio (1,1 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h más. Después, se añadió formiato de etilo (5,2 ml) y la solución resultante se agitó durante 2 h a -78 °C. La mezcla resultante se calentó a 0 °C y se lavó con 50 ml de salmuera. La capa orgánica se secó con carbonato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar 11 g de pirimidin-5-carboxaldehído en bruto en forma de un aceite de color amarillo. TLC: acetato de etilo/éter de petróleo (1/1), $F_r = 0,2$.

Etapa 3. Pirimidin-5-ilmetanol. Una mezcla de pirimidin-5-carboxaldehído (2 g, 18,50 mmol, 1,00 equiv.) y borohidruro sódico (2 g) en metanol (100 ml) se agitó a 0 - 10 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (50:1) para producir 1,2 g (59 %) de pirimidin-5-ilmetanol en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método N, ESI): TR = 0,74 min, $m/z = 111,0$ [M+H]⁺.

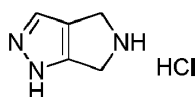
Etapa 4. 5-(Clorometil)pirimidina. A una solución de pirimidin-5-ilmetanol (1,1 g, 10 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano (30 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (2 ml) con agitación. La solución resultante se agitó a ta durante 2 h y después se concentró al vacío para dar 1,1 g de 5-(clorometil)pirimidina en bruto en forma de un aceite de color amarillo. TLC: acetato de etilo/éter de petróleo (1:1), $F_r = 0,4$.

Etapa 5. N-(prop-2-in-1-il)-N-(pirimidin-5-ilmetil)carbamato de etilo. Una mezcla de N-(prop-2-in-1-il)carbamato de etilo (1,27 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv.), cloruro de benciltrietilamonio (500 mg, 2,60 mmol, 0,26 equiv.), 5-(clorometil)pirimidina (1,28 g, 9,96 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido potásico (3 g, 53,47 mmol, 5,37 equiv.) en tolueno (30 ml) se agitó durante una noche en una atmósfera de nitrógeno a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 0,3 g (14 %) de N-(prop-2-in-1-il)-N-(pirimidin-5-ilmetil)carbamato de etilo en forma de un aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,16 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,11-4,26 (m, 4H), 2,28 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 1,30 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Etapa 6. 1H,2H,3H-Pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxilato de etilo. Una mezcla de N-(prop-2-in-1-il)-N-(pirimidin-5-ilmetil)carbamato de etilo (1 g, 4,56 mmol, 1,00 equiv.) en xileno (30 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 150 °C durante 2 días. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 0,4 g (46 %) de 1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido en bruto de color pardo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,53-8,93 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,73-4,80 (m, 4H), 4,22-4,33 (m, 2H), 1,33-1,49 (m, 3H).

Etapa 7. 2,3-Dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina. Una mezcla de 1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato (400 mg, 2,4 mmol, 1,00 equiv.) e hidróxido de bario (0,8 g) en agua (100 ml) se agitó durante una noche a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el material sólido se recogió por filtración. El residuo se agitó en acetato de etilo caliente (150 ml) y después se filtró para retirar el material sólido. El filtrado se concentró al vacío para dar 0,18 g (72 %) de 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina en forma de un aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (s, 1H), 8,41-8,45 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,22 (s, 2H).

Intermedio 14. Clorhidrato de 2H,4H,5H,6H-Pirrolo[3,4-c]pirazol.

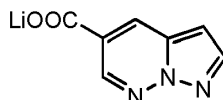


5 Etapa 1. 2H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 3-[(dimetilamino)metilideno]-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4,16 mmol, 1,00 equiv.) e hidrazina hidrato (340 mg, 6,79 mmol, 1,63 equiv.) en etanol (10 ml) se agitó a ta durante 5 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5 a 1:2) para dar 250 mg (29 %) de 2H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (Método C, ESI): TR = 1,30 min, $m/z = 210,0 [M + H]^+$.

10 Etapa 2. Una solución de 2H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 1,19 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (5 ml) y TFA (5 ml) se agitó durante una noche a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió en 20 ml de HCl concentrado. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 200 mg de clorhidrato de 2H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirazol en bruto en forma de un sólido de color rojo oscuro. LC/MS (Método C, ESI): TR = 0,46 min, $m/z = 110,0 [M + H]^+$.

15

Intermedio 15. Pirazolo[1,5-b]piridazin-5-carboxilato de litio.



20 Etapa 1. 4-Metoxipiridazina. Una mezcla de 3,6-dicloro-4-metoxipiridazina (30 g, 167,59 mmol, 1,00 equiv.), formiato amónico (31 g, 491,63 mmol, 2,93 equiv.) y catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (3 g) en MeOH (500 ml) se agitó en 1 atmósfera de hidrógeno a ta durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 500 ml de DCM/MeOH (10:1). El sólido material se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1 a 1:1) para dar 15 g (81 %) de 4-metoxipiridazina en forma de un aceite de color pardo. TLC: éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1, $F_r = 0,1$.

Etapa 2. 5-Metoxipirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxilato de metilo. A una solución agitada de ácido hidroxilamin-O-sulfónico (30,8 g, 272,57 mmol, 1,50 equiv.) en agua (100 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno a 5 °C se le añadió gota a gota una solución de bicarbonato potásico (29,1 g, 290,67 mmol, 1,60 equiv.) en agua (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 min y después se añadió una solución de 4-metoxipiridazina (20 g, 181,63 mmol, 1,00 equiv.) en agua (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 5 h y después se enfrió de nuevo a ta. A la mezcla de reacción se le añadieron una solución de prop-2-inoato de metilo (16,8 g, 199,83 mmol, 1,10 equiv.) en DCM (500 ml) seguido de una solución de hidróxido potásico (17,3 g, 308,32 mmol, 1,70 equiv.) en agua (100 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a ta y después se extrajo con 4000 ml de DCM. La capa orgánica se lavó con 3 x 500 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (6:1 a 2:1) para dar 1 g (3 %) de 5-metoxipirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color pardo. TLC: éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1, $F_r = 0,4$.

40

Etapa 3. Pirazolo[1,5-b]piridazin-3-ol. Una solución de 5-metoxipirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxilato de metilo (2 g, 9,65 mmol, 1,00 equiv.) en ácido bromhídrico al 40 % (50 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a ta y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 50 ml de H₂O y el valor del pH de la solución se ajustó a 6-7 con una solución acuosa saturada de KHCO₃ (50 ml). La mezcla se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con DCM:MeOH (10:1) para dar 500 mg (38 %) de pirazolo[1,5-b]piridazin-3-ol en forma de un sólido de color pardo. LC/MS (Método D, ESI): TR = 0,41 min, $m/z = 136,0 [M + H]^+$.

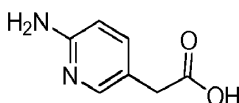
Etapa 4. Trifluorometanosulfonato de pirazolo[1,5-b]piridazin-3-ilo. A una solución de pirazolo[1,5-b]piridazin-3-ol (450 mg, 3,33 mmol, 1,00 equiv.) y piridina (1,1 g, 13,91 mmol, 3,00 equiv.) en DCM (20 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno a -5 °C se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,9 g, 6,73 mmol, 2,02 equiv.) con agitación en 20 min. La solución resultante se agitó durante 60 min más a 0 °C y después se diluyó con 200 ml de DCM. La mezcla se lavó con 3 x 100 ml de salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10 a 1:5) para dar 570 mg (64 %) de trifluorometanosulfonato de pirazolo[1,5-b]piridazin-3-ilo en forma de un sólido de color blanco. TLC: éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1, $F_r = 0,2$.

Etapa 5. Pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxilato de metilo. Una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4aH,5H-

pirazolo[1,5-b]piridazin-3-ilo (600 mg, 2,23 mmol, 1,00 equiv.), Pd(PPh₃)₂Cl₂(300 mg, 0,43 mmol, 0,19 equiv.) y piridina (530 mg, 6,70 mmol, 3,01 equiv.) en DMF (20 ml) y MeOH (5 ml) se agitó en 10 atmósferas de CO en un reactor de tanque a presión de 50 ml durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se diluyó con 100 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas
5 combinadas se lavaron con 3 x 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para producir 200 mg (51 %) de pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color amarillo. TLC: éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1, F_r = 0,4.

10 Etapa 6. A una solución de pirazolo[1,5-b]piridazin-3-carboxilato de metilo (60 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv.) en THF (5 ml) se le añadió una solución de LiOH (40 mg, 1,667 mmol, 1,7 equiv.) en agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50 °C y después se concentró al vacío para dar 150 mg de pirazolo[1,5-b]piridazin-5-carboxilato de litio en bruto en forma de un sólido de color rojo oscuro.

15 Intermedio 16: Ácido 2-(6-aminopiridin-3-il)acético.



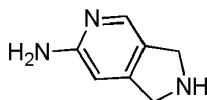
Etapa 1. 2-(6-Nitropiridin-3-il)propanodioato de 1,3-dietilo. Una mezcla de 5-bromo-2-nitropiridina (2 g, 9,85 mmol, 1,00 equiv.), propanodioato de 1,3-dietilo (8 g, 49,95 mmol, 5,07 equiv.), hidruro sódico (1,2 g, 50,00 mmol, 5,07 equiv.), L-prolina (0,1 g) y CuI (100 mg, 0,53 mmol, 0,05 equiv.) en DMF (100 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 20 h. La reacción se enfrió a ta y después se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con 300 ml de acetato de etilo y después se lavó con 3 x 50 ml de H₂O. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar 2 g de 2-(6-nitropiridin-3-il)propanodioato de 1,3-dietilo en bruto en forma de
25 un aceite de color rojo. TLC: acetato de etilo/éter de petróleo = 1/1, F_r = 0,4.

Etapa 2. 2-(6-Aminopiridin-3-il)propanodioato de 1,3-dietilo. Una mezcla de 2-(6-nitropiridin-3-il)propanodioato de 1,3-dietilo (1,5 g, 5,31 mmol, 1,00 equiv.) y Ni Raney (1 g) en MeOH (30 ml) se agitó en 1 atmósfera de H₂ a ta durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una
30 columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH (5:1) para proporcionar 1,3 g de 2-(6-aminopiridin-3-il)propanodioato de 1,3-dietilo en bruto en forma de un aceite de color amarillo. TLC: diclorometano/MeOH = 5/1; F_r = 0,5.

Etapa 3. 2-(6-Aminopiridin-3-il)acetato de etilo. Una mezcla de 2-(6-aminopiridin-3-il)propanodioato de 1,3-dietilo (1,2 g, 4,76 mmol, 1,00 equiv.) y cloruro de litio (600 mg, 14,15 mmol, 2,98 equiv.) en DMSO (10 ml) y agua (1 ml) se
35 agitó en una atmósfera de nitrógeno a 130 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a ta y después se diluyó con 200 ml de acetato de etilo. La mezcla se lavó con 3 x 50 ml de H₂O. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/hexano (1/1) para dar 200 mg (23 %) de 2-(6-aminopiridin-3-il)acetato de etilo en forma de un aceite de color amarillo claro. TLC: DCM/MeOH = 5:1; F_r = 0,6.

40 Etapa 4. A una solución de 2-(6-aminopiridin-3-il)acetato de etilo (200 mg, 1,11 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (5 ml) se le añadió una solución de hidróxido potásico (200 mg, 3,56 mmol, 3,21 equiv.) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante 11 h. El valor del pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 2 M. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 0,5 g de ácido 2-(6-aminopiridin-3-il)-acético en bruto
45 en forma de un sólido de color blanquecino. TLC: DCM/MeOH = 5/1; F_r = 0,2.

Intermedio 17. 1H,2H,3H-Pirrolo[3,4-c]piridin-6-amina.



50 Etapa 1. Cloruro de 6-cloropiridin-3-carbonilo. Una mezcla de ácido 6-cloropiridin-3-carboxílico (20 g, 126,94 mmol, 1,00 equiv.), DMF (1 g, 13,68 mmol, 0,11 equiv.) y cloruro de tionilo (20 ml) en tolueno (200 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h a 80 °C. La solución resultante se enfrió a ta y se concentró al vacío para dar 25 g de cloruro de 6-cloropiridin-3-carbonilo en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro.

55 Etapa 2. 6-Cloro-N,N-bis(propan-2-il)piridin-3-carboxamida. A una solución de cloruro de 6-cloropiridin-3-carbonilo (25 g, 142,05 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (500 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió

gota a gota diisopropilamina (50 g, 494,12 mmol, 3,48 equiv.) con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 50 min a 25 °C y después se inactivó con la adición de H₂O (300 ml). La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con 2 x 300 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 25 g (73 %) de 6-cloro-N,N-bis(propan-2-il)piridin-3-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro. TLC: acetato de etilo:éter de petróleo = 1:2, $F_R = 0,4$.

5 Etapa 3. 6-Cloro-4-formil-N,N-bis(propan-2-il)piridin-3-carboxamida. A una solución agitada de diisopropilamina (1 g, 9,88 mmol, 4,76 equiv.) en éter (30 ml) a -50 °C mantenida en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución 2,5 M de n-BuLi (5 ml) en hexanos. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -50 °C y después se añadió en una única porción 6-cloro-N,N-bis(propan-2-il)piridin-3-carboxamida sólida (500 mg, 2,08 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 30 min a -50 °C. Después, se añadió gota a gota DMF (1 ml) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a -50 °C durante 3 h y después se calentó a ta y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (30 ml) y después se extrajo con 2 x 50 ml de éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 0,5 g de 6-cloro-4-formil-N,N-bis(propan-2-il)piridin-3-carboxamida en bruto en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (Método G, ESI): TR = 1,40 min, $m/z = 269,0$ [M+H]⁺.

20 Etapa 4. 6-Cloro-4-(hidroximetil)-N,N-bis(propan-2-il)piridin-3-carboxamida. Una mezcla de 6-cloro-4-formil-N,N-bis(propan-2-il)piridin-3-carboxamida (500 mg, 1,86 mmol, 1,00 equiv.) y NaBH₄ (500 mg, 13,22 mmol, 7,10 equiv.) en etanol (50 ml) se agitó durante 50 min a 30 °C. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1 M. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar 0,5 g de 6-cloro-4-(hidroximetil)-N,N-bis(propan-2-il)piridin-3-carboxamida en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método F, ESI): TR = 1,25 min, $m/z = 271,0$ [M+H]⁺.

25 Etapa 5. 6-Cloro-1H,3H-furo[3,4-c]piridin-3-ona. Una mezcla de 6-cloro-4-(hidroximetil)-N,N-bis(propan-2-il)piridin-3-carboxamida (2 g, 7,39 mmol, 1,00 equiv.) en HCl 6 M (40 ml) se agitó durante 30 min a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el pH de la solución se ajustó a 8 con carbonato sódico. La mezcla se extrajo con 200 ml de DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para producir 1 g de 6-cloro-1H,3H-furo[3,4-c]piridin-3-ona en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método R, ESI): TR = 1,13 min, $m/z = 170,0$ [M+H]⁺.

35 Etapa 6. [6-Cloro-4-(hidroximetil)piridin-3-il]metanol. Una mezcla de 6-cloro-1H,3H-furo[3,4-c]piridin-3-ona (1 g, 5,90 mmol, 1,00 equiv.) y NaBH₄ (0,5 g) en etanol (50 ml) se agitó durante 60 min a 25 °C. El pH de la solución se ajustó a 1 con HCl 6 M. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH (20:1) para dar 0,4 g (39 %) de [6-cloro-4-(hidroximetil)piridin-3-il]metanol en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS (Método R, ESI): TR = 0,95 min, $m/z = 174,0$ [M+H]⁺.

40 Etapa 7. Clorhidrato de 2-cloro-4,5-bis(clorometil)piridina. Una mezcla de [6-cloro-4-(hidroximetil)piridin-3-il]metanol (100 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv.) y cloruro de tionilo (2 ml) en DCM (20 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante 1 h. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 0,1 g de clorhidrato de 2-cloro-4,5-bis(clorometil)piridina en bruto en forma de un sólido de color rojo oscuro.

45 Etapa 8. 6-Cloro-2-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1H,2H,3H-pirrol[3,4-c]piridina. Una mezcla de clorhidrato de 2-cloro-4,5-bis(clorometil)piridina (1 g, 4,05 mmol, 1,00 equiv.), (2,4-dimetoxifenil)metanamina (1 g, 5,98 mmol, 1,48 equiv.) y DIPEA (1 g, 7,74 mmol, 1,91 equiv.) en DCM (60 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1) para dar 0,9 g de 6-cloro-2-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1H,2H,3H-pirrol[3,4-c]piridina en bruto en forma de un aceite de color rojizo. LC/MS (Método R, ESI): TR = 0,94 min, $m/z = 305,0$ [M+H]⁺.

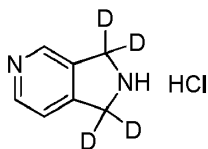
50 Etapa 9. N,2-bis[(2,4-Dimetoxifenil)metil]-1H,2H,3H-pirrol[3,4-c]piridin-6-amina. Una mezcla de 6-cloro-2-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1H,2H,3H-pirrol[3,4-c]piridina (200 mg, 0,66 mmol, 1,00 equiv.), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (0,1 g), t-BuONa (200 mg, 2,08 mmol, 3,17 equiv.), BINAP (100 mg, 0,16 mmol, 0,24 equiv.) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (400 mg, 2,39 mmol, 3,65 equiv.) en tolueno (20 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche a 80 °C. La solución resultante se diluyó con 20 ml de H₂O y se extrajo con 2 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar 0,2 g (70 %) de N,2-bis[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1H,2H,3H-pirrol[3,4-c]piridin-6-amina en forma de un sólido de color rojo oscuro. LC/MS (Método R, ESI): TR = 0,92 min, $m/z = 436,0$ [M+H]⁺.

60 Etapa 10. Una solución de N,2-bis[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1H,2H,3H-pirrol[3,4-c]piridin-6-amina (300 mg, 0,69 mmol, 1,00 equiv.) en TFA (20 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche a 90 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para retirar la mayor parte del TFA. El pH del residuo se ajustó a 8 con una

solución saturada de carbonato sódico. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo caliente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 0,15 g de 1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-amina en bruto en forma de un aceite de color rojo. LC/MS (Método R, ESI): TR = 0,18 min, m/z = 136,0 $[M+H]^+$.

5

Intermedio 18. Clorhidrato de 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin- d_4 .



10 Etapa 1. Piridin-3,4-dicarboxilato de 3,4-dimetilo. A una solución de ácido piridin-3,4-dicarboxílico (35 g, 209,43 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (250 ml) se le añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (55 ml) con agitación a ta. La solución resultante se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 500 ml de H₂O y el pH de la solución se ajustó a 8 con una solución acuosa 2 M de carbonato sódico. La mezcla resultante se extrajo con 3 x 300 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 500 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 30 g (73 %) de piridin-3,4-dicarboxilato de 3,4-dimetilo en forma de un aceite de color amarillo. LC/MS (Método R, ESI): TR = 1,23 min, m/z = 195,0 $[M+H]^+$.

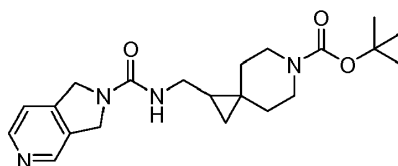
20 Etapa 2. Clorhidrato de 3,4-bis(hidroxiometil)piridin- d_4 . A una solución agitada de NaBD₄ (4,3 g, 102,38 mmol, 4,00 equiv.) en EtOD (15 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de piridin-3,4-dicarboxilato de 3,4-dimetilo (5,0 g, 25,62 mmol, 1,00 equiv.) en EtOD (10 ml) seguido de una solución de CaCl₂ (2,5 g, 22,73 mmol, 0,90 equiv.) en EtOD (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h mientras la temperatura de reacción se mantuvo entre 0 a 10 °C mediante un baño de hielo/agua. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió en 200 ml de etanol. El sólido material se retiró por filtración. 25 El filtrado se enfrió a 0 °C y después se burbujeó gas hidrogenocloruro en la solución mientras se mantuvo la temperatura de reacción por debajo de 5 °C con un baño de hielo/agua. La solución resultante se agitó a 0-10 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró en 100 ml de THF. El sólido se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 2,9 g de clorhidrato de 3,4-bis(hidroxiometil)piridin- d_4 en bruto en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 9,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,07 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

35 Etapa 3. 2-(2,4-Dimetoxibencil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin- d_4 . A una solución de clorhidrato de 3,4-bis(hidroxiometil)piridin- d_4 (3,0 g, 1,00 equiv.) en DCM (80 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno a -5 °C se le añadió gota a gota trietilamina (10 ml, 5,00 equiv.) seguido de cloruro de metanosulfonilo (4,5 ml, 3,00 equiv.) en 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 ml de agua y la mezcla resultante se extrajo con 2 x 50 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1 x 200 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se enfrió a 0 °C y después se añadió gota a gota DIPEA (5 ml, 2,0 equiv.) seguido de (2,4-dimetoxifenil)metanamina (3 ml, 1,10 equiv.) a 0 °C en 5 min. La solución resultante se agitó a ta durante 8 h. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 20 ml de agua. La mezcla resultante se lavó con 1 x 200 ml de agua y 2 x 200 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH (96/4) para dar 1,4 g de 2-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin- d_4 en bruto en forma de un aceite de color rojo.

45 Etapa 4. Una solución de 2-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin- d_4 (700 mg, 2,04 mmol, 1,00 equiv., 80 %) en CF₃COOD (5 ml) se agitó a 70 °C durante 10 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió en 50 ml de DCM. Se burbujeó gas hidrogenocloruro en la mezcla de reacción agitada a 0 °C durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para dar 600 mg de clorhidrato de 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin- d_4 en bruto en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, D₂O, ppm): δ 8,77 (s, 1H), 8,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

II. Preparación de compuestos de ejemplo

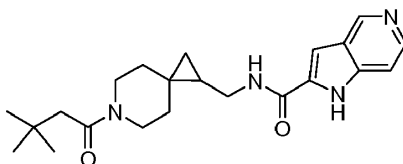
55 Ejemplo 1: 2-[(1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo



Etapa 1. 1-[[[4-Nitrofenoxycarbonil)amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato. Una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (42,5 g, 210,85 mmol, 1,00 equiv.) y 1-(aminometil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,21 mmol) en tolueno (5 ml) se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 50 mg de 1-[[[4-nitrofenoxycarbonil)amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (Método K, ESI): TR = 2,02 min, $m/z = 407,0 [M + H]^+$.

Etapa 2. 2-[[[1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carbonilamino]metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo.
 10 Una solución de 1-[[[4-nitrofenoxycarbonil)-amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (81 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv.) y 2,3-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina (25 mg, 0,21 mmol, 1,04 equiv.) en etanol (5 ml) se agitó durante 1 h a 80 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (10/1) para producir 8,9 mg (12 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (Método H, ESI): TR = 1,40 min, $m/z = 387,0 [M + H]^+$. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,47-8,46 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,46-7,44 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,64-3,54 (m, 2H),
 15 3,37 (s, 2H), 3,27-3,20 (m, 2H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,46 (s, 11H), 1,25-1,19 (m, 1H), 1,07-1,05 (m, 1H), 0,62-0,53 (m, 1H), 0,32-0,21 (m, 1H).

Ejemplo 6: N-[[[8-(3,3-dimetilbutanoil)-8-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida
 20

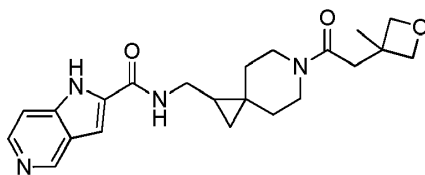


Etapa 1. 2-[[[1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carbonilamino]metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo. Una solución de 1-(aminometil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (1750 mg, 7,28 mmol, 1,00 equiv.),
 25 ácido 1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxílico (1299 mg, 8,01 mmol, 1,10 equiv.), EDCI (2786 mg, 14,53 mmol, 2,00 equiv.), trietilamina (2946 mg, 29,11 mmol, 4,00 equiv.), y HOBt (1181 mg, 8,74 mmol, 1,20 equiv.) en DMF (30 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 200 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 2,3 g (82 %) del
 30 compuesto del título en forma de un aceite de color rojo. LC/MS (Método C, ESI): TR = 1,29 min, $m/z = 385,0 [M + H]^+$.

Etapa 2. Sal N-(8-azaespiro[2,5]octan-2-ilmetil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida trifluoroacetato. Una solución de 2-[[[1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carbonilamino]metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo (3,2 g,
 35 8,32 mmol, 1,00 equiv.) en TFA (10 ml) y diclorometano (10 ml) se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 4 g del producto del título en bruto en forma de un aceite de color pardo. LC/MS (Método E, ESI): TR = 0,96 min, $m/z = 285,0 [M + H]^+$.

Etapa 3. A una solución de sal N-(8-azaespiro[2,5]octan-2-ilmetil)-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida trifluoroacetato (179 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.) y trietilamina (136 mg, 1,32 mmol, 3,01 equiv.) en diclorometano (5 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de 3,3-dimetilbutanoilo (60 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.) con agitación. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de diclorometano, se lavó con 2 x 10 ml de salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto (110 mg) se purificó por HPLC preparativa (Instrumento, Waters 2767-2; Columna, sunfire-C18; fase móvil, agua con NH₄HCO₃ (1 g/l) y CH₃CN (CH₃CN al hasta el 57 % en 10 min); Detector, UV
 45 254 nm) para dar 2,3 mg (1 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método H, ESI): TR = 1,95 min, $m/z = 383,0 [M + H]^+$. ¹H RMN (400 Hz, CDCl₃) δ 9,02 (s, 1H), 8,42-8,41 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,10-4,09 (m, 1H), 3,67-3,32 (m, 5H), 2,35-2,25 (m, 2H), 1,63-1,50 (m, 2H), 1,28-1,22 (m, 1H), 1,07 (s, 11H), 0,71 (s, 1H), 0,39 (s, 1H).

Ejemplo 150. N-[[[6-[2-(3-metiloxetan-3-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-1-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida
 50



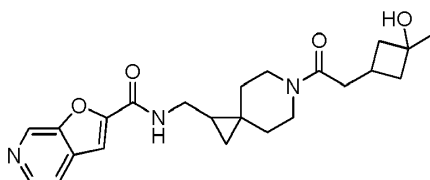
5 Etapa 1. 2-(Oxetan-3-ilideno)acetato de etilo. Una solución de oxetan-3-ona (2,0 g, 27,75 mmol, 1,00 equiv.) y (etoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano (10,2 g, 29,28 mmol, 1,10 equiv.) en DCM (40 ml) se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró en 200 ml de éter de petróleo. El sólido material se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar 3,3 g de 2-(oxetan-3-ilideno)acetato de etilo en bruto en forma de un líquido incoloro. LC/MS (Método A, ESI): TR = 1,32 min, m/z = 143,0 [M+H]⁺.

10 Etapa 2. 2-(3-metiloxetan-3-il)acetato de etilo. A una solución de 2-(oxetan-3-ilideno)-acetato de etilo (1,5 g, 8,55 mmol, 1,00 equiv., 81 %) y Cul (163 mg, 0,86 mmol, 0,10 equiv.) en THF (10 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución de clorotrimetilsilano (1,85 g, 17,03 mmol, 2,00 equiv.) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min y después se enfrió a -15 °C. Se añadió gota a gota una solución 1,4 N de cloruro de metilmagnesio (24,5 ml, 4,00 equiv.) en THF con agitación en 10 min. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h y después se inactivó mediante la adición de 20 ml de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en 100 ml de DCM y después se lavó con 1 x 100 ml de agua y 2 x 100 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar 600 mg de 2-(3-metiloxetan-3-il)acetato de etilo en bruto en forma de un aceite de color rojo.

20 Etapa 3. Ácido 2-(3-metiloxetan-3-il)acético. A una solución de 2-(3-metiloxetan-3-il)-acetato de etilo (500 mg, 3,16 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (15 ml) se le añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (5 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 50 ml de agua y después se lavó con 3 x 50 ml de DCM. La capa acuosa se recogió y el valor del pH de la solución se ajustó a 5 con HCl 1 M. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se disolvió con 50 ml de MeOH. El sólido material se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar 260 mg de ácido 2-(3-metiloxetan-3-il)acético en bruto en forma de un sólido de color rojo. ¹H RMN (400 MHz, D₂O-d₆, ppm): δ 4,63 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 2,19 (s, 2H), 1,27 (s, 3H).

30 Etapa 4. Una solución de ácido 2-(3-metiloxetan-3-il)acético (66 mg, 0,51 mmol, 2,00 equiv.), EDCI (72 mg, 0,38 mmol, 1,50 equiv.), HOBt (51 mg, 0,38 mmol, 1,50 equiv.) y DIPEA (162 mg, 1,25 mmol, 5,00 equiv.) en DMF (10 ml) se agitó a ta durante 1 h. Después, se añadió diclorhidrato de N-[6-azaespiro-[2,5]octan-1-ilmetil]-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-carboxamida (90 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv.) y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de DCM y después se lavó con 2 x 100 ml de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. (SHIMADZU-PDA (LC-08): Columna, XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 um, 19 x 150 mm, fase móvil, agua con amonio carbonato al 0,025 % y CH₃CN (CH₃CN al 8 % hasta el 22,0 % en 12 min, hasta el 95,0 % en 1 min, mantenimiento al 95,0 % en 1 min, reducción al 8,0 % en 2 min); Detector, UV 254/220 nm) para dar 13,5 mg (13 %) de N-([6-[2-(3-metiloxetan-3-il)acetil]-6-azaespiro-[2,5]octan-1-il]metil)-1H-pirrolol[3,2-c]piridin-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método K, ESI): TR = 1,88 min, m/z = 397,1 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 9,03 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,60-4,59 (m, 2H), 4,48-4,46 (m, 2H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,46-3,31 (m, 3H), 2,73 (s, 2H), 1,76-1,63 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 1,28-1,23 (m, 1H), 1,10-1,08 (m, 1H), 0,74-0,72 (m, 1H), 0,42-0,39 (m, 1H).

45 Ejemplo 174. N-([6-[2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-1-il]-metil)furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida



Etapa 1. 2-(2,2-Dicloro-3-oxociclobutil)acetato de terc-butilo. Una mezcla de but-3-enoato de terc-butilo (10 g, 70,33 mmol, 1,00 equiv.) en éter (250 ml), cloruro de tricloroacetilo (34 g, 186,98 mmol, 2,66 equiv.) y Zn-Cu (13 g) en etilenglicol dimetil éter (40 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró para retirar el material sólido. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una columna de

gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para producir 21 g de 2-(2,2-dicloro-3-oxociclobutil)acetato de terc-butilo en forma de un líquido de color pardo. TLC: éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1, $F_r = 0,6$.

5 Etapa 2. 2-(3-Oxociclobutil)acetato de terc-butilo. Una mezcla de 2-(2,2-dicloro-3-oxociclobutil)acetato de terc-butilo (500 mg, 1,98 mmol, 1,00 equiv.) y cinc (635 mg, 9,71 mmol, 4,91 equiv.) en una solución saturada de NH_4Cl en MeOH (20 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla se filtró para retirar el material sólido. El filtrado se concentró al vacío para dar 300 mg (82 %) de 2-(3-oxociclobutil)acetato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro. TLC: éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1, $F_r = 0,5$.

10

Etapa 3. 2-(3-Hidroxi-3-metilciclobutil)acetato de terc-butilo. A una solución agitada de 2-(3-oxociclobutil)acetato de terc-butilo (300 mg, 1,63 mmol, 1,00 equiv.) en THF (50 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió gota a gota una solución 3 M de CH_3MgBr (0,8 ml) en THF. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después se inactivó mediante la adición de 20 ml de una solución saturada de NH_4Cl . La capa orgánica se recogió y

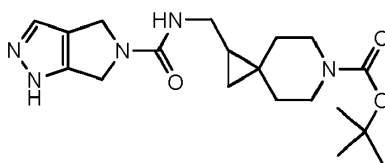
15 la capa acuosa se extrajo con 50 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 270 mg (83 %) de 2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro.

Etapa 4. Ácido 2-(3-Hidroxi-3-metilciclobutil)acético. A una solución de 2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetato de terc-butilo (270 mg, 1,35 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (50 ml) se le añadió TFA (1 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para dar 240 mg de ácido 2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)acético en bruto en forma de un aceite de color pardo.

Etapa 5. Una solución de ácido 2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)acético (200 mg, 1,39 mmol, 5,58 equiv.), EDCI (265 mg, 1,38 mmol, 5,56 equiv.), HOBt (187 mg, 1,38 mmol, 5,57 equiv.) y DIPEA (1 ml) en DMF (10 ml) se agitó durante 10 min a ta. Después, se añadió clorhidrato de N-[6-Azaespiro[2,5]octan-1-ilmetil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida (80 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de DCM y la solución resultante se lavó con 50 ml de H_2O . La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH (20:1). El producto parcialmente purificado (110 mg) se purificó de nuevo por HPLC prep. (Columna, Xbridge RP18 19 x 150; fase móvil, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{NH}_4\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (10 mmol/l), 5 %-19 % durante 15 min; Detector, UV 254 nm) para dar 19,6 mg (19 %) de N-([6-[2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-1-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,66 min, $m/z = 412,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 9,06 (t, 2H), 8,48 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,73-3,53 (m, 1H), 3,49-3,32 (m, 1H), 2,50-2,21 (m, 3H), 2,03-2,02 (m, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,44-1,33 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 3H), 1,10-1,03 (m, 1H), 0,56-0,53 (m, 1H), 0,32-0,29 (m, 1H).

Ejemplo 274. 2-[(4,6-Dihidro-1H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-carbonilamino)-metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo.

40



Etapa 1. 1-(4-nitrofenoxicarbonil)amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo. A una mezcla agitada de sal del ácido oxálico de 1-(aminometil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv.) y clorformiato de 4-nitrofenilo (122 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (10 ml) a 0-5 °C se le añadió gota a gota trietilamina (184 mg, 1,82 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó a 0-5 °C durante 2 h más. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 400 mg de 1-[[4-nitrofenoxicarbonil]amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo en bruto en forma de un sólido de color amarillo. TLC: éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1, $F_r = 0,3$.

50

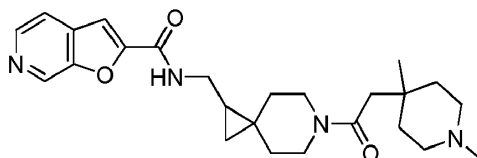
Etapa 2. Una solución de 1-[[4-nitrofenoxicarbonil]amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,62 mmol, 1,00 equiv.), clorhidrato de 1H,4H,5H,6H-pirrol[3,4-c]pirazol (90 mg, 0,62 mmol, 1,00 equiv.) y trietilamina (187 mg, 1,85 mmol, 3,00 equiv.) en etanol (5 ml) se agitó a 78 °C durante 2 h. La mezcla resultante se calentó a ta y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 50 ml de DCM y la mezcla resultante se lavó con 3 x 50 ml de salmuera. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC prep. (Waters-1; Columna, Sunfire C18 19 x 150; fase móvil A: NH_4HCO_3 acuoso al 0,2 %, fase B: CH_3CN , gradiente: 10 % al 43 % de B durante 10 min, hasta B al 100 % en 13 min; Detector, UV 254 nm) para dar 33,7 mg (15 %) de 1-

55

[[[([1H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-il]-carbonil)amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método Q, ESI): TR = 1,49 min, m/z = 376,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,36 (s, 1H), 4,51 (s, 4H), 4,31 (s, 1H), 3,61 (s a, 2H), 3,34-3,22 (m, 4H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,49 (s, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,39 (s, 1H), 1,18-1,14 (m, 1H), 0,97-0,92 (m, 1H), 0,60-0,57 (m, 1H), 0,29-0,21 (m, 1H).

5

Ejemplo 275. N-([6]-2-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-1-il]-metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida



10 Etapas 1. 2-(1-metilpiperidin-4-ilideno)acetato de etilo. Una mezcla de 1-metilpiperidin-4-ona (5 g, 44,19 mmol, 1,00 equiv.) y (etoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano (17 g, 48,80 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (200 ml) se agitó a 0-5 °C durante 3 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para dar 1 g (12 %) de 2-(1-metilpiperidin-4-ilideno)acetato de etilo en forma de un aceite incoloro. LC/MS (Método Q, ESI): TR = 0,35 min, m/z = 184,0[M+H]⁺.

15

Etapas 2. 2-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)acetato de etilo. Una solución de 2-(1-metilpiperidin-4-ilideno)acetato de etilo (1 g, 5,46 mmol, 1,00 equiv.), CuI (1,2 g, 6,30 mmol, 1,15 equiv.) y (CH₃)₃SiCl (2,3 g, 21,3 mmol, 3,90 equiv.) en THF (50 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a -30 °C y una solución 3 M de MeMgBr (11 ml, 33,0 mmol, 6,04 equiv.) en THF se añadió gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 30 min, después se calentó lentamente a ta y después se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de 50 ml de agua y la solución resultante se extrajo con 4 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 800 mg de 2-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)acetato de etilo en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro. LC/MS (Método Q, ESI): TR = 0,26 min, m/z = 200,0 [M+H]⁺.

25

Etapas 3. Ácido 2-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)acético. A una solución de 2-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)acetato de etilo (800 mg, 4,01 mmol, 1,00 equiv.) en THF (10 ml) se le añadió una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico (6 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 65 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el valor del pH de la solución se ajustó a 7 con HCl al 5 %. La mezcla resultante se extrajo con 3 x 50 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 1,6 g de ácido 2-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)acético en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método R, ESI): TR = 0,26 min, m/z = 172,0 [M+H]⁺.

30

Etapas 4. 1-([furo[2,3-c]piridin-2-ilformamido]metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo. Una solución de ácido furo[2,3-c]piridin-2-carboxílico (510 mg, 3,13 mmol, 1,50 equiv.), EDCI (517 mg, 2,70 mmol, 1,30 equiv.), HOBt (365 mg, 2,70 mmol, 1,30 equiv.) y DIPEA (2 ml) en DMF (20 ml) se agitó a ta durante 10 min. Después, se añadió 1-(aminometil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,08 mmol, 1,00 equiv.) y la solución resultante se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y se lavó con 100 ml de H₂O. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar 600 mg (75 %) de 1-([furo[2,3-c]piridin-2-ilformamido]metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro. LC/MS (Método J, ESI): TR = 1,23 min, m/z = 386,0[M+H]⁺.

40

Etapas 5. Clorhidrato de N-[6-azaespiro[2,5]octan-1-ilmetil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida. Una solución de 1-([furo[2,3-c]piridin-2-ilformamido]metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,59 mmol, 1,00 equiv.) en una solución 1 M de hidrogenocloruro en MeOH (100 ml) se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 0,8 g (96 %) de clorhidrato de N-[6-azaespiro[2,5]octan-1-ilmetil]-furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método Q, ESI): TR = 0,38 min, m/z = 286,0[M+H]⁺.

45

Etapas 6. Una solución de ácido 2-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)acético (1,6 g (sólido en bruto), 9,34 mmol, 11,16 equiv.), EDCI (300 mg, 1,56 mmol, 1,87 equiv.), HOBt (250 mg, 1,85 mmol, 2,21 equiv.) y DIPEA (2 ml) en DMF (30 ml) se agitó a ta durante 10 min. Después, se añadió diclorhidrato de N-[6-azaespiro[2,5]octan-1-ilmetil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida (300 mg, 0,84 mmol, 1,00 equiv.) y la solución resultante se agitó durante una noche a ta. El sólido material se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. (Columna: Sunfire C18 19 x 150; fase móvil, CH₃CN:NH₄CO₃/H₂O (10 mmol/l), 15 %-60 %, 10 min; Detector, UV 254 nm) para dar 43 mg (12 %) de N-([6]-2-(1,4-dimetilpiperidin-4-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-1-il]-metil]furo[2,3-

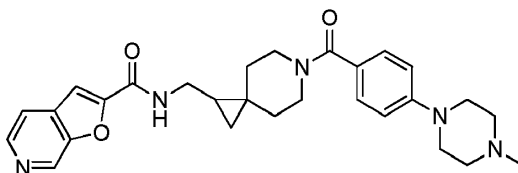
50

55

c]piridin-2-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método A, ESI): TR = 1,70 min, m/z = 439,0 $[M+H]^+$. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9,04 (s, 2H), 8,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,67-3,56 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 2H), 2,29-2,24 (m, 5H), 2,11-2,09 (m, 6H), 1,59-1,52 (m, 3H), 1,50-1,22 (m, 4H), 1,21-1,16 (m, 1H), 1,06-1,01 (m, 1H), 0,94 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 0,60-0,50 (m, 1H), 0,31-0,29 (m, 1H).

5

Ejemplo 339. N-[[6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida



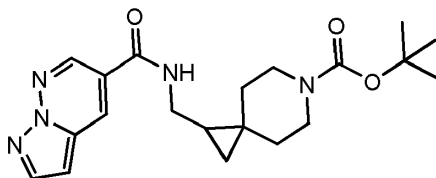
10 Etapa 1. 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de etilo. Una solución de 4-fluorobenzoato de etilo (2 g, 11,89 mmol, 1,00 equiv.), 1-metilpiperazina (1,6 g, 15,97 mmol, 1,34 equiv.) y carbonato potásico (2,2 g, 15,92 mmol, 1,34 equiv.) en DMF (30 ml) se agitó a 80 °C durante 2 días. La solución resultante se diluyó con 150 ml de H₂O y el valor del pH de la solución se ajustó a 1 con HCl 10 %. La solución resultante se lavó con 100 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se recogió y el valor del pH de la solución se ajustó a 10 con carbonato sódico. La solución resultante se
15 extrajo con 2 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 1,3 g (44 %) de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de etilo en forma de un sólido de color blanco. TLC: DCM:MeOH = 10:1, F_r = 0,5.

Etapa 2. Ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico. A una solución de 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoato de etilo (1,3 g, 5,24 mmol, 1,00 equiv.) en THF (10 ml) se le añadió una solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico (8 ml). La solución resultante se agitó a 70 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, el valor del pH de la solución se ajustó a 5 con HCl al 5 %. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar 2,2 g de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoico en bruto en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método C, ESI): TR = 0,54 min, m/z = 221 $[M+H]^+$.

25

Etapa 3. N-[[6-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-1-il)-metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida. Una solución de ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)-benzoico (200 mg, 0,91 mmol, 1,00 equiv.), EDCI (200 mg, 1,04 mmol, 1,15 equiv.), HOBt (150 mg, 1,11 mmol, 1,22 equiv.) y DIPEA (2 ml) en DMF (10 ml) se agitó a ta durante 10 min. Después, se añadió diclorhidrato de N-[[6-azaespiro[2,5]octan-1-il)metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida (100 mg, 0,28 mmol, 0,31 equiv.) y la solución resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC prep. (Columna, Sunfire C18 19 x 150; fase móvil, CH₃CN: NH₄CO₃/H₂O (10 mmol/l) = 15 %-60 %, 10 min; Detector, UV 254 nm) para dar 40 mg (9 %) de N-[[6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-1-il)metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (Método F, ESI): TR = 1,12 min, m/z = 488,3 $[M+H]^+$. 1H RMN
30 (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9,07-9,05 (m, 2H), 8,48 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,39-3,25 (m, 3H), 3,25-3,17 (m, 4H), 2,49-2,41 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,46-1,43 (m, 2H), 1,23-1,18 (m, 1H), 1,04-1,00 (m, 1H), 0,58-0,56 (m, 1H), 0,35-0,29 (m, 1H).

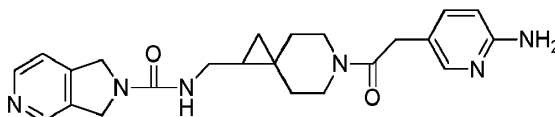
40 Ejemplo 383. 2-[(pirazolo[1,5-b]piridazin-5-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo



Una solución de pirazolo[1,5-b]piridazin-5-carboxilato de litio (90 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv.), sal del ácido
45 trifluoroacético de 1-(aminometil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (193 mg, 0,54 mmol, 1,01 equiv.), EDCI (372 mg, 1,94 mmol, 3,66 equiv.), HOBt (99 mg, 0,73 mmol, 1,38 equiv.) y trietilamina (246 mg, 2,43 mmol, 4,6 equiv.) en DMF (5 ml) se agitó a ta durante 3 h. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 100 ml de H₂O y la solución resultante se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El
50 residuo se purificó en primer lugar sobre una columna de gel de sílice eluida con DCM:MeOH (30:1). El producto parcialmente purificado se purificó de nuevo por HPLC prep. (Waters-1; Columna, XBridge C18 19 x 150; fase móvil A: NH₄HCO₃ acuoso al 0,2 %; fase móvil B: CH₃CN; gradiente, CH₃CN del 10 al 43 % en 10 min, hasta el 100 % en

13 min; Detector, UV 254 nm) para dar 17,2 mg (9 %) de 1-([pirazolo[1,5-b]piridazin-3-ilformamido]metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método S, ESI): TR = 1,48 min, $m/z = 386,0$ [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,77 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 3,59-3,43 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,25-3,17 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,46-1,31 (m, 11H), 1,19-1,09 (m, 1H), 1,05-0,95 (m, 1H), 0,59-0,50 (m, 1H), 0,31-0,25 (m, 1H).

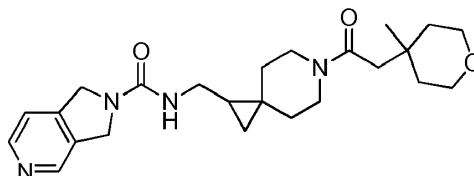
Ejemplo 394. N-[[6-[2-(6-Amino-3-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida



10

Una solución de ácido 2-(6-aminopiridin-3-il)acético (150 mg, 0,99 mmol, 1,00 equiv.), N-6-azaespiro[2,5]octan-1-ilmetil-1H,2H,3H-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida (350 mg, 1,22 mmol, 1,20 equiv.), DIPEA (400 mg, 3,00 equiv.), EDCI (230 g, 1,20 mol, 1,20 equiv.) y HOBt (170 mg, 1,26 mmol, 1,20 equiv.) en DMF (20 ml) se agitó a ta durante 15 20 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó en primer lugar sobre una columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH (5:1). El producto parcialmente purificado (300 mg) se purificó de nuevo por HPLC prep. ultrarrápida (IntelFlash-1: Columna, gel de sílice; fase móvil, CH₃CN del 15 al 45 % en 30 min; Detector, UV 254 nm) para dar 93 mg (22 %) de N-[[6-[2-(6-aminopiridin-3-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-1-il]metil]-1H,2H,3H-pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (Método C, ESI): TR = 20 1,01 min, $m/z = 421,1$ [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,57 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 6,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,44-6,36 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 4,62 (d, *J* = 2,7 Hz, 4H), 3,65-3,54 (m, 4H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 3H), 1,54-1,48 (m, 1H), 1,32-0,95 (m, 4H), 0,55-0,45 (m, 1H), 0,25-0,15 (m, 1H).

25 Ejemplo 399. N-[[6-[2-(4-Metiltetrahidropiran-4-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]-metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida



30 Etapa 1. 2-(Oxan-4-ilideno)acetato de etilo. Una solución de oxan-4-ona (2 g, 19,98 mmol, 1,00 equiv.) y (etoxicarbonilmetileno)trifenilfosforano (8 g, 22,96 mmol, 1,15 equiv.) en acetonitrilo (50 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió a ta y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar 1,9 g (56 %) de 2-(oxan-4-ilideno)acetato de etilo en forma de un sólido incoloro. TLC: éter de petróleo:acetato de etilo = 1:2, *F_r* = 0,5.

35

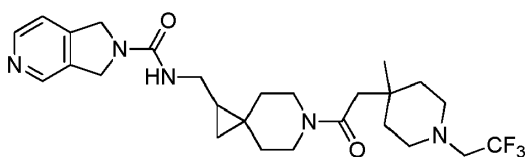
Etapa 2. 2-(4-Metiloxan-4-il)acetato de etilo. A una solución agitada de CuI (2,9 g, 15,23 mmol, 3,24 equiv.) en éter (50 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió gota a gota una solución 1,6 M de metil-litio (20 ml, 32 mmol, 6,8 equiv.) en éter. La solución resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y el disolvente de éter se retiró del recipiente de reacción al vacío a 0 °C. Después, se añadió DCM (50 ml) al residuo y la reacción se enfrió a 40 -78 °C. Después, a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota clorotrimetilsilano (1,9 g, 17,6 mmol, 3,7 equiv.) seguido de una solución de 2-(oxan-4-ilideno)acetato de etilo (800 mg, 4,70 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (20 ml) a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a -78 °C y después a 0 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de 50 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar 750 mg (86 %) de 2-(4-metiloxan-4-il)-acetato de etilo en forma de un aceite incoloro.

45

Etapa 3. Ácido 2-(4-metiloxan-4-il)acético. A una solución de 2-(4-metiloxan-4-il)-acetato de etilo (750 mg, 4,03 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (20 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (817 mg, 5,00 equiv.) en agua (4 ml) con agitación. La solución resultante se agitó durante una noche a ta y después se concentró para retirar etanol. La solución resultante se diluyó con 10 ml de H₂O y se lavó con 3 x 20 ml de éter. La 50 capa acuosa se recogió y el valor del pH de la solución se ajustó a 4-5 con HCl 2 N. La capa acuosa se extrajo con 4 x 15 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 600 mg (94 %) de ácido 2-(4-metiloxan-4-il)acético en forma de un aceite de color amarillo. LC/MS (Método S, ESI): TR = 0,5 min, $m/z = 159$ [M+H]⁺.

Etapa 4. Una solución de ácido 2-(4-metiloxan-4-il)acético (100 mg, 0,63 mmol, 1,26 equiv.), DIPEA (1 ml), HOBt (85 mg, 0,63 mmol, 1,26 equiv.), y EDCI (120 mg, 0,63 mmol, 1,25 equiv.) en DMF (4 ml) se agitó a ta durante 10 min. Después, se añadió diclorhidrato de N-[6-Azaespiro[2,5]octan-1-ilmetil]-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida (180 mg, 0,50 mmol, 1,00 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La solución resultante se diluyó con 100 ml de DCM y después se lavó con 60 ml de H₂O. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH (20:1) para dar 110 mg (51 %) de N-([6-[2-(4-metiloxan-4-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-1-il]metil)-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método F, ESI): TR = 1,19 min, *m/z* = 428,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,55 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,42 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,61 (d, 4H), 3,69-3,31 (m, 8H), 3,15-3,08 (m, 2H), 2,31 (s, 2H), 1,62-1,49 (m, 3H), 1,45-1,25 (m, 4H), 1,21-1,05 (m, 1H), 1,04-0,89 (m, 4H), 0,55-0,51 (m, 1H), 0,25-0,15 (m, 1H).

Ejemplo 403. N-([6-[2-(4-Metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida

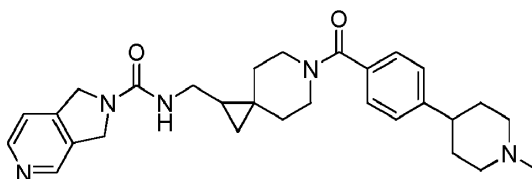


Etapa 1. 4-metil-4-[2-oxo-2-(1-[[1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-carbonil]amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octan-6-il]etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Una solución de ácido 2-[1-[(terc-butoxi)carbonil]-4-metilpiperidin-4-il]acético (450 mg, 1,75 mmol, 2,09 equiv.), EDCI (340 mg), HOBt (250 mg, 1,85 mmol, 2,22 equiv.) y DIPEA (2 ml) en DMF (15 ml) se agitó a ta durante 10 min. Después, se añadió diclorhidrato de N-[6-azaespiro[2,5]octan-1-ilmetil]-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida (300 mg, 0,83 mmol, 1,00 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La solución resultante se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y se lavó con 100 ml de H₂O. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH (20:1) para producir 210 mg (48 %) de 4-metil-4-[2-oxo-2-(1-[[1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-carbonil]amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octan-6-il]etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro. TLC: DCM:MeOH = 10:1, *F_r* = 0,5.

Etapa 2. Clorhidrato de N-([6-[2-(4-metilpiperidin-4-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-1-il]metil)-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida. Se burbujeó gas hidrogenocloruro en una solución de 4-metil-4-[2-oxo-2-(1-[[1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]carbonil]amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octan-6-il]etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (20 ml) a 0 °C durante 20 min. La solución resultante se agitó a ta durante 1 h y después se concentró al vacío para dar 220 mg de clorhidrato de N-([6-[2-(4-metilpiperidin-4-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-1-il]metil)-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida en bruto en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método F, ESI): TR = 0,89 min, *m/z* = 426,0[M+H]⁺

Etapa 3. A una solución de diclorhidrato de N-([6-[2-(4-metilpiperidin-4-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-1-il]metil)-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida (220 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (10 ml) a ta se le añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (140 mg, 0,60 mmol, 1,37 equiv.) seguido de DIPEA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se diluyó con 200 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 100 ml de H₂O. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con diclorometano/metanol (20:1) para dar 35,2 mg (16 %) de N-([6-[2-(4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-1-il]metil)-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,15 min, *m/z* = 508,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,56 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,62 (s, 4H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,48-3,33 (m, 3H), 3,20-3,01 (m, 4H), 2,59-2,50 (m, 3H), 2,27 (s, 2H), 1,59-1,56 (m, 3H), 1,39-1,30 (m, 3H), 1,01-0,96 (m, 4H), 0,49-0,45 (m, 1H), 0,25-0,23 (m, 1H).

Ejemplo 405. N-([6-[4-(1-Metil-4-piperidil)benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida



Etapa 1. 4-[4-(etoxicarbonil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de de terc-butilo. Una mezcla de 4-bromobenzoato de etilo (1 g, 4,37 mmol, 1,00 equiv.), 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 4,53 mmol, 1,04 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (0,2 g), y carbonato potásico (800 mg, 5,79 mmol, 1,33 equiv.) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno en un tubo cerrado herméticamente de 20 ml a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y después se diluyó con 120 ml de acetato de etilo. El sólido material se retiró por filtración y el filtrado se lavó con 100 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20) para dar 1 g (69 %) de 4-[4-(etoxicarbonil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco. TLC: éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1, R_f = 0,3.

Etapa 2. 4-[4-(etoxicarbonil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de 4-[4-(etoxicarbonil)fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,02 mmol, 1,00 equiv.) y catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (0,5 g) en etanol (50 ml) se agitó en 1 atmósfera de H₂ a ta durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para dar 1,2 g de 4-[4-(etoxicarbonil)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en bruto en forma de un aceite de color gris. TLC: éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1, R_f = 0,4.

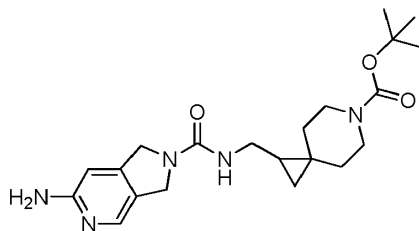
Etapa 3. Clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzoato de etilo. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2 ml) con agitación a ta a etanol (50 ml). Después, a la mezcla de reacción se le añadió 4-[4-(etoxicarbonil)fenil]-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,00 mmol, 1,00 equiv.) y la solución resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 0,8 g (99 %) de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzoato de etilo en forma de un sólido de color blanquecino. LC/MS (Método Q, ESI): TR = 1,03 min, m/z = 233 [M+H]⁺.

Etapa 4. 4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoato de metilo. Una solución de clorhidrato de 4-(piperidin-4-il)benzoato de metilo (800 mg, 3,13 mmol, 1,00 equiv.) y paraformaldehído (180 mg) en etanol (50 ml) y agua (10 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h. Después, se añadieron cianoborohidruro sódico (400 mg) y ácido acético (0,1 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 50 ml de H₂O y se extrajo con 3 x 50 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH (10:1) para dar 700 mg (96 %) de 4-(1-metilpiperidin-4-il)-benzoato de metilo en forma de un aceite incoloro. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,12 min, m/z = 247 [M+H]⁺.

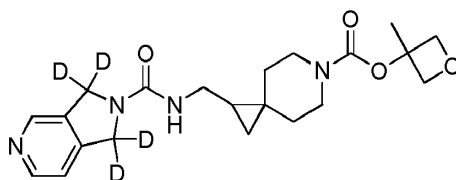
Etapa 5. Ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)(benzoico). A una solución de 4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoato de etilo (700 mg, 2,83 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (30 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (340 mg, 8,50 mmol, 3,00 equiv.) en agua (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60 °C y después se enfrió a ta. El pH de la solución se ajustó a 7 con HCl al 5 % y después se extrajo con 3 x 50 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después se concentraron al vacío para dar 1 g de ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoico en bruto en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método I, ESI): TR = 0,93 min, m/z = 220 [M+H]⁺.

Etapa 6. Una solución de ácido 4-(1-metilpiperidin-4-il)benzoico (131 mg, 0,60 mmol, 2,15 equiv.), EDCI (80 mg, 0,42 mmol, 1,50 equiv.), HOBt (57 mg, 0,42 mmol, 1,52 equiv.) y DIPEA (1 ml) en DMF (6 ml) se agitó a ta durante 10 min. Después, se añadió diclorhidrato de N-[6-Azaespiro[2,5]octan-1-ilmetil]-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida (100 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La solución resultante se diluyó con 30 ml de H₂O y después se extrajo con 3 x 50 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (Columna, Sunfire C18 19 x 150; fase móvil, CH₃CN:NH₃/H₂O (5 ml/10 l), 15 %-70 %, 10 min; Detector, UV 254 nm) para dar 23,7 mg (17 %) de N-[(6-[[4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil]carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-1-il)metil]-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,25 min, m/z = 488,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆ ppm): δ 8,56 (s, 1H), 8,46 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 4H), 6,43 (s, 1H), 4,63 (s, 4H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,51-3,33 (m, 3H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,83 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 5H), 1,54-1,24 (m, 3H), 1,01-0,96 (m, 1H), 0,54-0,49 (m, 1H), 0,24-0,21 (m, 1H).

Ejemplo 406. 2-[[[6-amino-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carbonil]-amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-

carboxilato de terc-butilo

- 5 Una solución de 1-[[[(4-nitrofenoxicarbonil)amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,49 mmol, 1,00 equiv.), 1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-6-amina (80 mg, 0,59 mmol, 1,20 equiv.) y DIPEA (200 mg, 1,55 mmol, 3,14 equiv.) en DCM (50 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (5:1) para dar 0,113 g (57 %) de 1-[[[(6-amino-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]carbonil)amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método K, ESI): TR = 1,65 min, m/z = 402,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 7,94 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,64-4,52 (m, 6H), 3,61 (s, 2H), 3,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 5H), 1,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 9H), 1,14 - 1,09 (m, 1H), 0,95-0,83 (m, 1H), 0,59-0,55 (m, 1H), 0,26-0,24 (m, 1H).
- 10 Ejemplo 409. 2-[[[(1,1,3,3-tetradeuteriopirrolo[3,4-c]piridin-2-carbonil)amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (3-metiloxetan-3-ilo)



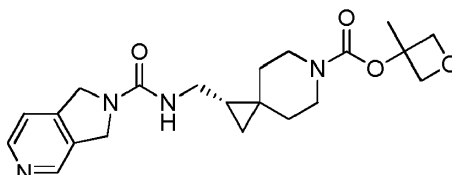
- 20 Etapa 1. 1-[[[(1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato-d₄ de terc-butilo. A una solución de 1-(aminometil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 4,16 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (20 ml) a 0 °C se le añadieron carbonocloridato de 4-nitrofenilo (830 mg, 4,12 mmol, 1,00 equiv.) y trietilamina (0,6 ml, 4,6 mmol, 1,10 equiv.). La solución resultante se agitó a ta durante 2 h. Se añadió una solución de trietilamina (1,5 ml) en DCM (80 ml) seguido de clorhidrato de 2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-d₄ (700 mg, en bruto). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h y después se lavó con 1 x 100 ml de bicarbonato sódico, 1 x 100 ml de agua y 1 x 100 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH (95/5) para dar 500 mg de 1-[[[(1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato-d₄ de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,17 min, m/z = 391,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,47 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,51-3,41 (m, 2H), 3,22-3,02 (m, 4H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,42-1,35 (m, 11H), 1,22-1,08 (m, 1H), 0,99-0,92 (m, 1H), 0,51-0,39 (m, 1H), 0,22-0,17 (m, 1H).
- 25 Etapa 2. N-{6-Azaespiro[2,5]octan-1-ilmetil}-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida-d₄. A una solución de 1-[[[(1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato-d₄ de terc-butilo (500 mg, 1,00 equiv.) en DCM (15 ml) se le añadió gota a gota CF₃COOD (2 ml) a ta. La solución resultante se agitó a ta durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 10 ml de MeOH. El pH de la solución se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 1,5 g de N-{6-azaespiro[2,5]octan-1-ilmetil}-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida-d₄ en bruto en forma de un sólido de color amarillo. LC/MS (Método I, ESI): TR = 0,82 min, m/z = 291,0 [M+H]⁺.
- 30 35 40

- 45 Etapa 3. Una solución de N-{6-azaespiro[2,5]octan-1-ilmetil}-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida-d₄ (500 mg, en bruto), 4-nitrofenil carbonato de 3-metiloxetan-3-ilo (136 mg, 0,54 mmol, 1,2 equiv.) y trietilamina (91 mg, 0,90 mmol, 2,0 equiv.) en DCM (15 ml) se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de DCM y después se lavó con 1 x 50 ml de bicarbonato sódico, 1 x 50 ml de agua y 1 x 50 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó en primer lugar sobre una columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH (95/5). El producto parcialmente purificado (80 mg) se purificó de nuevo por HPLC prep. (1#-Pre-HPLC-005(Waters): Columna, SunFire Prep C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; fase móvil, agua con 10 mmol de NH₄HCO₃ y CH₃CN (CH₃CN al 15,0 % hasta el 34,0 % en 10 min, hasta el 95,0 % en

2 min, descenso al 15,0 % en 2 min); Detector, UV 254/220 nm) para dar 47 mg de 1-[[{(1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il)carbonilamino)-metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato-d₄ de 3-metiloxetan-3-ilo en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,39 min, m/z = 405,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆ ppm): δ 8,57 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,42 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,64-4,58 (m, 2H), 4,42-4,36 (m, 2H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,40-1,36 (m, 2H), 1,20-1,17 (m, 1H), 1,00-0,96 (m, 1H), 0,49-0,47 (m, 1H), 0,24-0,20 (m, 1H).

Ejemplo 419. (2S)-2-[(1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (3-metiloxetan-3-ilo)

10

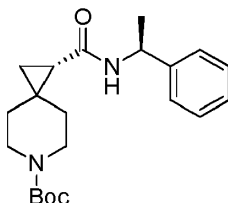


Etapa 1. 4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)piperidin-1-carboxilato de de terc-butilo. Una mezcla de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 g, 1,51 mol, 1,00 equiv.), 2-(dietoxi-fosforil)acetato de etilo (405 g, 1,81 mol, 1,20 equiv.) y carbonato potásico (314 g, 2,26 mol, 1,50 equiv.) en DMF (4,5 l) se agitó durante una noche a 80 °C. La reacción se enfrió a ta y después se inactivó mediante la adición de 5 l de agua/hielo. El precipitado se recogió por filtración y se secó al aire para dar 252 g (62 %) de 4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanco. TLC: acetato de etilo/éter de petróleo = 1:2, F_r = 0,6.

Etapa 2. 1-Etil 6-azaespiro[2,5]octano-1,6-dicarboxilato de 6-terc-butilo. Una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (618 g, 2,81 mol, 3,00 equiv.) y t-BuOK (315 g, 2,81 mol, 3,00 equiv.) en DMSO (5 l) se agitó a ta durante 1 h. Después, se añadió en varias porciones 4-(2-etoxi-2-oxo-etilideno)piperidin-1-carboxilato de de terc-butilo (252 g, 935,63 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y después se inactivó mediante la adición de 10 l de una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla resultante se extrajo con 3 x 3 l de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 1,5 l de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) para dar 147 g de 1-etil 6-azaespiro[2,5]octano-1,6-dicarboxilato de 6-terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo. TLC: acetato de etilo/éter de petróleo = 1:2, F_r = 0,5.

Etapa 3. Ácido 6-[(terc-butoxi)carbonil]-6-azaespiro[2,5]octano-1-carboxílico. A una solución agitada de 1-etil 6-azaespiro[2,5]octano-1,6-dicarboxilato de 6-terc-butilo (147 g, 1,00 equiv.) en etanol (1 l) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de hidróxido sódico (104 g, 2,60 mol, 5,00 equiv.) en agua (200 ml). La solución resultante se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para retirar el exceso de etanol. Se añadió agua (2 l) y la mezcla se lavó con 3 x 500 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se recogió y el pH de la solución se ajustó a 5-6 con HCl 1 M. La mezcla resultante se extrajo con 4 x 600 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 129 g de ácido 6-[(terc-butoxi)carbonil]-6-azaespiro[2,5]octano-1-carboxílico en bruto en forma de un sólido de color blanco. TLC: DCM/MeOH = 5:1, F_r = 0,1.

Etapa 4. (1S)-1-[(1S)-1-Feniletil]carbamol]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada de ácido 6-[(terc-butoxi)carbonil]-6-azaespiro[2,5]octano-1-carboxílico (129 g, 505,27 mmol, 1,00 equiv.), DIPEA (196 g, 1,52 mol, 6,02 equiv.) y (S)-(-)-1-feniletanamina (87 g, 717,94 mmol, 1,10 equiv.) en DMF (2 l) 0 °C se le añadió en varias porciones hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (231 g, 607,89 mmol, 1,20 equiv.). La solución resultante se agitó a ta durante una noche y después se inactivó mediante la adición de 4,5 l de agua/hielo. La mezcla resultante se extrajo con 3 x 2 l de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 800 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de

petróleo (1/4) para dar 83,15 g (46 %) de 1-[[[(1S)-1-feniletil]carbamoil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo en forma de una mezcla de diastereómeros en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método I, ESI): TR₁ = 4,63 min, TR₂ = 4,73 min, *m/z* = 359,1 [M+H]⁺. La mezcla resultante de diastereómeros se separó por cromatografía quiral de fluidos supercríticos (Columna: 3 x 25 cm, 5 µm Chiralpak AD; Fase móvil A: CO₂; Fase móvil B: NH₄OH al 0,1 % en MeOH; condiciones isocráticas: 87:13 A:B; Caudal: 200 g/min; UV: 220 nm; Contrapresión: 100 bar; Temperatura de columna: 40 °C). El primer diastereómero de elución se usó en la siguiente etapa.

10 Etapla 5. (1S)-N-[(1S)-1-Feniletil]-6-azaespiro[2,5]octano-1-carboxamida. Se burbujeó gas hidrogenocloruro en una solución de (1S)-1-[[[(1S)-1-feniletil]-carbamoil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (20 g, 55,79 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (200 ml) a 0 °C durante 30 min. La solución resultante se agitó durante una noche a ta y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 100 ml de H₂O y el pH de la solución se ajustó a 12 con una solución 2 N de hidróxido sódico. La mezcla resultante se extrajo con 3 x 100 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para dar 15 g de (1S)-N-[(1S)-1-feniletil]-6-azaespiro[2,5]octano-1-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,03 min, *m/z* = 259,0 [M+H]⁺.

20 Etapla 6. (1S)-1-[[[(1S)-1-feniletil]amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo. A una solución agitada de (1S)-N-[(1S)-1-feniletil]-6-azaespiro[2,5]octano-1-carboxamida (8 g, 30,96 mmol, 1,00 equiv.) en THF (800 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió gota a gota una solución 1 M de borano en THF (100 ml, 100 mmol, 3,3 equiv.). La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se concentró al vacío y después al residuo se le añadió agua (50 ml). El pH de la solución se ajustó a 1 con HCl al 5 % (5 %). La solución resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y el pH de la solución se ajustó a 12 con una solución al 10 % de hidróxido sódico. La solución se enfrió a 0 °C y después se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (6,7 g, 30,70 mmol, 0,68 equiv.) en 20 ml de THF con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla resultante se extrajo con 2 x 200 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar 2,9 g (19 %) de (1S)-1-[[[(1S)-1-feniletil]amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color pardo claro. TLC: DCM:MeOH = 10:1, F_r = 0,3.

35 Etapla 7. (1S)-1-(aminometil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo. Una mezcla de (1S)-1-[[[(1S)-1-feniletil]amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 2,03 mmol, 1,00 equiv.) y Pd(OH)₂ (100 mg) en MeOH (30 ml) se agitó en 5 atmósferas de H₂ en un reactor a presión de 50 ml durante una noche a ta. El catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 400 mg (82 %) de (1S)-1-(aminometil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo claro. LC/MS (Método F, ESI): TR = 1,25 min, *m/z* = 241,0 [M+H]⁺.

40 Etapla 8. (1S)-1-[[[(1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]carbonil)amino]-metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo. Una solución de (1S)-1-(aminometil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (5 g, 20,80 mmol, 1,00 equiv.), clorofornato de 4-nitrofenilo (4,4 g, 21,83 mmol, 1,05 equiv.) y DIPEA (10 ml) en THF (200 ml) se agitó durante una noche a ta. Después, se añadió diclorhidrato de 1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridina (4,4 g, 22,79 mmol, 9,24 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH (20/1) para dar 2,3 g de (1S)-1-[[[(1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]carbonil)amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo claro. TLC: DCM:MeOH = 10:1, F_r = 0,4.

50 Etapla 9. Clorhidrato de N-[(1S)-6-Azaespiro[2,5]octan-1-ilmetil]-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida. Una solución de (1S)-1-[[[(1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]carbonil)amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (2,3 g, 5,95 mmol, 1,00 equiv.) en una solución saturada de hidrogenocloruro en MeOH (100 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir 1,7 g de clorhidrato de N-[(1S)-6-azaespiro[2,5]octan-1-ilmetil]-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida en bruto en forma de un sólido de color pardo.

55 Etapla 10. 4-Nitrofenil carbonato de 3-metiloxetan-3-ilo. A una solución agitada de oxetan-3-ona (9 g, 124,89 mmol, 1,00 equiv.) en THF (200 ml) mantenida en una atmósfera de nitrógeno a -50 °C se le añadió gota a gota una solución 1,6 M de metil litio en éter (150 ml, 240 mmol, 1,9 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 2 h. Después, se añadió gota a gota una solución de clorofornato de 4-nitrofenilo (26 g, 128,99 mmol, 1,03 equiv.) en THF (100 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h más a ta después de la finalización de la adición. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 200 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con 2 x 200 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/éter

de petróleo (1:5) para dar 4,5 g (14 %) de 4-nitrofenil carbonato de 3-metiloxetan-3-ilo en forma de un sólido de color blanco. TLC: éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1, $F_r = 0,6$.

Etapa 11. Una solución de clorhidrato de N-[(1S)-6-azaespiro[2,5]octan-1-ilmetil]-1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]-piridin-2-carboxamida (1,7 g, 5,27 mmol, 1,00 equiv.), 4-nitrofenil carbonato de 3-metiloxetan-3-ilo (1,7 g, 6,71 mmol, 1,27 equiv.) y DIPEA (2 ml) en etanol (50 ml) se agitó durante una noche a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 150 ml de DCM y después se lavó con 100 ml de H₂O. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice eluida con DCM/MeOH (20/1) para dar 1,43 g (68 %) de (1S)-1-[[[1H,2H,3H-pirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-carbonyl]amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de 3-metiloxetan-3-ilo en forma de un sólido de color blanco. LC/MS (Método I, ESI): TR = 1,24 min, $m/z = 401,1$ [M+H]⁺. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,56 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 6,42 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,63-4,59 (m, 6H), 4,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,12 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,59-1,55 (m, 1H), 1,42-1,39 (m, 2H), 1,37-1,34 (m, 1H), 1,21-1,17 (m, 1H), 1,01-0,96 (m, 1H), 0,54-0,48 (m, 1H), 0,27-0,21 (m, 1H).

15 Se prepararon compuestos de ejemplo adicionales usando métodos análogos a los descritos anteriormente. Se prepararon compuestos de ejemplo particulares usando métodos análogos a los indicados para los números de Ejemplo enumerados a continuación:

Ej.	Método del Ejemplo n.º
22	6
23	6
24	6
25	1
26	339
27	339
28	339
29	339
30	339
31	339
32	339
33	339
34	339
35	339
36	339
37	339
38	339
39	339
40	6
41	383
42	383
43	339
44	339
45	1 y 6
46	6
47	1 y 6
48	1
49	1
50	339
51	339
52	339
53	339
54	339
55	339
56	339
57	339
58	339
59	339
60	339
61	339
62	339

ES 2 620 668 T3

Ej.	Método del Ejemplo n.º
63	339
64	339
65	339
66	339
67	339
68	339
69	339
70	339
71	339
72	339
73	339
74	339
75	339
76	339
77	339
78	339
79	339
80	339
81	339
82	339
83	339
84	339
85	339
86	339
87	339
88	339
89	339
90	339
91	339
92	339
93	339
94	339
95	339
96	339
97	339
98	339
99	339
100	339
101	339
102	339
103	339
104	339
105	339
106	339
107	339
108	339
109	339
110	339
111	339
112	339
113	339
114	339
115	339
116	339
117	339
118	339
119	339
120	339

ES 2 620 668 T3

Ej.	Método del Ejemplo n.º
121	339
122	339
123	339
124	339
125	339
126	339
127	339
128	339
129	339
130	339
131	339
132	339
133	339
134	339
135	339
136	339
137	339
138	339
139	339
140	339
141	339
142	339
143	339
144	339
145	339
146	339
147	339
148	6
149	6
151	1
152	339
153	339
154	339
155	339
156	339
157	159
158	159
160	159
161	159
162	159
163	159
164	159
165	159
166	159
167	159
168	159
169	159
170	159
171	159
172	159
173	159
175	150
176	1 y 6
177	1 y 6
178	1 y 6
179	339
180	339
181	339

ES 2 620 668 T3

Ej.	Método del Ejemplo n.º
182	159
183	159
184	159
185	159
186	159
187	159
188	1 y 6
189	1 y 6
190	1 y 6
191	6
192	6
193	1
194	1
195	150
196	6
197	6
198	6
199	6
200	1
201	1 y 6
202	1 y 6
203	6
204	419
205	419
206	6
207	1 y 6
208	6
209	6
210	6
211	6
212	1
213	6
214	6
215	419
216	6
218	1
219	150
220	150
221	150
222	339
223	339
228	1
229	6
230	1 y 6
231	339
232	339
233	339
234	339
235	339
236	339
237	339
238	339
239	339
240	339
241	339
242	339
243	339
244	339

ES 2 620 668 T3

Ej.	Método del Ejemplo n.º
245	339
246	339
247	339
248	339
249	339
250	339
251	339
252	339
253	339
254	339
255	339
256	339
257	339
258	339
259	339
260	339
261	339
262	339
263	339
264	339
265	339
266	339
267	339
268	339
269	339
270	339
271	339
272	339
273	339
275	6
276	174
277	6
278	6
279	1 y 6
280	339
281	339
282	339
283	339
284	339
285	6
286	6
287	6
288	6
289	6
290	6
291	6
292	1 y 6
293	6
294	339
295	339
296	339
297	339
298	339
299	339
300	339
301	339
302	339
303	339

ES 2 620 668 T3

Ej.	Método del Ejemplo n.º
304	339
305	339
306	339
307	339
308	339
309	339
310	339
311	339
312	339
313	339
314	339
315	339
316	339
317	339
318	339
319	339
320	339
321	339
322	339
323	339
324	339
325	339
326	339
327	339
328	339
329	339
330	339
331	339
332	339
333	339
334	339
335	339
336	339
337	339
338	339
340	339
341	339
343	6
344	6
345	6
346	1 y 6
347	1 y 6
348	6
350	1
351	1
352	1 y 6
353	1 y 6
354	1 y 6
355	1 y 6
356	6
357	1 y 6
358	6
359	6
360	1 y 6
361	1
362	339
363	339
364	6

Ej.	Método del Ejemplo n.º
365	1 y 6
366	1 y 6
367	409
368	6
369	6
370	6
371	6
372	6
373	6
375	1
376	1 y 6
377	6
378	6
379	6
381	6
382	1
384	339
385	339
387	6
388	1
389	6
392	1
393	1 y 6
395	1
396	1 y 6
397	6
398	1 y 6
399	6
400	174
401	6
402	6
404	1 y 6
407	1 y 6
408	409
410	409
411	6
413	419
414	419
415	1 y 6
416	1 y 6
417	1 y 6
418	1 y 6

Se prepararon ejemplos adicionales usando métodos análogos a los descritos anteriormente.

Caracterización analítica:

5

Cada uno de los compuestos ilustrados específicamente descritos en el presente documento se preparó usando los métodos análogos a los descritos anteriormente, y se analizaron por LC/MS. Los datos para cada compuesto, junto con el método LC/MS usado para generar los datos, se proporcionan en la Tabla 1 (ND = no disponible).

10

Tabla 1. Datos de LC/MS para los Compuestos de Ejemplo.

Ej.	Tiempo de retención (min)	m/z	Método
2	1,63	402,0	E
3	3,43	386,1	B
4	1,60	386,0	E
5	3,60	385,1	B
7	3,44	403,0	C
8	3,19	385,2	L

ES 2 620 668 T3

Ej.	Tiempo de retención (min)	m/z	Método
9	1,40	395,0	H
10	1,16	397,0	H
11	1,43	398,2	C
12	1,24	355,0	H
13	2,45	425,2	C
14	1,21	377,0	C
15	4,25	386,0	L
16	2,39	327,3	J
17	1,27	363,0	A
18	2,23	285,1	M
19	2,41	286,1	M
20	1,71	341,2	C
21	2,62	399,0	A
22	3,59	385,1	B
23	2,63	386,1	I
24	1,37	383,2	C
25	1,07	387,3	O
26	2,59	394,2	T
27	3,60	410,2	T
28	3,80	482,2	T
29	4,19	384,3	T
30	2,83	426,3	T
31	4,06	429,2	T
32	3,79	368,2	T
33	2,99	397,2	T
34	3,66	409,2	T
35	3,18	411,3	T
36	3,66	412,3	T
37	3,61	398,2	T
38	3,93	400,2	T
39	3,02	405,2	T
40	1,04	482,3	Q
41	4,46	385,2	T
42	4,45	385,3	T
43	4,50	386,2	T
44	4,49	386,2	T
45	1,35	385	I
46	1,95	369	B
47	1,31	405	I
48	4,36	387,3	T
49	4,35	387,3	T
50	3,48	406,2	T
51	3,57	413,3	T
52	3,94	412,3	T
53	3,15	411,3	T
54	3,85	413,2	T
55	3,48	413,2	T
56	3,39	411,2	T
57	3,45	411,2	T
58	3,91	390,2	T
59	3,54	384,2	T
60	3,63	398,2	T
61	3,58	384,2	T
62	3,18	371,2	T
63	3,64	436,3	T
64	3,34	426,3	T
65	3,04	427,3	T
66	3,41	432,2	T

ES 2 620 668 T3

Ej.	Tiempo de retención (min)	m/z	Método
67	3,53	422,3	T
68	3,44	425,3	T
69	3,87	468,2	T
70	3,60	457,2	T
71	3,79	475,2	T
72	3,70	447,2	T
73	3,79	475,2	T
74	3,65	475,2	T
75	2,95	427,3	T
76	3,54	461,2	T
77	3,88	459,2	T
78	3,36	440,3	T
79	3,36	440,3	T
80	3,46	446,2	T
81	3,81	472,2	T
82	3,52	439,3	T
83	3,81	472,2	T
84	3,79	483,2	T
85	3,87	523,2	T
86	3,29	502,3	T
87	3,41	502,3	T
88	3,54	502,3	T
89	2,91	440,3	T
90	3,70	439,3	T
91	2,79	426,3	T
92	3,81	468,2	T
93	3,85	468,2	T
94	3,52	448,2	T
95	2,91	454,3	T
96	3,84	486,3	T
97	3,12	391,2	T
98	3,56	391,2	T
99	3,49	381,2	T
100	3,19	381,2	T
101	2,97	380,2	T
102	3,41	392,2	T
103	3,21	391,2	T
104	3,44	380,2	T
105	2,98	394,2	T
106	3,43	394,2	T
107	3,43	394,2	T
108	3,62	394,2	T
109	3,59	394,2	T
110	3,33	392,2	T
111	3,39	392,2	T
112	3,46	392,2	T
113	3,32	392,2	T
114	3,49	394,2	T
115	3,58	408,2	T
116	3,76	408,2	T
117	3,72	395,2	T
118	4,09	396,2	T
119	3,12	405,2	T
120	3,10	405,2	T
121	3,15	405,2	T
122	3,65	406,2	T
123	3,85	420,2	T
124	3,74	422,2	T

ES 2 620 668 T3

Ej.	Tiempo de retención (min)	m/z	Método
125	3,72	409,2	T
126	3,65	408,2	T
127	3,77	416,2	T
128	3,70	409,2	T
129	3,37	476,3	T
130	3,73	354,2	T
131	4,30	462,2	T
132	3,75	461,2	T
133	3,51	448,2	T
134	3,42	448,2	T
135	3,70	448,2	T
136	3,91	423,2	T
137	3,88	422,2	T
138	3,73	422,2	T
139	3,65	395,2	T
140	3,80	436,3	T
141	3,37	380,2	T
142	3,82	489,3	T
143	2,95	413,3	T
144	3,73	439,3	T
145	3,37	411,2	T
146	3,27	461,3	T
147	3,74	489,3	T
148	1,29	453	I
149	1,74	425	I
150	1,88	397,1	K
151	0,97	373,2	S
152	4,10	429,2	T
153	3,44	372,2	T
154	4,64	536,2	T
155	3,38	413,3	T
156	2,97	405,1	T
157	4,07	430,2	T
158	4,24	433,3	T
159	4,20	419,2	T
160	4,03	419,2	T
161	4,08	437,2	T
162	4,24	433,3	T
163	4,09	437,2	T
164	4,13	449,2	T
165	4,05	449,2	T
166	4,09	437,2	T
167	4,03	449,2	T
168	4,51	489,2	T
169	4,71	463,3	T
170	4,31	453,2	T
171	4,25	453,2	T
172	3,47	357,2	T
173	4,53	489,2	T
174	1,66	412	I
175	2,58	399	B
176	1,67	406,1	B
177	2,32	406,2	K
178	2,1	429,9	C
179	3,71	457,2	T
180	3,13	408,2	T
181	3,48	422,2	T
182	3,83	385,3	T

ES 2 620 668 T3

Ej.	Tiempo de retención (min)	m/z	Método
183	3,59	371,2	T
184	4,35	425,3	T
185	3,63	371,2	T
186	4,12	411,3	T
187	3,98	405,2	T
188	1,09	454,1	C
189	1,9	371,1	B
190	1,61	406,1	B
191	1,52	340,1	K
192	1,21	359,2	F
193	1,55	399,2	G
194	1,57	344,1	G
195	1,39	398,1	K
196	2,05	411,3	F
197	1,6	425	C
198	0,87	414,2	F
199	1,43	418,9	C
200	1,49	401,2	I
201	1,33	441,3	F
202	3,49	473,1	B
203	1,31	384,2	I
204	3,10	396,6	T
205	4,13	430,2	T
206	1,33	428	I
207	1,88	430	I
208	1,92	406,2	F
209	1,04	441,9	C
210	1,29	420	I
211	1,98	440,9	C
212	2,04	386,3	F
213	4,11	383,3	T
214	4,12	383,3	T
215	3,83	402,2	T
216	1,32	428	I
218	2,12	439,2	C
219	1,27	413,2	L
220	1,06	423,3	F
221	1,21	395,2	R
222	3,74	450,3	T
223	4,12	502,3	T
228	1,41	399,2	Q
229	3,24	428,2	B
230	2,24	441	I
231	3,42	405,2	T
232	3,10	405,2	T
233	2,98	405,2	T
234	3,35	405,2	T
235	3,42	405,2	T
236	3,18	430,2	T
237	3,75	430,2	T
238	3,43	431,2	T
239	3,32	430,2	T
240	3,59	430,2	T
241	2,93	430,2	T
242	3,78	415,2	T
243	3,76	415,2	T
244	3,90	502,2	T
245	3,12	489,3	T

ES 2 620 668 T3

Ej.	Tiempo de retención (min)	m/z	Método
246	3,24	484,3	T
247	4,36	474,2	T
248	3,26	473,3	T
249	3,56	471,2	T
250	3,59	471,2	T
251	3,52	471,3	T
252	3,21	470,3	T
253	3,09	456,2	T
254	3,47	458,2	T
255	3,14	458,2	T
256	3,96	459,2	T
257	3,96	459,2	T
258	3,64	461,2	T
259	3,41	469,2	T
260	3,36	470,2	T
261	3,61	442,2	T
262	3,21	442,2	T
263	3,07	444,2	T
264	3,55	447,2	T
265	3,00	448,1	T
266	3,94	432,2	T
267	3,28	442,2	T
268	3,00	442,2	T
269	3,88	442,2	T
270	3,50	442,2	T
271	3,36	442,2	T
272	3,44	381,2	T
273	3,85	370,2	T
274	1,49	376,2	Q
275	1,7	439	A
276	1,28	413,2	R
277	1,34	404,2	J
278	2,56	404,1	B
279	1,62	409,2	B
280	3,89	472,2	T
281	3,09	419,2	T
282	3,36	384,2	T
283	3,43	400,2	T
284	3,39	386,2	T
285	1,71	404,1	B
286	0,92	407,1	R
287	1,42	407,2	R
288	1,02	426,1	R
289	1,78	421,2	R
290	1,15	427,3	C
291	0,9	404,2	R
292	1,6	409,1	B
293	0,98	421,2	R
294	3,91	464,3	T
295	4,04	498,3	T
296	4,15	450,3	T
297	3,58	408,2	T
298	3,94	450,3	T
299	3,59	408,2	T
300	3,43	422,2	T
301	3,43	422,2	T
302	3,77	430,2	T
303	3,22	491,3	T

ES 2 620 668 T3

Ej.	Tiempo de retención (min)	m/z	Método
304	3,35	491,3	T
305	3,82	475,2	T
306	4,03	521,3	T
307	3,04	463,2	T
308	3,88	450,3	T
309	3,14	444,2	T
310	3,83	444,2	T
311	3,19	444,2	T
312	3,88	448,2	T
313	3,34	431,2	T
314	3,47	436,3	T
315	3,39	444,2	T
316	3,62	430,2	T
317	3,00	430,2	T
318	4,53	423,2	T
319	4,13	436,3	T
320	3,19	431,2	T
321	3,42	431,2	T
322	3,92	436,3	T
323	3,76	422,2	T
324	3,49	422,2	T
325	3,67	422,2	T
326	3,73	422,2	T
327	3,94	421,2	T
328	4,41	421,1	T
329	3,15	408,2	T
330	3,29	408,2	T
331	3,39	395,2	T
332	3,41	420,2	T
333	3,65	420,2	T
334	3,57	409,2	T
335	3,35	408,2	T
336	3,23	381,2	T
337	3,39	381,2	T
338	2,63	380,2	T
339	1,12	488,3	F
340	3,12	431,2	T
341	3,49	305,2	T
343	0,99	501,3	C
344	1,4	501,3	C
345	1,02	446,3	C
346	1,42	503,4	F
347	2,51	409,2	B
348	1,37	381	I
350	2,11	401,2	F
351	1,16	403,3	F
352	0,94	406,3	F
353	1,87	421,3	F
354	1,11	462,3	F
355	1,14	410,2	F
356	1,37	440,4	C
357	1,99	430,3	F
358	1,24	466	c
359	0,76	412,2	O
360	2,85	401,2	B
361	2,38	400,2	O
362	2,02	489,4	F
363	1,03	487,3	F

ES 2 620 668 T3

Ej.	Tiempo de retención (min)	m/z	Método
364	2,24	381,2	F
365	1,06	423,3	F
366	1,06	423,3	F
367	2	391,2	K
368	1,29	419	I
369	1,35	460,2	O
370	0,74	408,3	S
371	1,76	423,2	O
372	1,2	517,4	F
373	1,75	382,2	O
375	1,23	415,3	F
376	1,78	403,3	F
377	2,03	383,3	O
378	1,78	420,1	K
379	1,64	419	I
381	2,43	421,2	K
382	0,9	411,2	O
383	1,48	386,0	S
384	4,65	409,2	U
385	4,76	409,2	U
387	1,3	415,2	K
388	2,68	502,4	C
389	1,24	405,3	C
392	1,42	414,2	F
393	1,68	417,3	F
394	1,01	421,1	C
395	1,09	400,2	F
396	1,3	449,3	F
397	1,85	399,3	F
398	1,44	460,2	O
399	1,19	428	F
400	1,76	411	I
401	1,41	401	I
402	1,71	386,3	P
403	1,15	508	I
404	1,16	426	I
405	1,25	488	I
406	1,65	402,2	K
407	1,6	407	I
408	1,27	375	I
409	1,39	405	I
410	1,15	414	I
411	2,19	390	I
413	1,26	371,2	I
414	1,3	371,2	I
415	1,25	396,2	F
416	1,58	372,2	F
417	1,33	400,1	I
418	1,43	391,1	I
419	1,24	401,1	I

Se entiende que el experto en la técnica será capaz de preparar los compuestos de la presente invención usando métodos conocidos en la técnica junto con el método general de síntesis descrito en el presente documento.

5 Ensayo 1: Ensayo de inhibición bioquímica

Purificación de la proteína NAMPT. Se produjo NAMPT recombinante marcada con His en células *E.coli*, se purificó sobre una columna de Ni y se purificó adicionalmente sobre una columna de exclusión por tamaño de XTAL Biostructures.

La reacción enzimática de NAMPT. Las reacciones enzimáticas de NAMPT se realizaron en el Tampón A (Hepes 50 mM pH 7,5, NaCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM y THP 1 mM) en placas de 96 pocillos con fondo en V. Las valoraciones del compuesto se realizaron en una placa de dilución separada diluyendo en serie los compuestos en DMSO para preparar una solución madre 100x. Se añadió el tampón A (89 µl) que contenía 33 nM de proteína NAMPT a 1 µl de la placa del compuesto 100x que contenía los controles (por ejemplo, DMSO o blanco). El compuesto y la mezcla enzimática se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente, después se añadieron 10 µl de sustrato 10x y cofactores en el Tampón A al pocillo de ensayo para obtener una concentración final de NAM 1 µM, 5-fosfo-D-ribosa 1-difosfato (PRPP) 100 µM y adenosin 5'-trifosfato (ATP) 2,5 mM. La reacción se dejó avanzar durante 30 min a temperatura ambiente, después se interrumpió con la adición de 11 µl de una solución de ácido fórmico y L-Cistationina para hacer una concentración final de ácido fórmico al 1 % y L-Cistationina 10 µM. Se determinaron el fondo y la intensidad de señal mediante la adición (o no adición) de una dilución seriada de NMN a una mezcla de enzima preinactivada y cofactores.

15 Cuantificación de NMN. Se usó un ensayo basado en espectrometría de masas para medir el producto de reacción de NAMPT, β-nicotinamida mononucleótido (NMN), y el control interno (L-Cistationina). Se detectaron NMN y L-Cistationina usando los servicios de Biocius Lifesciences con el sistema RapidFire. En resumen, el NMN y L-Cistationina se unieron a un cartucho de carbono grafitico en ácido fórmico al 0,1 %, se eluyeron en tampón acetonitrilo al 30 %, y se inyectaron en un espectrómetro de masas Sciex 4000. Los componentes de la muestra se ionizaron con ionización por electronebulización y se detectaron los iones positivos. Las masas Q1 (ión de partida) y Q3 (ión de fragmento) de NMN fueron 334,2 y 123,2, respectivamente. Q1 y Q3 para L-Cistationina fueron 223,1 y 134,1, respectivamente. Los fragmentos se cuantificaron, y se analizaron mediante el siguiente método.

25 Determinación de los valores de CI₅₀. En primer lugar, la señal de NMN se normalizó con respecto a la señal de L-Cistationina dividiendo la señal de NMN por la señal de L-Cistationina para cada pocillo. Se promedió la señal de los pocillos de fondo y se restó de las placas de ensayo. Las células tratadas con el compuesto se ensayaron entonces para determinar la inhibición porcentual usando esta fórmula:

$$\% \text{ de Inh.} = 100 - 100 \times x/y$$

30 en la que x representa la señal media de los pocillos tratados con el compuesto e y representa la señal media de los pocillos tratados con DMSO.

Después, los valores de CI₅₀ se determinaron usando la siguiente fórmula:

$$35 \quad CI_{50} = 10^{(\text{LOG}_{10}(X) + (((50 - \% \text{ de Inh. a la Concentración del Comp. 1}) / (XX - YY)) \times (\text{LOG}_{10}(X) - \text{LOG}_{10}(Y))))}$$

en la que X representa la concentración del compuesto 1, Y representa la concentración del compuesto 2, XX representa el % de inhibición a la concentración del compuesto 1 (X), e YY representa el % de inhibición a la concentración del compuesto 2 (Y).

Los compuestos de esta invención tienen valores de CI₅₀ que son preferiblemente inferiores a 1 µM, más preferiblemente inferiores a 0,1 µM, y mucho más preferiblemente inferiores a 0,01 µM. Los resultados para los compuestos ensayados en este ensayo se proporcionan en la Tabla 2 que se indica a continuación.

45 Ensayo 2: Ensayo de proliferación celular *in vitro*

Método de ensayo. Se sembraron células A2780 en placas de 96 pocillos a 1 x 10³ células/pocillo en 180 µl de medio de cultivo (FBS al 10 %, Pen/Estrep. Anfotericina B al 1 %, RPMI-1640) con y sin la adición de NMN o nicotinamida (NAM). Después de incubación durante una noche a 37 °C y CO₂ al 5 %, las valoraciones del compuesto se realizaron en una placa de dilución separada diluyendo en serie los compuestos en DMSO para hacer una solución madre 1000X. Después, los compuestos se diluyeron adicionalmente hasta una concentración final 10X en medio de cultivo, después de lo cual se añadieron 20 µl de cada dilución a las células en placas con controles (por ejemplo, DMSO y blanco) para hacer un volumen final de 200 µl. La concentración final de DMSO en cada pocillo fue del 0,1 %. Después, las placas se incubaron durante 72 horas a 37 °C en una incubadora con CO₂ al 5 %. Después, el número de células viables se evaluó usando ensayo de sulforodamina B (SRB). Las células se fijaron a 4 °C durante 1 hora con la adición de 50 µl de ácido tricloroacético al 30 % (TCA) para hacer una concentración final de TCA al 6 %. Las placas se lavaron cuatro veces con H₂O y se dejaron secar durante al menos 1 hora, después de lo cual se añadieron 100 µl de una solución de SRB al 4 % en ácido acético al 1 % a cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 30 min. Después, las placas se lavaron tres veces con ácido acético al 1 %, se secaron y se trataron con 100 µl de una solución de Tris-Base 10 mM. Después, las placas se leyeron en un lector de microplacas a una absorbancia de 570 nm. El fondo se generó en una placa separada únicamente con

medio.

Determinación de los valores de CI₅₀. En primer lugar, se promediaron las señales de la placa de fondo, después el fondo se restó de las placas de ensayo. Después, las células tratadas con el compuesto se ensayaron para determinar el % de inhibición usando la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de Inh.} = 100 - 100 \times x/y$$

en la que x representa la señal media de las células tratadas con el compuesto e y representa la señal media de las células tratadas con DMSO.

Después, los valores de CI₅₀ se determinaron usando la siguiente fórmula:

$$CI_{50} = 10^{(LOG_{10}(X) + (((50 - \% \text{ de Inh. a la Concentración del Comp. 1}) / (XX - YY)) \times (LOG_{10}(X) - LOG_{10}(Y))))}$$

en la que X representa la concentración del compuesto 1, Y representa la concentración del compuesto 2, XX representa el % de inhibición a la concentración del compuesto 1 (X), e YY representa el % de inhibición a la concentración del compuesto 2 (Y).

Especificidad de la toxicidad. La inhibición de NAMPT se puede invertir mediante la adición de NAM o NMN. La especificidad de los compuestos se determinó a través de un ensayo de viabilidad celular en presencia del compuesto y NAM o NMN. Los porcentajes de inhibición se determinaron usando el método que se ha proporcionado anteriormente.

Los compuestos de esta invención tienen valores de CI₅₀ que son preferiblemente inferiores a 1 μM, más preferiblemente inferiores a 0,1 μM, y mucho más preferiblemente inferiores a 0,01 μM. Los compuestos mucho más preferibles de esta invención son compuestos que tienen valores de CI₅₀ en el ensayo enzimático y el ensayo de proliferación celular que son ambos inferiores a 1 μM, más preferiblemente ambos valores son inferiores a 0,1 μM, y mucho más preferiblemente, ambos valores son inferiores a 0,01 μM. Los resultados para los compuestos ensayados en este ensayo se proporcionan en la Tabla 2 (NE = no ensayado).

Tabla 2. Resultados bioquímicos y del ensayo de proliferación celular.

Ej.	Bioquímica (CI ₅₀) [uM]	Proliferación celular (CI ₅₀) [uM]
1	0,00432	0,000775
2	0,00719	0,202
3	0,00896	0,0697
4	0,00953	0,0489
5	0,0183	0,119
6	0,0454	0,00533
7	0,0648	0,0962
8	0,0735	0,208
9	0,108	0,221
10	0,208	0,791
11	0,255	2,000
12	0,398	2,000
13	0,423	2,000
14	0,988	2,000
15	2,000	NE
16	2,000	2,000
17	2,000	2,000
18	NE	NE
19	NE	NE
20	0,39832	2,000
21	0,175	2,000
22	0,0175	0,119
23	0,0100	0,0325
24	0,0511	0,00829
25	0,0068	0,0013
26	0,304	2,0
27	0,0504	0,842
28	0,0642	0,616

ES 2 620 668 T3

Ej.	Bioquímica (CI ₅₀) [uM]	Proliferación celular (CI ₅₀) [uM]
29	0,0111	0,00303
30	0,416	0,614
31	0,0373	0,0121
32	0,153	2,0
33	1,12	2,0
34	0,0542	0,379
35	0,563	2,0
36	0,0893	0,185
37	0,155	0,643
38	0,040	0,0188
39	0,047	0,232
40	0,13	0,0243
41	0,0143	0,0861
42	0,143	2,0
43	0,279	2,0
44	0,0199	0,0289
45	0,00623	0,00158
46	0,12	0,402
47	0,00459	0,0126
48	0,00996	0,000995
49	0,0479	0,0335
50	0,309	2,0
51	0,173	0,367
52	0,135	0,674
53	0,42	0,846
54	2,0	2,0
55	1,06	2,0
56	0,575	2,0
57	0,223	1,6
58	0,422	2,0
59	0,782	2,0
60	0,309	1,53
61	0,768	2,0
62	0,395	2,0
63	0,177	1,39
64	0,398	2,0
65	0,526	0,931
66	1,04	2,0
67	0,21	0,193
68	0,812	0,414
69	0,386	0,194
70	0,0681	0,492
71	0,0641	0,0137
72	0,0338	0,0481
73	0,0574	0,0258
74	0,231	0,169
75	0,109	0,0809
76	0,214	0,228
77	0,169	1,15
78	0,296	2,0
79	0,755	2,0
80	0,244	1,34
81	0,626	2,0
82	0,398	0,71
83	0,211	1,08
84	0,0767	0,185
85	0,0388	0,0142
86	0,030	0,00453

ES 2 620 668 T3

Ej.	Bioquímica (CI ₅₀) [uM]	Proliferación celular (CI ₅₀) [uM]
87	0,802	2,0
88	0,022	0,00977
89	0,228	0,116
90	0,149	0,183
91	0,474	2,0
92	0,189	0,152
93	0,475	0,878
94	0,0706	0,437
95	0,426	2,0
96	0,153	0,711
97	0,421	2,0
98	0,504	2,0
99	0,826	2,0
100	0,462	2,0
101	0,625	2,0
102	1,21	2,0
103	0,44	2,0
104	2,92	2,0
105	0,246	0,755
106	0,396	0,743
107	0,372	2,0
108	0,216	0,449
109	0,0993	0,299
110	0,861	2,0
111	0,579	2,0
112	0,417	2,0
113	0,877	2,0
114	0,325	2,0
115	0,0499	0,0376
116	0,365	0,37
117	0,422	0,752
118	0,449	1,07
119	0,188	0,446
120	0,207	0,0928
121	0,308	1,09
122	0,0974	2,0
123	0,0661	0,083
124	0,151	0,124
125	0,0955	0,221
126	0,273	0,833
127	0,269	2,0
128	0,0914	0,0292
129	0,10	0,0373
130	2,0	2,0
131	0,356	0,326
132	0,0432	0,0072
133	0,194	0,696
134	0,0477	0,514
135	0,0509	0,0364
136	0,104	0,169
137	0,252	0,116
138	0,0941	2,0
139	0,163	2,0
140	0,78	2,0
141	0,222	2,0
142	0,116	0,0971
143	1,22	2,0
144	0,116	0,375

ES 2 620 668 T3

Ej.	Bioquímica (CI ₅₀) [uM]	Proliferación celular (CI ₅₀) [uM]
145	0,494	2,0
146	0,0801	0,0745
147	0,0553	0,0744
148	0,288	0,102
149	0,768	0,496
150	0,31	0,265
151	0,0148	0,00423
152	0,0601	0,262
153	0,686	2,0
154	0,208	2,61
155	0,261	2,0
156	NE	NE
157	0,0752	2,0
158	0,41	2,0
159	0,0332	0,274
160	0,951	2,0
161	0,123	2,0
162	0,441	2,0
163	0,559	2,0
164	0,118	1,54
165	0,309	2,0
166	0,406	2,0
167	0,314	2,0
168	0,113	2,0
169	0,0558	0,0278
170	0,161	2,0
171	0,0604	2,0
172	0,422	2,0
173	0,146	2,0
174	0,238	0,197
175	0,0467	0,0111
176	0,0376	0,0341
177	0,0363	0,0344
178	0,0257	0,0323
179	0,034	0,0254
180	2,0	2,46
181	0,0173	0,00331
182	0,255	2,0
183	0,314	2,0
184	0,422	2,0
185	0,502	2,0
186	0,0972	0,732
187	0,0446	2,46
188	0,0301	0,0453
189	0,0128	0,00438
190	0,0312	0,0507
191	0,156	1,04
192	0,0239	0,0294
193	0,212	2,0
194	0,668	2,0
195	0,0785	0,218
196	0,0144	0,00367
197	0,0111	0,00961
198	0,131	0,0618
199	0,0144	0,184
200	0,00456	0,0247
201	0,0173	0,0279
202	0,012	0,0282

ES 2 620 668 T3

Ej.	Bioquímica (CI ₅₀) [uM]	Proliferación celular (CI ₅₀) [uM]
203	0,544	2,0
204	0,00636	0,00336
205	0,108	0,13
206	0,263	2,0
207	0,0491	0,136
208	0,0347	0,0261
209	0,0803	0,203
210	0,0588	0,316
211	0,0278	0,131
212	0,0528	0,0207
213	0,0318	0,00578
214	0,936	2,0
215	0,0751	0,0658
216	0,179	1,34
218	0,00997	0,00159
219	0,0151	0,00531
220	0,0034	0,00622
221	0,0178	0,0254
222	0,0504	0,0117
223	0,027	0,00192
228	0,0222	0,00474
229	0,0548	0,0184
230	0,0185	0,0299
231	0,201	0,516
232	0,0983	0,207
233	0,0458	0,288
234	0,161	0,164
235	0,288	1,56
236	0,0339	0,0473
237	0,0501	0,166
238	0,0317	0,91
239	0,0329	0,0297
240	0,0263	0,0187
241	0,0273	0,0702
242	0,134	0,713
243	0,0736	0,434
244	0,0264	0,0261
245	0,0525	0,0126
246	0,0211	0,0138
247	0,205	2,0
248	0,0221	0,00439
249	0,254	0,935
250	0,549	2,0
251	0,0776	0,215
252	0,0695	0,344
253	0,0417	0,0554
254	0,0191	0,013
255	0,0499	0,179
256	0,147	0,596
257	0,313	2,0
258	0,0314	0,0203
259	0,161	1,2
260	0,916	2,0
261	0,0245	0,0158
262	0,0695	0,0795
263	0,0265	0,0254
264	0,0683	0,245
265	2,23	2,0

ES 2 620 668 T3

Ej.	Bioquímica (CI ₅₀) [uM]	Proliferación celular (CI ₅₀) [uM]
266	0,127	1,47
267	0,321	2,0
268	0,0691	0,0719
269	0,0277	0,016
270	0,0192	0,0192
271	0,0964	0,139
272	0,335	2,0
273	0,0178	0,207
274	0,384	2,0
275	0,121	0,0177
276	0,0391	0,0132
277	0,445	0,755
278	0,479	2,0
279	0,0934	0,00745
280	0,0152	0,00683
281	0,056	0,0185
282	2,0	2,0
283	0,362	0,362
284	0,106	0,105
285	2,0	2,0
286	0,027	0,027
287	0,0245	0,0245
288	0,0606	0,0606
289	0,00999	0,00999
290	0,00454	0,00454
291	0,722	0,722
292	0,693	0,693
293	0,0593	0,0593
294	0,0486	0,0121
295	0,0145	0,000944
296	0,0871	0,0108
297	0,0925	0,278
298	0,213	0,103
299	0,165	0,249
300	1,13	0,335
301	0,0425	0,00421
302	0,0648	0,0903
303	0,478	2,0
304	0,0313	0,0329
305	0,0979	0,0612
306	0,0678	0,0388
307	0,0858	0,0267
308	0,116	2,0
309	0,0822	0,0247
310	0,119	0,0308
311	0,0158	0,0121
312	0,368	0,00961
313	0,0363	0,0159
314	0,0459	0,00676
315	0,0572	0,104
316	0,744	2,0
317	0,0443	0,0152
318	0,436	2,0
319	0,0776	0,055
320	0,13	0,549
321	0,523	2,0
322	0,0282	0,0151
323	0,613	2,0

ES 2 620 668 T3

Ej.	Bioquímica (CI ₅₀) [uM]	Proliferación celular (CI ₅₀) [uM]
324	0,137	0,109
325	0,0698	0,0247
326	0,0339	0,0109
327	0,159	0,0776
328	0,040	0,0834
329	0,050	0,0551
330	0,0806	0,159
331	0,0243	0,00704
332	0,0169	0,0338
333	0,297	0,00681
334	0,0599	0,0565
335	0,32	0,59
336	0,0378	0,0635
337	0,0275	0,0231
338	0,169	2,0
339	0,0138	0,0019
340	0,0663	0,429
341	0,162	0,717
343	0,0541	0,0425
344	0,0973	0,072
345	0,14	0,0808
346	0,0103	0,00601
347	0,0113	0,00393
348	0,102	0,0426
350	0,0273	0,00396
351	0,0288	0,00356
352	0,0267	0,00651
353	0,0238	0,00755
354	0,0288	0,00707
355	0,00441	0,00132
356	0,0060	0,00762
357	0,0236	0,0106
358	0,0202	0,00919
359	0,0208	0,0217
360	0,0957	0,0509
361	0,0357	0,0561
362	0,00969	0,0019
363	0,0505	0,0114
364	0,365	0,11
365	0,0845	0,0463
366	0,00993	0,00295
367	0,0183	0,00211
368	0,17	0,991
369	0,167	0,0933
370	0,169	0,115
371	0,0286	0,0302
372	0,0227	0,0275
373	0,0152	0,00703
375	0,00888	0,00111
376	0,0675	0,0161
377	0,0149	0,00159
378	0,241	2,0
379	1,47	2,0
381	0,0233	0,0554
382	0,0229	0,0248
383	0,0158	2,0
384	0,928	0,436
385	0,0824	0,0171

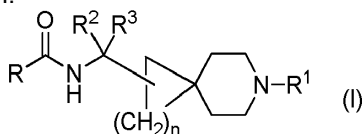
ES 2 620 668 T3

Ej.	Bioquímica (CI ₅₀) [uM]	Proliferación celular (CI ₅₀) [uM]
387	0,724	0,535
388	0,034	0,00126
389	0,0216	0,000575
392	0,699	2,0
393	0,0495	0,0185
394	0,0205	0,0145
395	0,193	0,0243
396	0,028	0,0175
397	0,412	0,888
398	0,0125	0,000722
399	0,00331	0,000381
400	0,136	0,222
401	0,29	2,0
402	0,557	2,0
403	0,011	0,0029
404	0,0136	0,00375
405	0,00637	0,00534
406	0,29	2
407	0,0131	0,0726
408	0,00376	0,00101
409	0,0119	0,00103
410	0,0121	0,00393
411	0,121	2,0
413	0,0053	0,00292
414	0,34	0,0535
415	0,0128	0,0142
416	0,082	0,461
417	0,0506	0,83
418	0,0056	0,00352
419	0,00149	0,000489

Aunque la presente invención se ha descrito junto con las realizaciones específicas que se han expuesto anteriormente, serán evidentes muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de las mismas para los expertos en la técnica. Todas estas alternativas, modificaciones y variaciones pretenden estar dentro del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5 en la que:

R es

10 (a) un heteroarilo bicíclico de 8, 9 o 10 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado entre N, S y O, y uno, dos o tres átomos de N adicionales, en la que dicho heteroarilo bicíclico está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo y alcoxi, y en la que uno o más átomos de N de dicho heteroarilo bicíclico son opcionalmente un N-óxido; o

15 (b) un anillo de heterocicloalquilo unido a nitrógeno de cinco o seis miembros condensado a un fenilo o heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros, en la que dicho fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en deuterio, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, halo, ciano, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo y alcoxi; y

20

R^1 es H, $-(\text{alquileo } C_{1-4})_{0-1}C(O)R^a$, $-(\text{alquileo } C_{1-4})_{0-1}CO_2R^a$, $-(\text{alquileo } C_{1-4})_{0-1}S(O)R^a$, $-(\text{alquileo } C_{1-4})_{0-1}SO_2R^a$, $-C(O)NH(R^a)$, $-C(O)N(R^a)_2$, o $-C(O)C(O)NH(R^a)$; en la que cada R^a es independientemente

25

(1) alquilo, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes R^m , en la que cada R^m se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, $-NR^bR^c$, alcoxi, ciano, halo, $-C(O)$ alquilo, $-CO_2$ alquilo, $-CONR^bR^c$, $-S(O)$ alquilo, $-SO_2$ alquilo, $-SO_2NR^bR^c$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, fenoxi y $-O$ -alquil-OH; en la que R^b es H o alquilo;

30

R^c es H, alquilo, alcóxialquilo, haloalquilo, $-C(O)$ alquilo, $-CO_2$ alquilo, $-SO_2$ alquilo, $-C(O)NH_2$, o $C(O)H$; y

35 cada grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo en R^m está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, hidroxilo, $-NR^bR^c$, alcoxi, haloalcoxi, ciano, halo, oxo, $-C(O)$ alquilo, $-CO_2$ alquilo, $-C(O)$ -heterocicloalquilo, $-CONR^bR^c$, $-S(O)$ alquilo, $-SO_2$ alquilo, $-SO_2$ -haloalquilo, $-SO_2NR^bR^c$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

35

en la que cada alquilo o alcoxi está sin sustituir o sustituido con $-NR^bR^c$, heterocicloalquilo, heteroarilo, o $-C(O)$ alquilo; y

40 cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido con alquilo, halo, o $-C(O)$ alquilo;

(2) fenilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, hidroxilo, $-NR^bR^c$, alcoxi, haloalcoxi, ciano, halo, oxo, $-C(O)$ alquilo, $-CO_2$ alquilo, $-C(O)$ -heterocicloalquilo, $-CONR^bR^c$, $-S(O)$ alquilo, $-SO_2$ alquilo, $-SO_2$ -haloalquilo, $-SO_2NR^bR^c$, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; en la que cada alquilo o alcoxi está sin sustituir o sustituido con $-NR^bR^c$, heterocicloalquilo, heteroarilo, o $-C(O)$ alquilo; y

45

cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo está sin sustituir o sustituido con alquilo, halo o $-C(O)$ alquilo; o

(3) $-Nk^xR^y$, donde R^x es H o alquilo; y

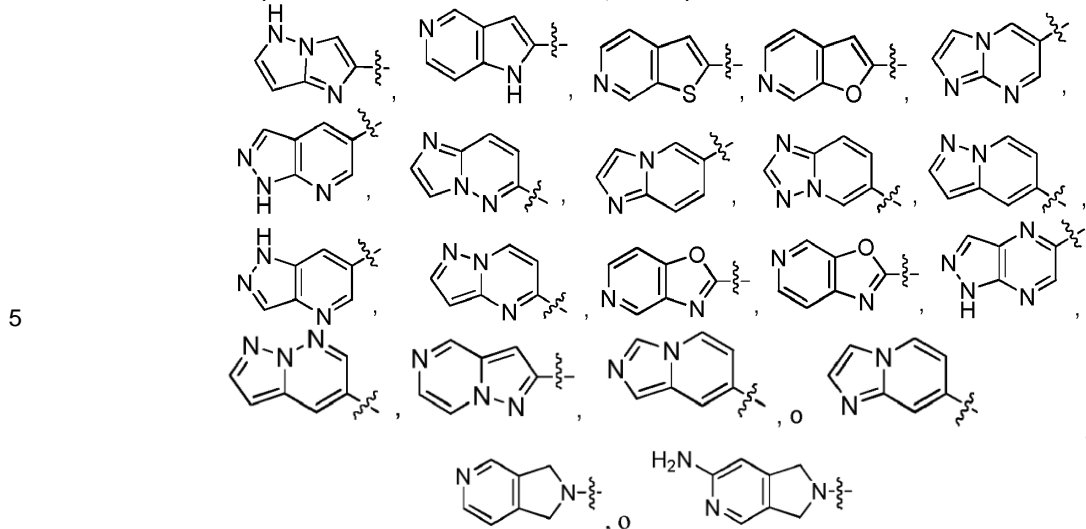
50 R^y es H, alquilo, alcóxialquilo, haloalquilo, $-C(O)$ alquilo, $-CO_2$ alquilo, o $-SO_2$ alquilo;

R^2 y R^3 son cada uno independientemente H o deuterio; y
n es 1 o 2;

55 o un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto o estereoisómero.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es un heteroarilo de 8 o 9 miembros, sin sustituir o sustituido como se ha descrito en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R es:



cada uno sin sustituir o sustituido como se describe para la reivindicación 1.

10

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que, R es un anillo de heterocicloalquilo unido a nitrógeno de cinco o seis miembros condensado a un fenilo o heteroarilo monocíclico sin sustituir o sustituido, como se ha definido en la reivindicación 1.

15 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es H, -C(O)R^a, -CO₂R^a, -S(O)R^a, o -SO₂R^a.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^a es metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, isobutilo, isopentilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, isoindolinilo, azetidino, oxetano, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahidropiranoilo, o tetrahidrotiofenilo, cada uno sin sustituir o sustituido.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^a es fenilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, cada uno sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, oxo, metilo, -CONH₂, acetilo, -SO₂metilo, -C(O)-isopropilo, piridazinilo, triazolilo, dimetilaminometilo, ciano, metil-triazolil-metoxi, trifluorometoxi, pirrolidinilmetilo, acetilamino, tetrazolilmetilo, metil-tetrazolilmetilo, metil-imidazolil-metilo, -NHSO₂metilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, 4-metil-piperazinilmetilo, -NHCONH₂, -SO₂CF₃, morfolinilmetilo, imidazolilo, -SO₂NH₂, metilpiperidinilo, metil-piperazinilo, -C(O)(4-metil-piperazinilo), morfolinilo, trifluorometilo, ciclopropilo, etilo, isoxazolilo, tetrazolilo, isopropilo, fenilo, fluoro-fenilo, terc-butilo, bencilo, N-metilpirrolidinilo, N-acetil-pirrolidinilo, isobutilo, propilo, metilpirazolilo, trifluoroetilo, pirimidinilo, oxo, acetilo, ciano, -CO₂-terc-butilo y amino.

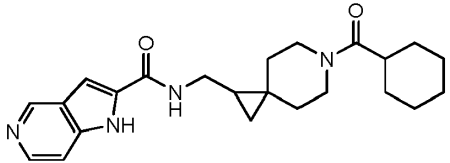
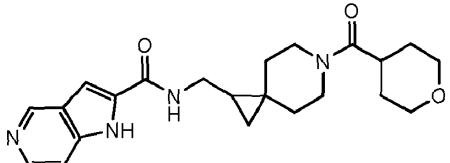
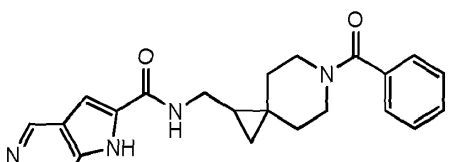
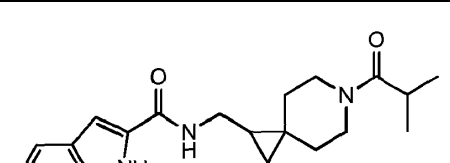
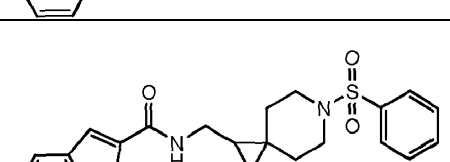
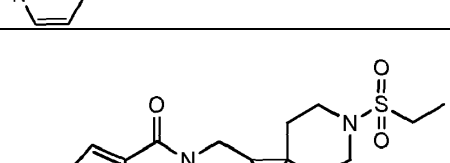
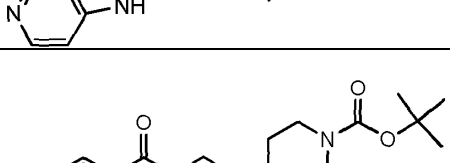
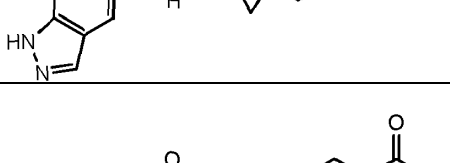
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^a es alquilo, sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, terc-butoxi, -C(O)NMe₂, -NHCHO, metoxi, fenoxi, ciano, acetilo, hidroxilo, -OCH₂C(CH₃)=OH, -NH(acetilo) y -N(Me)(acetilo).

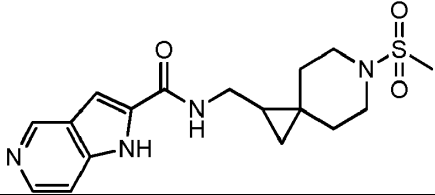
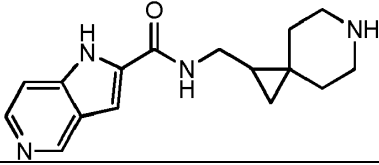
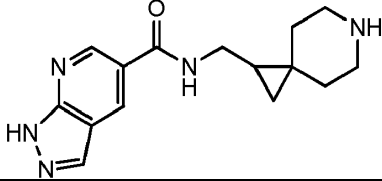
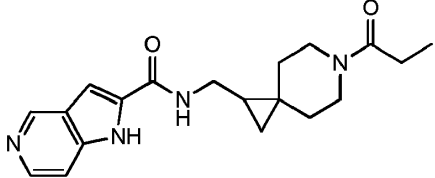
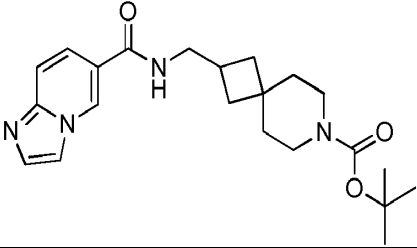
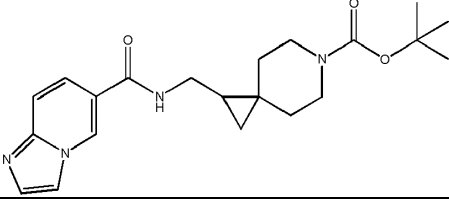
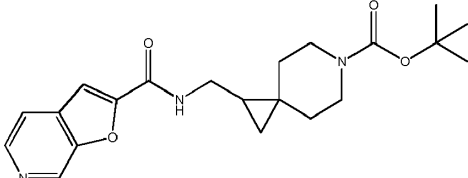
9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es -SO₂R^a, donde R^a es metilo, etilo, fenilo, bencilo, o 2,2-dimetilpropilo.

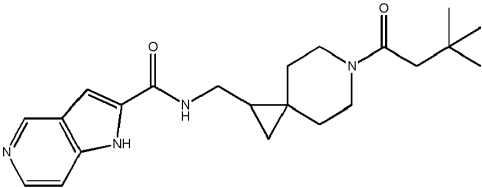
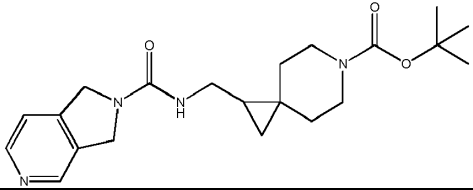
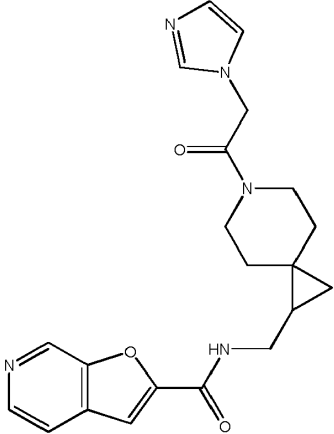
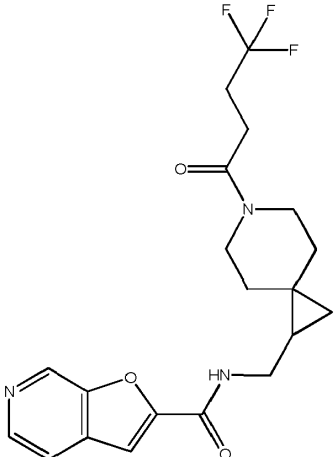
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es -C(O)NHR^a, en la que R^a es metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, ciclohexilo, -CH₂-ciclohexilo, oxetano, o metiloxetano, o R^a es un grupo fenilo o bencilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, metilo, flúor, metoxi, y cloro.

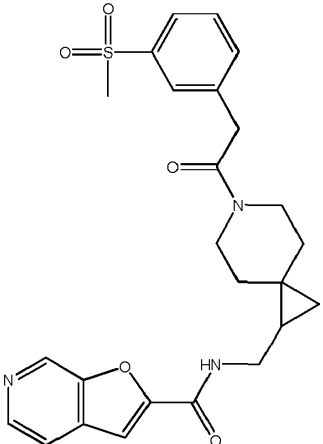
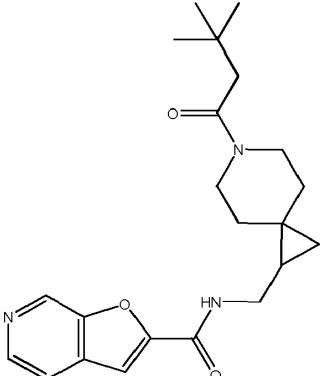
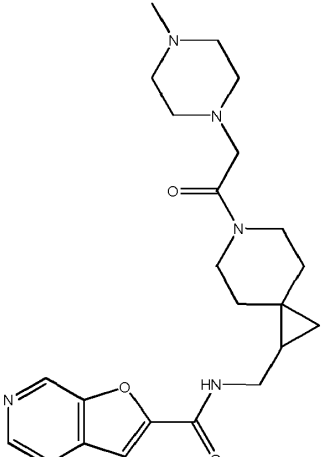
11. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

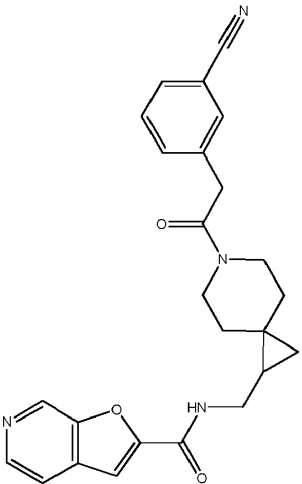
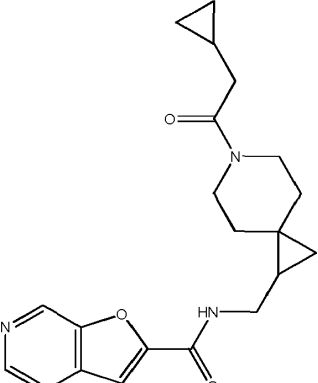
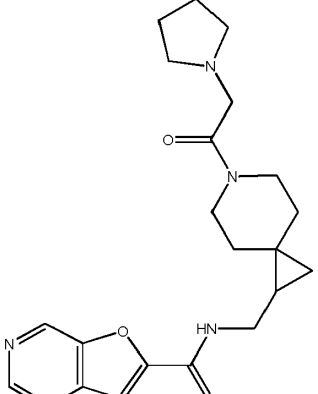
	2-[(1,3-dihidropirroló [3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo;
	2-[(tieno[2,3-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo;
	2-[(imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carbonilamino)metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo;
	2-[(furo[2,3-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo;
	2-[(imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonilamino)metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo;
	N-[[8-(3,3-dimetilbutanoil)-8-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[8-(2-fenilacetil)-8-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-carboxamida
	2-[(1H-pirroló[3,2-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo;

	N-[[8-(ciclohexanocarbonil)-8-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[8-(tetrahidropiran-4-carbonil)-8-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[8-(benzoil)-8-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[8-(2-metilpropanoil)-8-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[8-(bencenosulfonil)-8-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida
	N-[[8-(etil sulfonil)-8-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	2-[(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbonilamino)metil]-8-azaespiro[2,5]octano-8-carboxilato de terc-butilo;
	N-[[8-(acetil)-8-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;

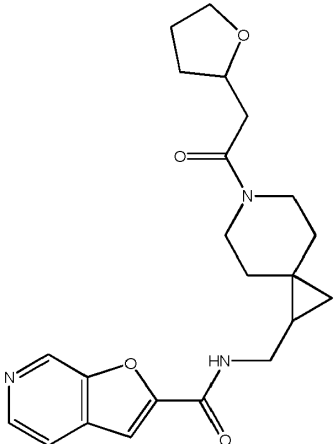
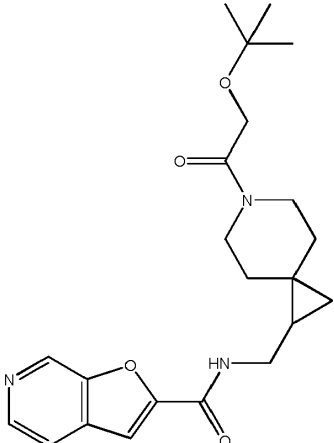
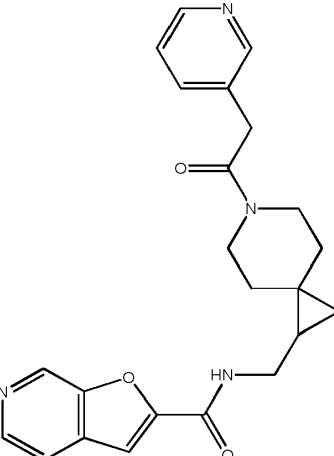
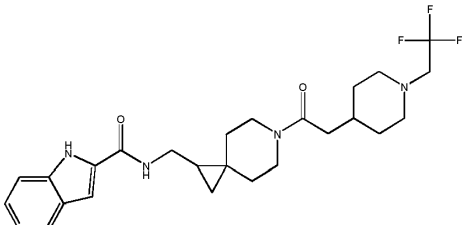
	<p>N-[(8-metilsulfonil-8-azaespiro[2,5]octan-2-il)metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-(8-azaespiro[2,5]octan-2-ilmetil)-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-(8-azaespiro[2,5]octan-2-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida;</p>
	<p>N-[(8-propanoil-8-azaespiro[2,5]octan-2-il)metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>2-((imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamido)metil)-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>2-((imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>2-((furo[2,3-c]piridin-2-carbonilamino)metil)-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;</p>

	<p>N-[[6-(3,3-dimetilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>2-[(1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>N-[[6-(2-imidazol-1-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(4,4,4-tritluorobutanoil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	<p>N-[[6-[2-(3-metilsulfonilfenil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3,3-dimetilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

 <p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. At the 2-position of the octane ring, there is a methyl group substituted with a 2-(3-cyanophenyl)acetyl group. At the 6-position, there is a methyl group substituted with a 2-furo[2,3-c]pyridin-2-ylacetamide group.</p>	<p>N-[[6-[2-(3-cianofenil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. At the 2-position of the octane ring, there is a methyl group substituted with a 2-(cyclopropyl)acetyl group. At the 6-position, there is a methyl group substituted with a 2-furo[2,3-c]pyridin-2-ylacetamide group.</p>	<p>N-[[6-(2-ciclopropilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. At the 2-position of the octane ring, there is a methyl group substituted with a 2-(pyrrolidin-1-yl)acetyl group. At the 6-position, there is a methyl group substituted with a 2-furo[2,3-c]pyridin-2-ylacetamide group.</p>	<p>N-[[6-(2-pirrolidin-1-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

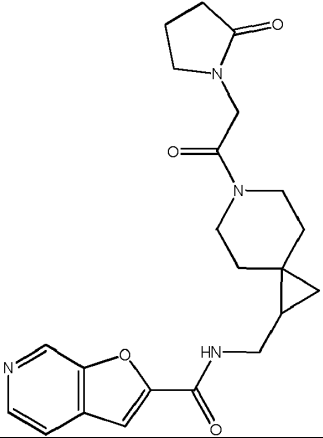
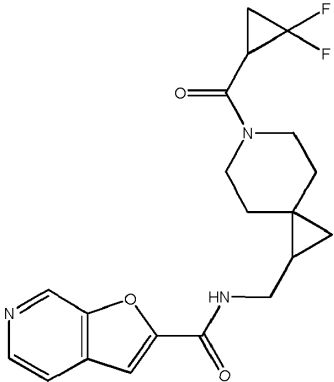
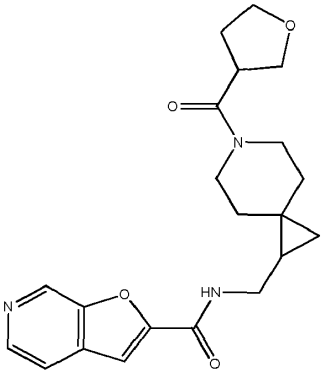
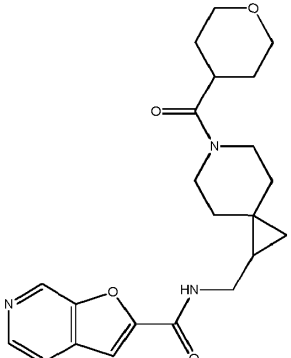
	<p>N-[[6-[2-(3-metilisoxazol-5-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(1-piperidil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(2-tetrahidropiran-4-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

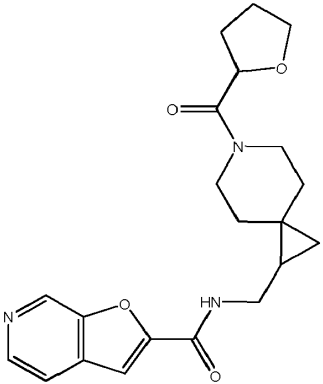
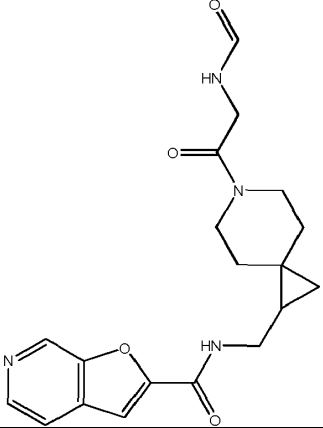
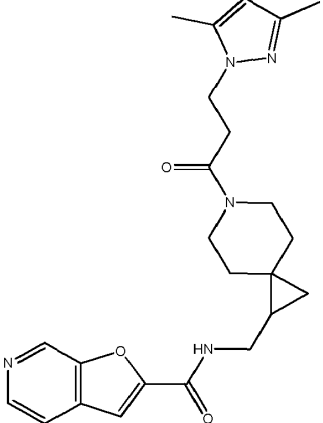
	<p>N-[[6-(2-tetrahydrofurano-2-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2-terc-butoxiacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(3-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]acetil]-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>

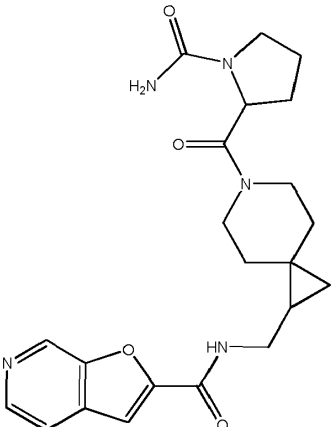
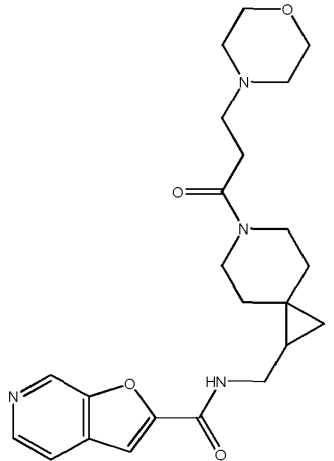
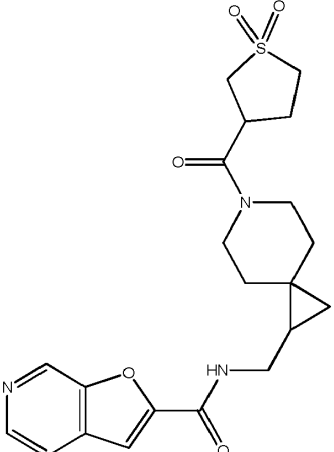
	<p>2-[(imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>2-[(imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>2-[(furo[2,3-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>2-[(furo[2,3-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>N-[[6-(3,3-dimetilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo [3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3-metilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2-fenilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo [3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>

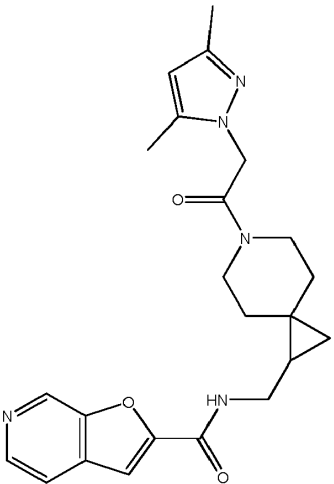
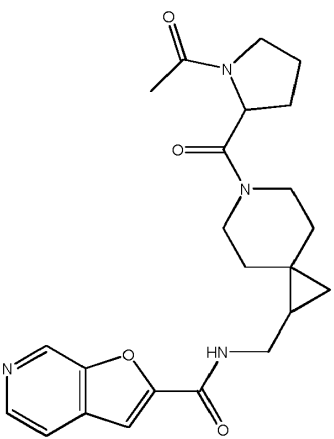
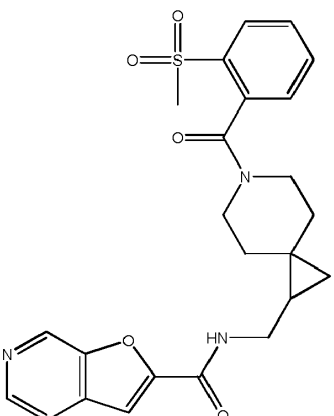
	<p>2-[(1,3-dihidropirrollo [3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>2-[(1,3-dihidropirrollo [3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>N-[[6-(2-pirazin-2-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2-morfolinoacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2-tetrahidropiran-2-ilacetil)-6-azaespiro[2,3]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

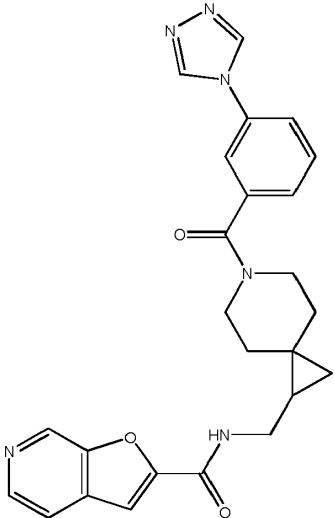
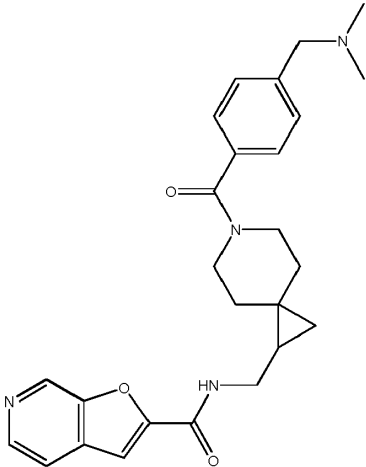
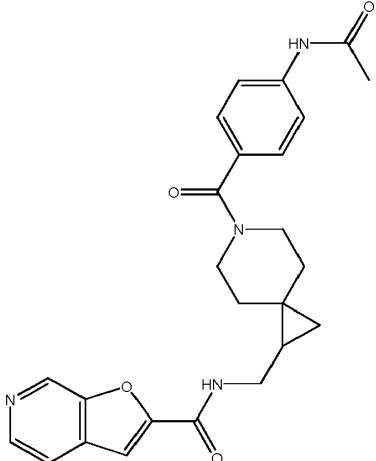
	<p>N-[[6-(2-pirrolidin-1-ilpropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(terc-butilamino)-2-oxo-acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[4-(dimetilamino)-4-oxo-butanoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

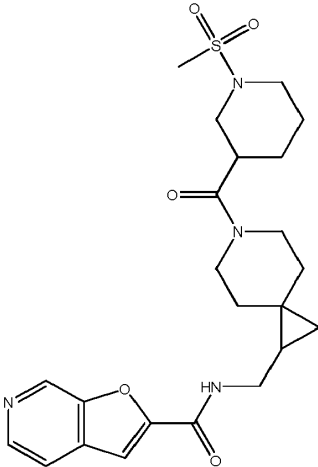
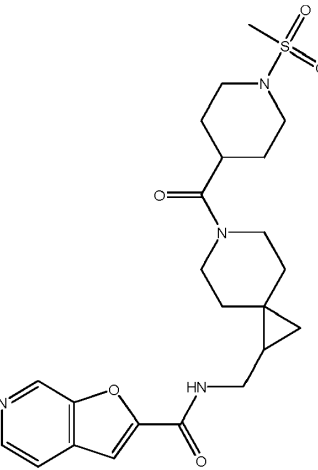
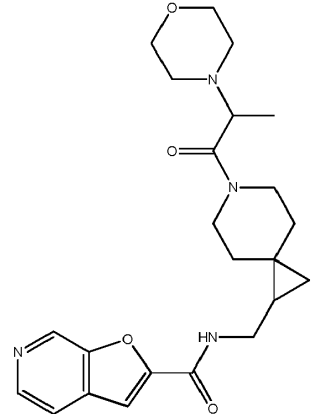
	<p>N-[[6-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2,2-difluorociclopropanocarbonil) -6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(tetrahidrofurano-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(tetrahidropiran-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

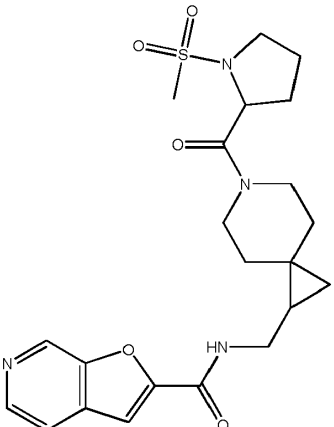
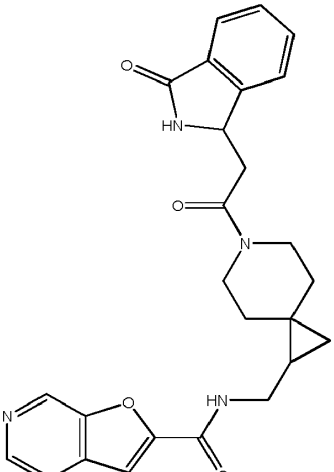
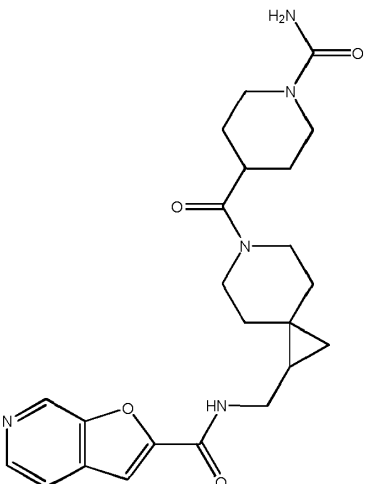
 <p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridin-2-yl group connected via an amide bond to a methylene group, which is further connected to the nitrogen of a 6-azaespiro[2,5]octane system. The nitrogen of this system is also bonded to a tetrahydrofuran-2-yl group via a carbonyl linkage.</p>	<p>N-[[6-(tetrahydrofurano-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure is similar to the first one, but instead of a tetrahydrofuran-2-yl group, it features a 2-formamidoacetyl group attached to the nitrogen of the 6-azaespiro[2,5]octane system.</p>	<p>N-[[6-(2-formamidoacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure is similar to the first one, but the tetrahydrofuran-2-yl group is replaced by a 3-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)propanoate group attached to the nitrogen of the 6-azaespiro[2,5]octane system.</p>	<p>N-[[6-[3-(3,5-dimetilpirazol-1-il)propanoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

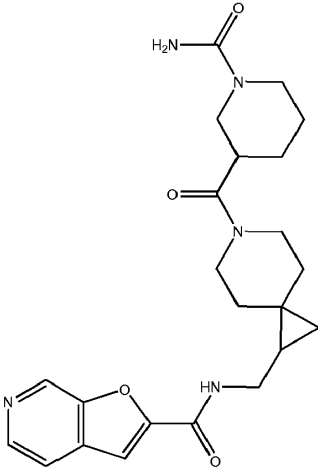
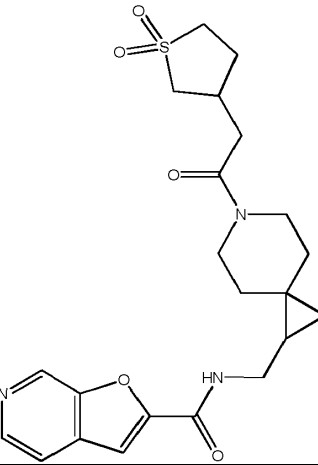
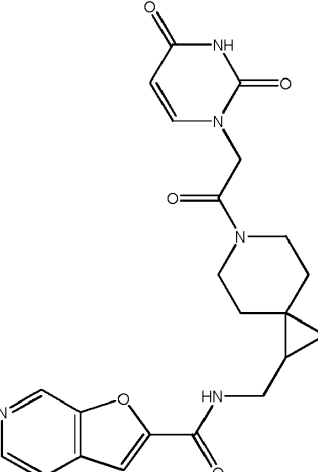
 <p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridin-2-yl group connected via an amide bond to a bicyclic 6-azaespiro[2,5]octane system. This system is further substituted with a carbonyl group that is linked to a pyrrolidine ring, which in turn has a primary amide group (-NH₂).</p>	<p>N-[[6-(1-carbamoylpirrolidin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure features a furo[2,3-c]pyridin-2-yl group connected via an amide bond to a bicyclic 6-azaespiro[2,5]octane system. The system is substituted with a carbonyl group that is linked to a propyl chain, which is terminated by a morpholine ring.</p>	<p>N-[[6-(3-morfolinopropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridin-2-yl group connected via an amide bond to a bicyclic 6-azaespiro[2,5]octane system. The system is substituted with a carbonyl group that is linked to a thiolane ring, which has a sulfonyl group (-SO₂-) at the 1-position.</p>	<p>N-[[6-(1,1-dioxotiolan-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

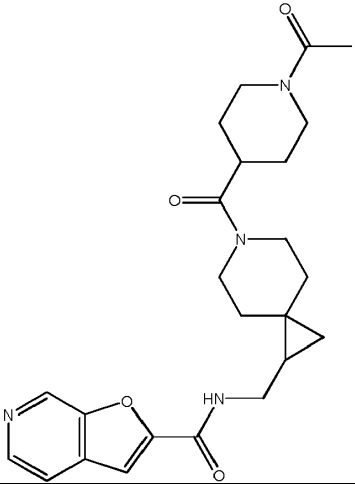
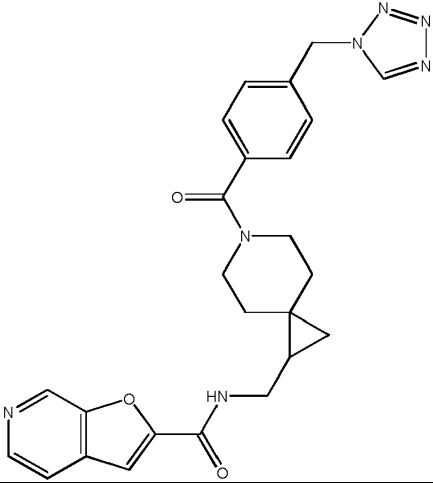
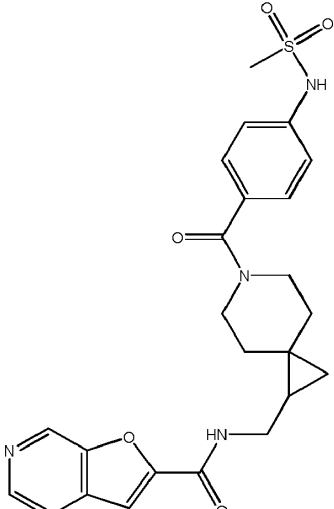
 <p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. At the 2-position of the six-membered ring, there is a methyl group and a 2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)acetyl group. At the 6-position, there is a methyl group and a 2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)acetyl group. The nitrogen atom of the six-membered ring is connected to a 2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)acetyl group. The nitrogen atom of the five-membered ring is connected to a 2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)acetyl group. The nitrogen atom of the six-membered ring is also connected to a 2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)acetyl group. The nitrogen atom of the five-membered ring is also connected to a 2-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-1-yl)acetyl group.</p>	<p>N-[[6-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. At the 2-position of the six-membered ring, there is a methyl group and a 2-(1-acetylpyrrolidin-2-yl)acetyl group. At the 6-position, there is a methyl group and a 2-(1-acetylpyrrolidin-2-yl)acetyl group. The nitrogen atom of the six-membered ring is connected to a 2-(1-acetylpyrrolidin-2-yl)acetyl group. The nitrogen atom of the five-membered ring is connected to a 2-(1-acetylpyrrolidin-2-yl)acetyl group. The nitrogen atom of the six-membered ring is also connected to a 2-(1-acetylpyrrolidin-2-yl)acetyl group. The nitrogen atom of the five-membered ring is also connected to a 2-(1-acetylpyrrolidin-2-yl)acetyl group.</p>	<p>N-[[6-(1-acetilpirrolidin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. At the 2-position of the six-membered ring, there is a methyl group and a 2-(2-methylsulfonylphenyl)acetyl group. At the 6-position, there is a methyl group and a 2-(2-methylsulfonylphenyl)acetyl group. The nitrogen atom of the six-membered ring is connected to a 2-(2-methylsulfonylphenyl)acetyl group. The nitrogen atom of the five-membered ring is connected to a 2-(2-methylsulfonylphenyl)acetyl group. The nitrogen atom of the six-membered ring is also connected to a 2-(2-methylsulfonylphenyl)acetyl group. The nitrogen atom of the five-membered ring is also connected to a 2-(2-methylsulfonylphenyl)acetyl group.</p>	<p>N-[[6-(2-metilsulfonilbenzoi)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

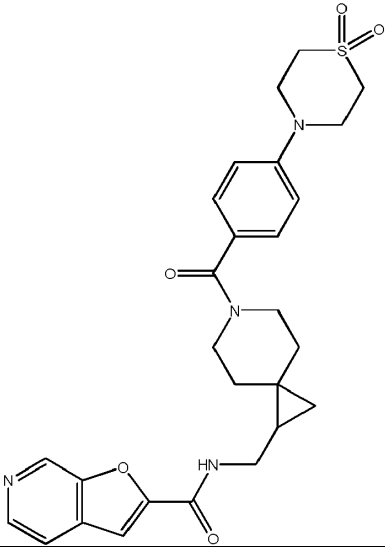
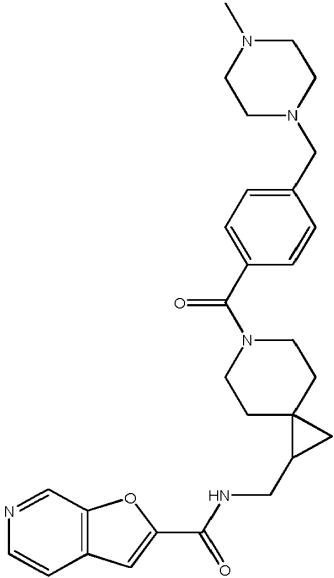
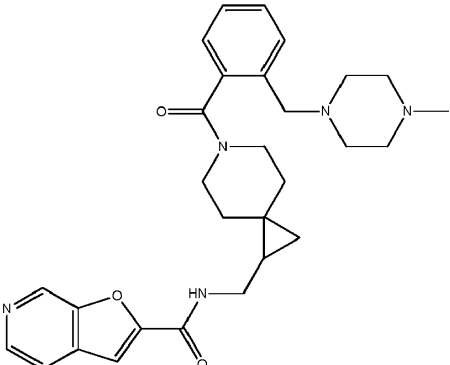
 <p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. At the 2-position, there is a methylene group connected to the nitrogen of a 2-carboxamide group on a furo[2,3-c]pyridine ring. At the 6-position, there is a benzoyl group where the benzene ring is substituted at the 3-position with a 1,2,4-triazol-4-yl group.</p>	<p>N-[[6-[3-(1,2,4-triazol-4-yl)benzoyl]-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. At the 2-position, there is a methylene group connected to the nitrogen of a 2-carboxamide group on a furo[2,3-c]pyridine ring. At the 6-position, there is a benzoyl group where the benzene ring is substituted at the 4-position with a dimethylaminomethyl group.</p>	<p>N-[[6-[4-[(dimetilamino)metil]benzoyl]-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. At the 2-position, there is a methylene group connected to the nitrogen of a 2-carboxamide group on a furo[2,3-c]pyridine ring. At the 6-position, there is a benzoyl group where the benzene ring is substituted at the 4-position with an acetamido group.</p>	<p>N-[[6-(4-acetamidobenzoyl)-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

 <p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridin-2-carboxamide core. The amide nitrogen is attached to a bicyclic 6-azaespiro[2,5]octan-2-ylmethyl group. The nitrogen at the 6-position of the spiro system is further substituted with a piperidin-3-ylmethyl group, which is in turn substituted with a methylsulfonyl group.</p>	<p>N-[[6-(1-metilsulfonylpiperidin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure is similar to the first one, but the piperidine ring is attached to the 4-position of the 6-azaespiro[2,5]octane system.</p>	<p>N-[[6-(1-metilsulfonylpiperidin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure is similar to the first one, but the piperidine ring is substituted with a 2-morpholinopropanoate group instead of a methylsulfonyl group.</p>	<p>N-[[6-(2-morfolinopropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

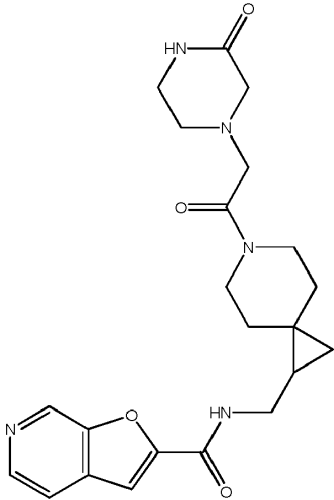
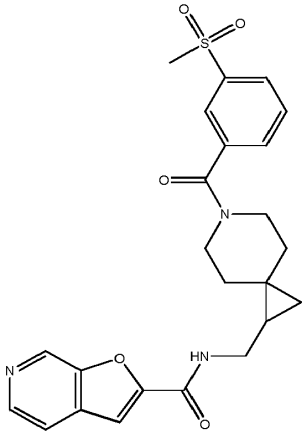
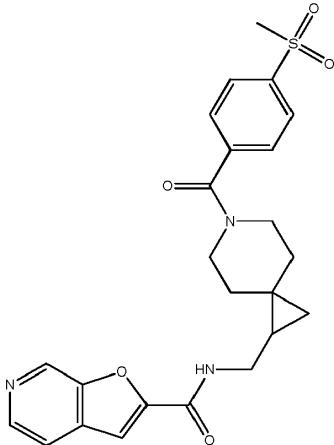
	<p>N-[[6-(1-metilsulfonilpirrolidin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(3-oxoisindolin-1-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1-carbamoilpiperidin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

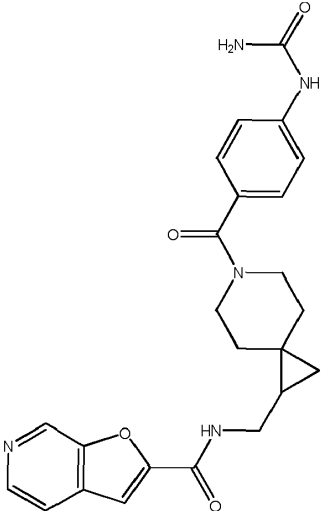
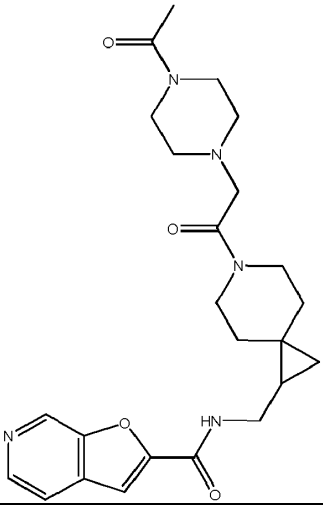
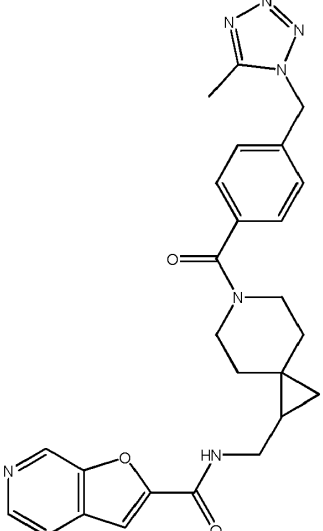
	<p>N-[[6-(1-carbamoylpiperidin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(1,1-dioxotiolan-3-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(2,4-dioxopirimidin-1-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

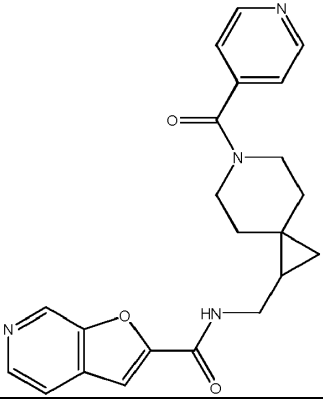
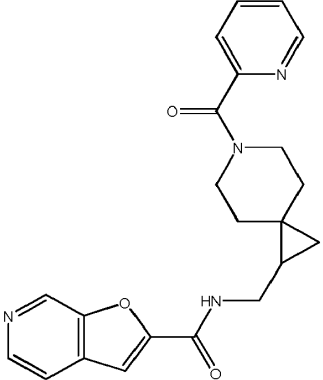
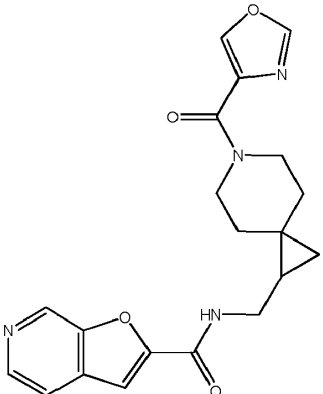
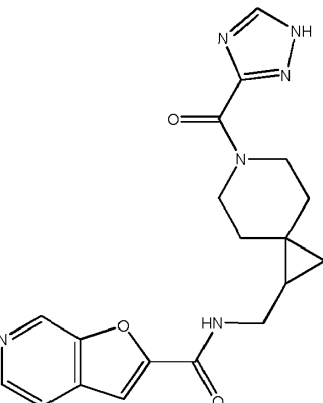
	<p>N-[[6-(1-acetilpiperidin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[4-(tetrazol-1-ilmetil)benzoi]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[4-(metanosulfonamido)benzoi]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

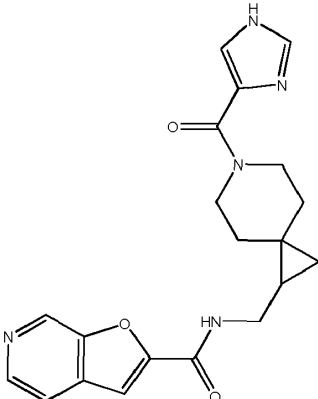
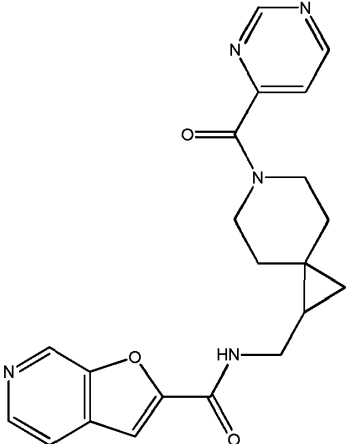
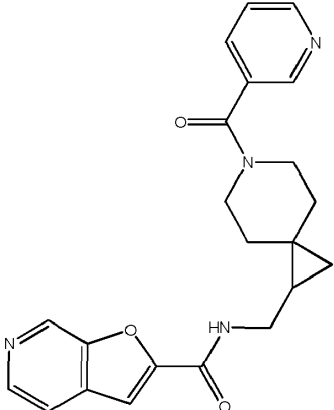
	<p>N-[[6-[4-(1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-yl)benzoyl]-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[4-[(4-metilpiperazin-1-yl)metil]benzoyl]-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-[(4-metilpiperazin-1-yl)metil]benzoyl]-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

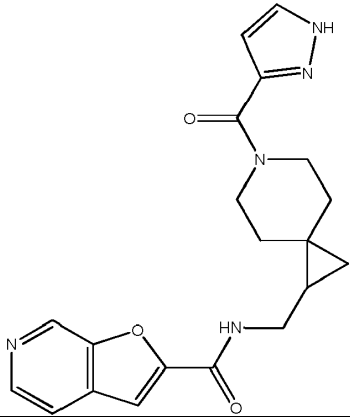
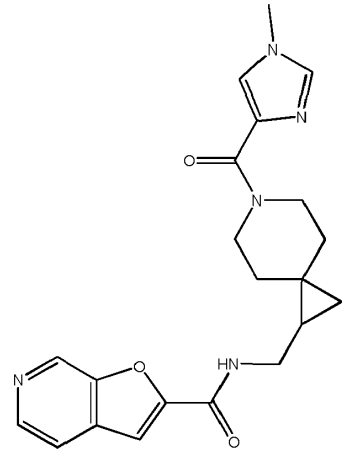
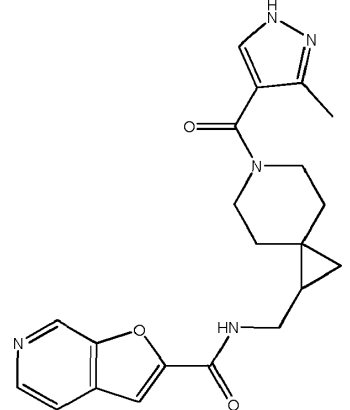
<p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. At the 2-position of the six-membered ring, there is a methyl group and a benzoyl group. The benzoyl group is substituted at the 3-position with a (4-methylpiperazin-1-yl)methyl group. At the 6-position of the six-membered ring, there is a carboxamide group (-NH-CO-). The nitrogen of this carboxamide group is attached to a bicyclic system consisting of a cyclopropane ring fused to a furan ring, which is further fused to a pyridine ring.</p>	<p>N-[[6-[3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoi]l]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
<p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. At the 2-position of the six-membered ring, there is a methyl group and a propanoyl group. The propanoyl group is substituted at the 3-position with a (4-methylpiperazin-1-yl) group. At the 6-position of the six-membered ring, there is a carboxamide group (-NH-CO-). The nitrogen of this carboxamide group is attached to a bicyclic system consisting of a cyclopropane ring fused to a furan ring, which is further fused to a pyridine ring.</p>	<p>N-[[6-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoi]l]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
<p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. At the 2-position of the six-membered ring, there is a methyl group and a carbonyl group. This carbonyl group is part of a 1-isopropyl-5-oxo-pyrrolidin-3-yl group. At the 6-position of the six-membered ring, there is a carboxamide group (-NH-CO-). The nitrogen of this carboxamide group is attached to a bicyclic system consisting of a cyclopropane ring fused to a furan ring, which is further fused to a pyridine ring.</p>	<p>N-[[6-(1-isopropil-5-oxo-pirrolidin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

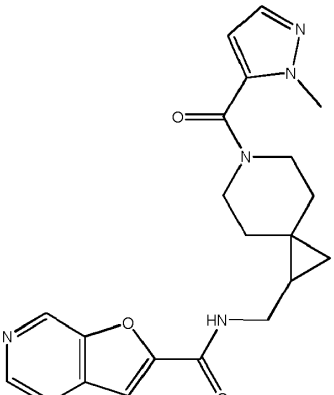
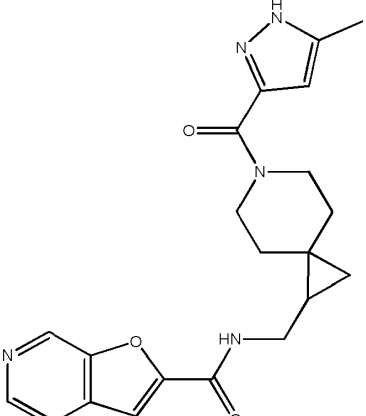
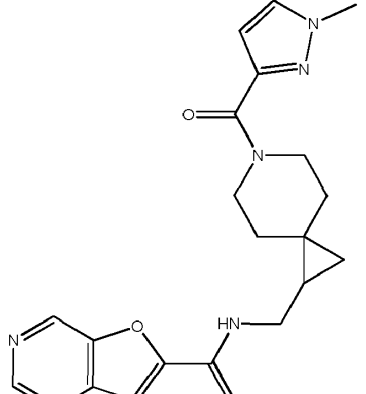
 <p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. At the 2-position, there is a methyl group. At the 6-position, there is a 2-(3-oxopiperazin-1-yl)acetyl group. At the 1-position, there is a 2-(furo[2,3-c]pyridin-2-yl)carbamoyl group.</p>	<p>N-[[6-[2-(3-oxopiperazin-1-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. At the 2-position, there is a methyl group. At the 6-position, there is a 3-(methylsulfonyl)benzoyl group. At the 1-position, there is a 2-(furo[2,3-c]pyridin-2-yl)carbamoyl group.</p>	<p>N-[[6-(3-metilsulfonilbenzoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. At the 2-position, there is a methyl group. At the 6-position, there is a 4-(methylsulfonyl)benzoyl group. At the 1-position, there is a 2-(furo[2,3-c]pyridin-2-yl)carbamoyl group.</p>	<p>N-[[6-(4-metilsulfonilbenzoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

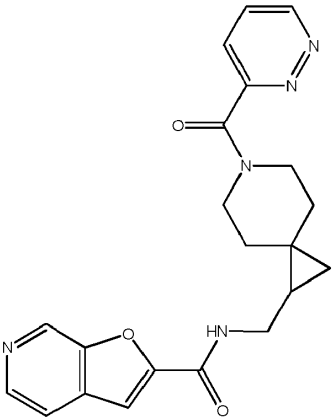
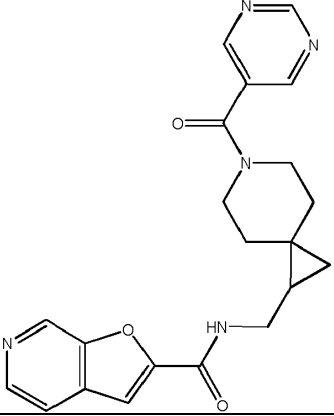
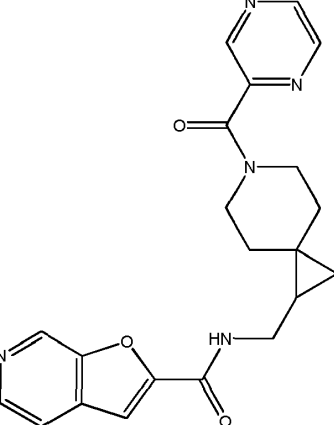
 <p>The structure shows a spiro[2,5]octane system with a 6-azaspiro[2,5]octan-2-yl group attached to the 6-position of a 4-ureidobenzoil group. This is further substituted with a methyl group at the 2-position of a furo[2,3-c]pyridin-2-carboxamide moiety.</p>	<p>N-[[6-(4-ureidobenzoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a spiro[2,5]octane system with a 6-azaespiro[2,5]octan-2-yl group attached to the 2-position of a 2-(4-acetilpiperazin-1-il)acetil group. This is further substituted with a methyl group at the 6-position of a furo[2,3-c]pyridin-2-carboxamide moiety.</p>	<p>N-[[6-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a spiro[2,5]octane system with a 6-azaespiro[2,5]octan-2-yl group attached to the 4-position of a 4-[(5-metiltetrazol-1-il)metil]benzoil group. This is further substituted with a methyl group at the 6-position of a furo[2,3-c]pyridin-2-carboxamide moiety.</p>	<p>N-[[6-[4-[(5-metiltetrazol-1-il)metil]benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

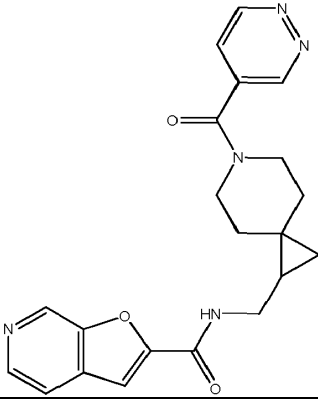
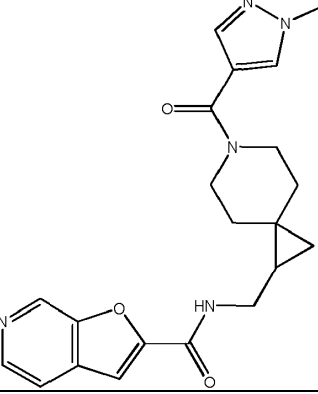
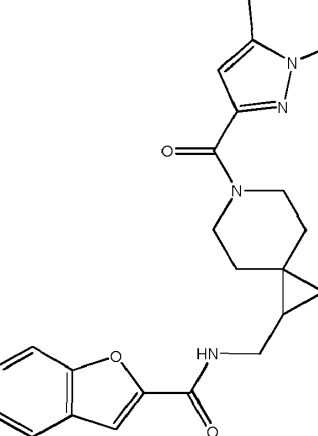
	<p>N-[[6-(piridin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(piridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(oxazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1H-1,2,4-triazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

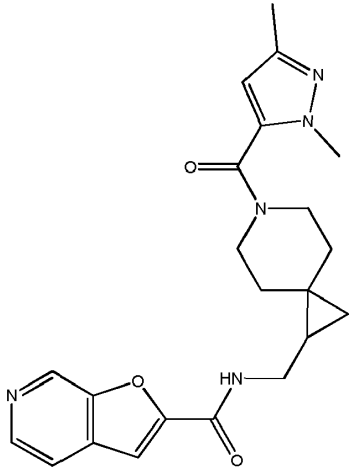
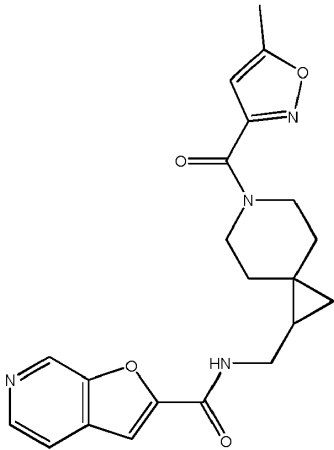
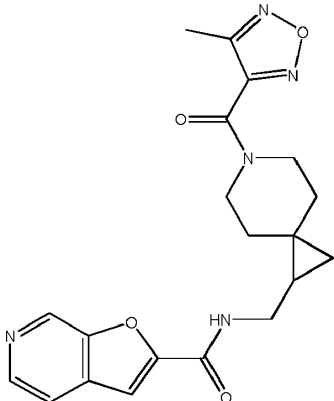
 <p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. The nitrogen atom of the six-membered ring is substituted with a 4-carbonylimidazol-1-yl group. The nitrogen atom of the five-membered ring is substituted with a (2-furo[2,3-c]pyridin-2-yl)methylcarbamoyl group.</p>	<p>N-[[6-(1H-imidazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. The nitrogen atom of the six-membered ring is substituted with a 4-carbonylpyrimidin-2-yl group. The nitrogen atom of the five-membered ring is substituted with a (2-furo[2,3-c]pyridin-2-yl)methylcarbamoyl group.</p>	<p>N-[[6-(pirimidin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a 6-azaespiro[2,5]octane core. The nitrogen atom of the six-membered ring is substituted with a 3-carbonylpyridin-2-yl group. The nitrogen atom of the five-membered ring is substituted with a (2-furo[2,3-c]pyridin-2-yl)methylcarbamoyl group.</p>	<p>N-[[6-(piridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

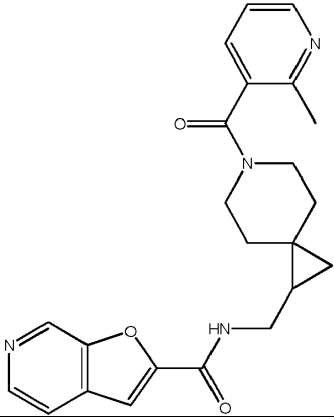
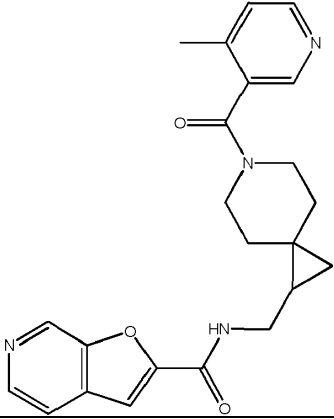
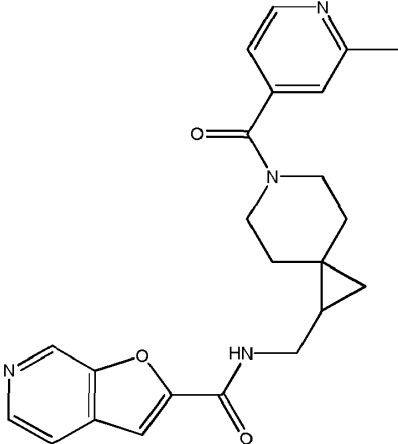
 <p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridine ring system with a carboxamide group at the 2-position. The nitrogen of the amide is attached to a 6-azaespiro[2,5]octane ring. The 6-position of the azaespiro ring is substituted with a 1H-pyrazol-3-yl carbonyl group.</p>	<p>N-[[6-(1H-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure is similar to the first one, but the pyrazole ring is replaced by a 1-methylimidazole ring, with the carbonyl group attached at the 4-position.</p>	<p>N-[[6-(1-metilimidazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure is similar to the first one, but the pyrazole ring has a methyl group at the 3-position and the carbonyl group is attached at the 4-position.</p>	<p>N-[[6-(3-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

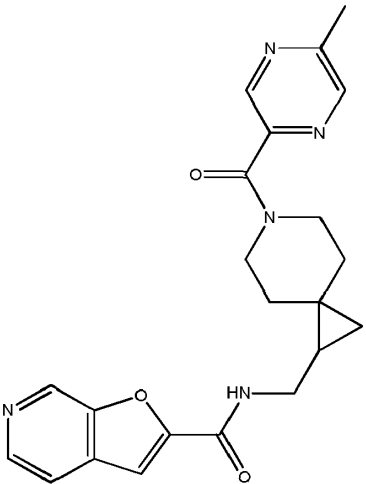
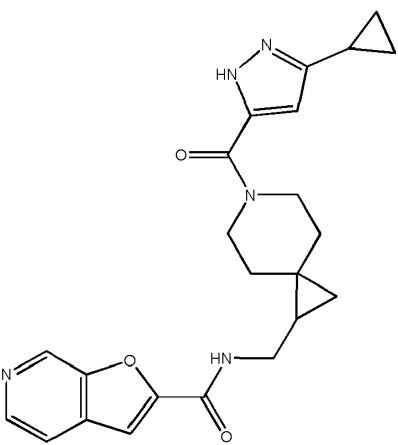
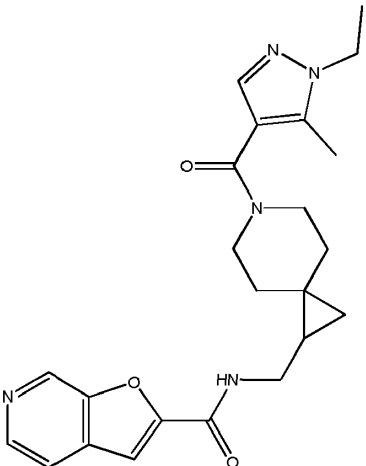
 <p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridine ring system with a carboxamide group at position 2. The nitrogen of the amide is attached to a 6-azaespiro[2,5]octane ring. The 6-position of the azaspiro ring is substituted with a 2-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbonyl group.</p>	<p>N-[[6-(2-metilpirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure is similar to the first one, but the pyrazole ring is substituted with a methyl group at the 5-position.</p>	<p>N-[[6-(5-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure is similar to the first one, but the pyrazole ring is substituted with a methyl group at the 1-position.</p>	<p>N-[[6-(1-metilpirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

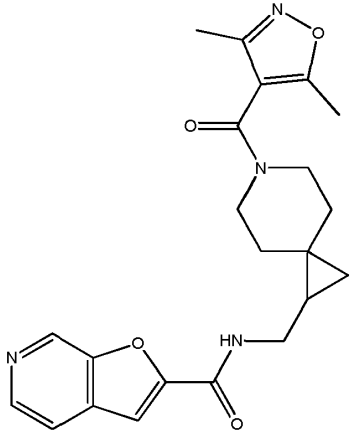
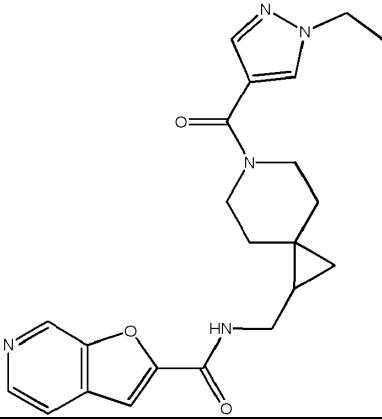
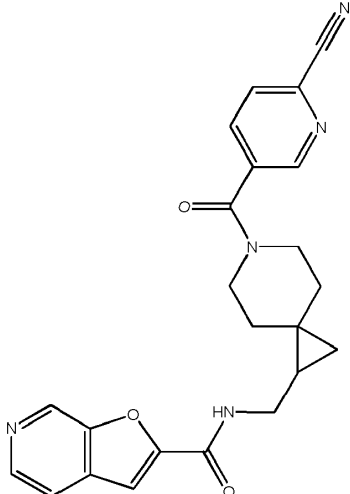
 <p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridine ring system with a carboxamide group at position 2. The nitrogen of the amide is attached to a 6-azaespiro[2,5]octane ring. The nitrogen of the spiro ring is further substituted with a 3-pyridazinyl carbonyl group.</p>	<p>N-[[6-(piridazin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure is identical to the first one, but the pyridazinyl group is replaced by a 5-pyrimidinyl group.</p>	<p>N-[[6-(pirimidin-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure is identical to the first one, but the pyridazinyl group is replaced by a 2-pyrazinyl group.</p>	<p>N-[[6-(pirazin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

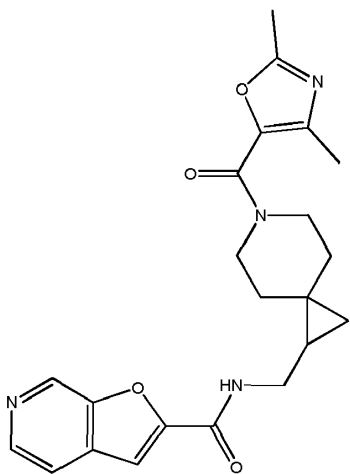
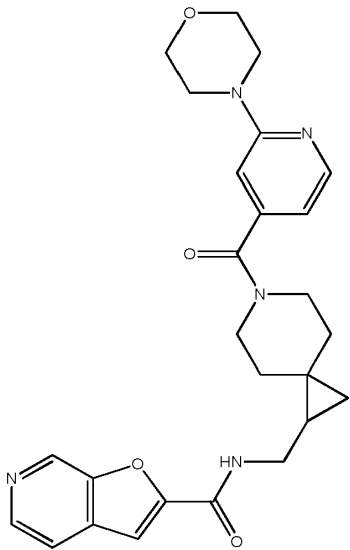
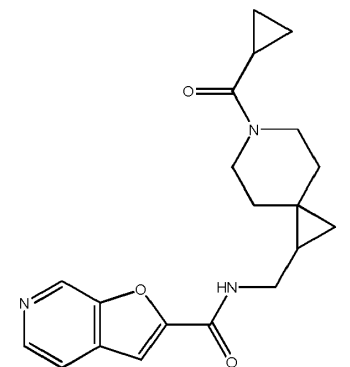
 <p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridine ring system connected via a carbonyl group to a methylene bridge. This methylene bridge is attached to the nitrogen of a 6-azaespiro[2,5]octane system. The nitrogen of the 6-azaespiro[2,5]octane system is also bonded to a carbonyl group, which is further connected to a pyridazine ring.</p>	<p>N-[[6-(piridazin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure is similar to the first one, but the pyridazine ring is replaced by a 1-methyl-1H-pyrazole ring.</p>	<p>N-[[6-(1-metilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure is similar to the second one, but the 1-methyl-1H-pyrazole ring is replaced by a 1,5-dimethyl-1H-pyrazole ring.</p>	<p>N-[[6-(1,5-dimetilpirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	<p>N-[[6-(2,5-dimetilpirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(5-metilisoxazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(4-metil-1,2,5-oxadiazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

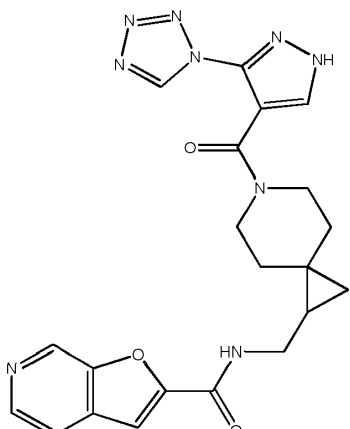
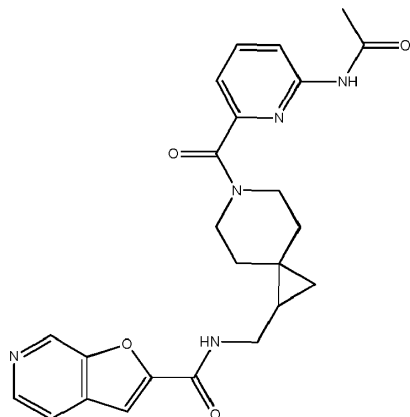
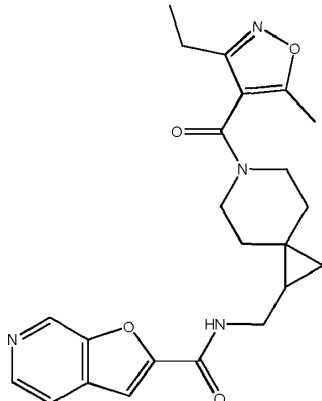
 <p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridine ring system connected via a carbonyl group to an amide nitrogen. This nitrogen is further linked to a 6-azaespiro[2,5]octane system, which is substituted with a 2-methylpyridin-3-carbonyl group.</p>	<p>N-[[6-(2-metilpiridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure is similar to the first one, but the pyridine ring is substituted with a 4-methyl group instead of a 2-methyl group.</p>	<p>N-[[6-(4-metilpiridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure is similar to the first one, but the pyridine ring is substituted with a 2-methyl group at the 4-position instead of the 3-position.</p>	<p>N-[[6-(2-metilpiridin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

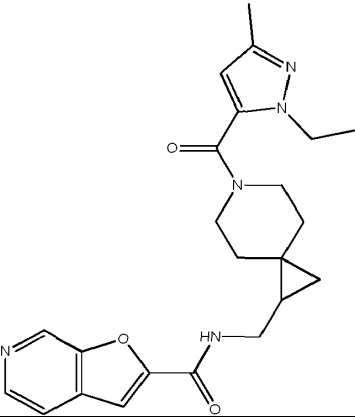
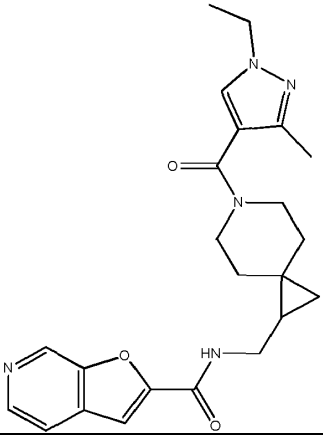
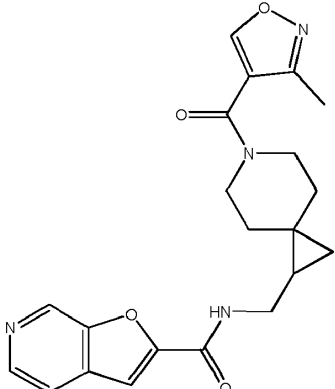
	<p>N-[[6-(5-metilpirazin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1-etil-5-metil-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	<p>N-[[6-(3,5-dimetilisoxazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1-etilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(6-cianopiridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

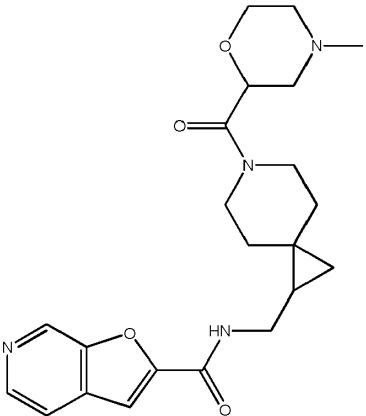
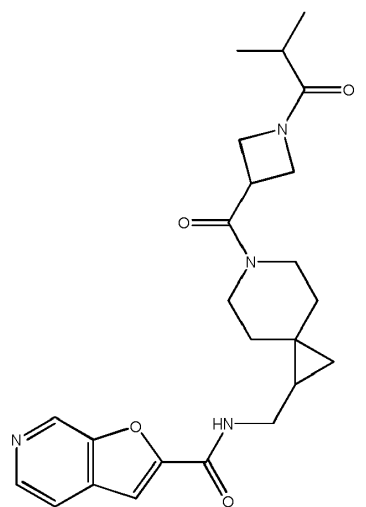
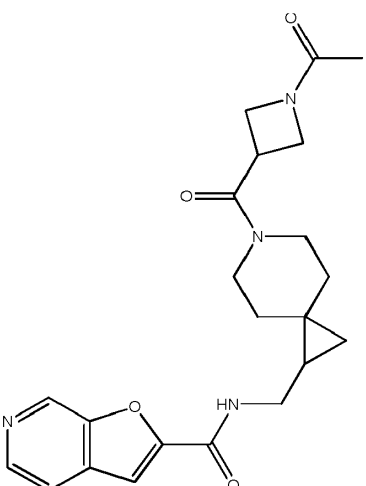
 <p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridin-2-carboxamide core. The amide nitrogen is attached to a 6-azaespiro[2,5]octan-2-yl group. The nitrogen of the 6-azaespiro[2,5]octane is further substituted with a 2,4-dimethyloxazol-5-carbonyl group.</p>	<p>N-[[6-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2- il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridin-2-carboxamide core. The amide nitrogen is attached to a 6-azaespiro[2,5]octan-2-yl group. The nitrogen of the 6-azaespiro[2,5]octane is further substituted with a 2-morpholinopyridin-4-carbonyl group.</p>	<p>N-[[6-(2-morfolinopiridin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2- il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridin-2-carboxamide core. The amide nitrogen is attached to a 6-azaespiro[2,5]octan-2-yl group. The nitrogen of the 6-azaespiro[2,5]octane is further substituted with a cyclopropanocarbonyl group.</p>	<p>N-[[6-(ciclopropanocarbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2- il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

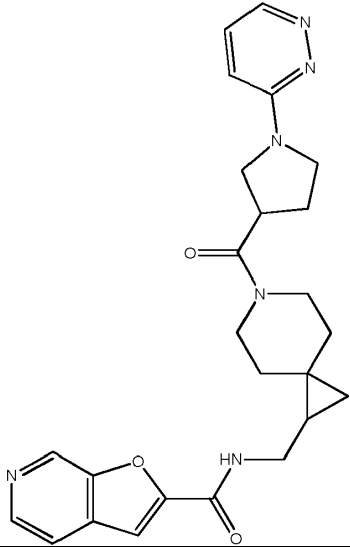
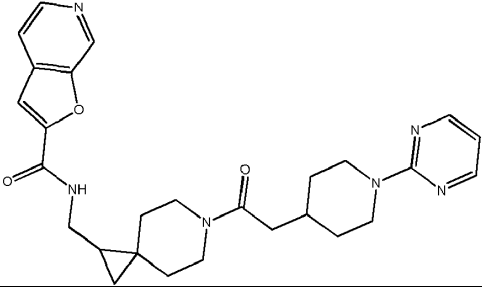
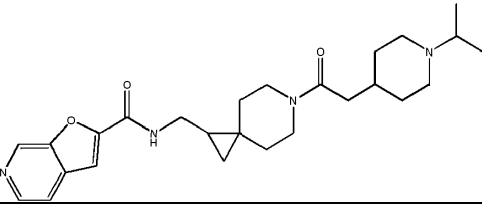
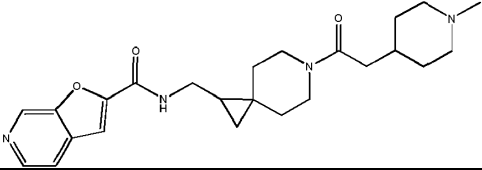
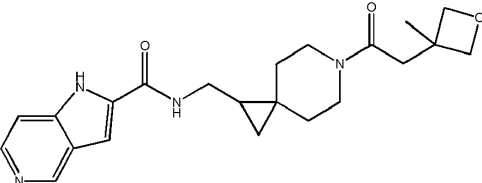
<p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridine ring system with a carboxamide group at position 2. The nitrogen of this amide is connected to a 6-azaespiro[2,5]octane system. The nitrogen of the spiro system is further substituted with a 1-methyl-5-(trifluoromethyl)pyrazol-3-yl carbonyl group.</p>	<p>N-[[6-[1-metil-5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
<p>The structure is similar to the first one, but the pyrazole ring is substituted at position 4 with an isoxazol-5-yl group.</p>	<p>N-[[6-(4-isoxazol-5-il-1-metil-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
<p>The structure is similar to the first one, but the pyrazole ring is substituted at position 4 with a 2-acetamidopyridin-4-yl carbonyl group.</p>	<p>N-[[6-(2-acetamidopiridin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

 <p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridine ring system connected via a methylene bridge to the nitrogen of a 6-azaespiro[2,5]octane ring. The nitrogen of the 6-azaespiro[2,5]octane ring is also bonded to a carbonyl group, which is further attached to a 1H-pyrazol-4-yl group. The 1H-pyrazol-4-yl group is substituted at the 3-position with a tetrazol-1-yl group.</p>	<p>N-[[6-[3-(tetrazol-1-yl)-1H-pirazol-4-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridine ring system connected via a methylene bridge to the nitrogen of a 6-azaespiro[2,5]octane ring. The nitrogen of the 6-azaespiro[2,5]octane ring is also bonded to a carbonyl group, which is further attached to a 6-acetamidopyridin-2-yl group.</p>	<p>N-[[6-(6-acetamidopiridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridine ring system connected via a methylene bridge to the nitrogen of a 6-azaespiro[2,5]octane ring. The nitrogen of the 6-azaespiro[2,5]octane ring is also bonded to a carbonyl group, which is further attached to a 3-ethyl-5-methylisoxazol-4-yl group.</p>	<p>N-[[6-(3-etil-5-metil-isoxazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

 <p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridine ring system with a carboxamide group at position 2. The nitrogen of the amide is attached to a 6-azaespiro[2,5]octane system. The 6-position of the azaspiro system is substituted with a 2-ethyl-5-methyl-1H-pyrazol-3-yl carbonyl group.</p>	<p>N-[[6-(2-etil-5-metil-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure is similar to the first one, but the pyrazole ring is substituted at the 4-position with a 1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl carbonyl group.</p>	<p>N-[[6-(1-etil-3-metil-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
 <p>The structure is similar to the first one, but the pyrazole ring is replaced by a 3-methylisoxazol-4-yl carbonyl group.</p>	<p>N-[[6-(3-metilisoxazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

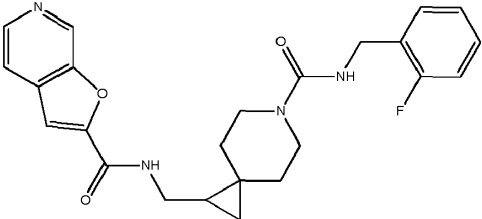
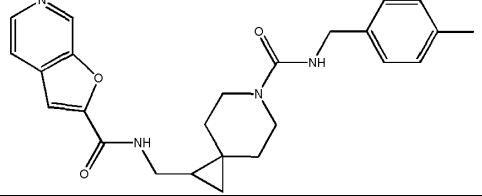
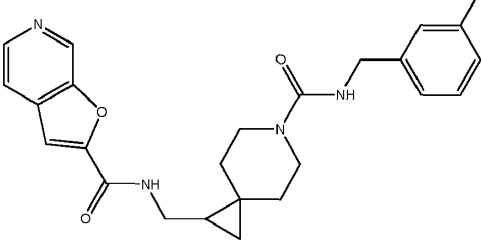
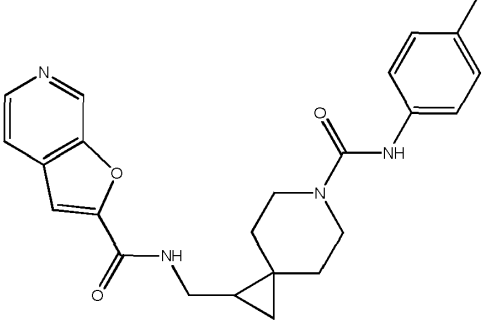
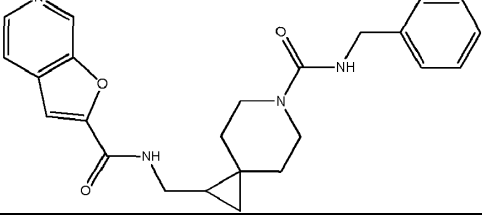
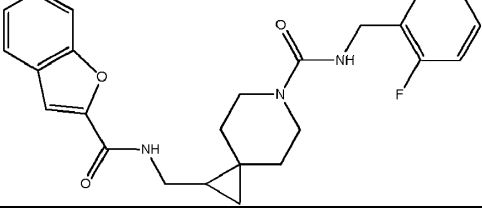
<p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridin-2-carboxamide core. The amide nitrogen is attached to a propyl chain. The second carbon of this chain is substituted with a methyl group and a 3-methyl-1H-pyrazol-1-yl group. The third carbon is attached to the nitrogen of a 6-aza-bicyclo[2.5.1]octane system.</p>	<p>N-[[6-[2-metil-3-(3-metilpirazol-1-il)propanoil]-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
<p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridin-2-carboxamide core. The amide nitrogen is attached to a propyl chain. The second carbon of this chain is attached to the nitrogen of a 6-aza-bicyclo[2.5.1]octane system. The third carbon is attached to the carbonyl group of a 1H-pyrazol-4-yl group.</p>	<p>N-[[6-(1H-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
<p>The structure shows a furo[2,3-c]pyridin-2-carboxamide core. The amide nitrogen is attached to a propyl chain. The second carbon of this chain is attached to the nitrogen of a 6-aza-bicyclo[2.5.1]octane system. The third carbon is attached to the carbonyl group of an acetamide group. The nitrogen of this acetamide group is attached to a 1-methyl-4-piperidyl group.</p>	<p>N-[[6-[2-(1-metilsulfonil-4-piperidil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	<p>N-[[6-(4-metilmorfolin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[1-(2-metilpropanoil)azetidin-3-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1-acetilazetidin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

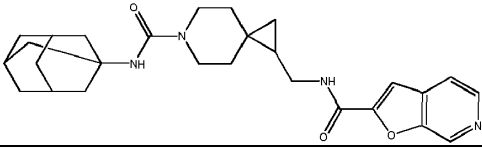
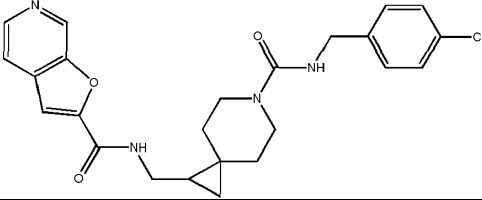
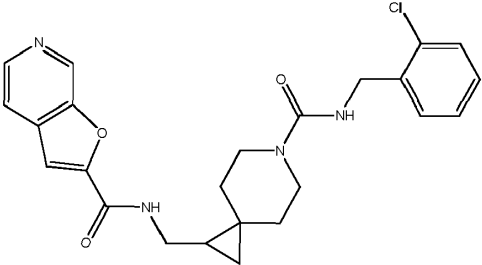
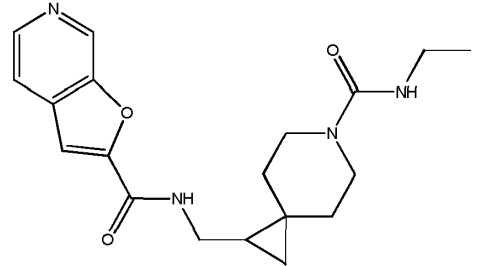
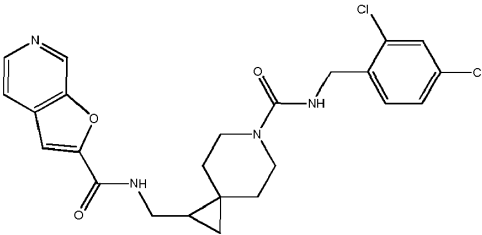
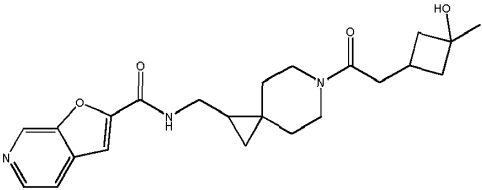
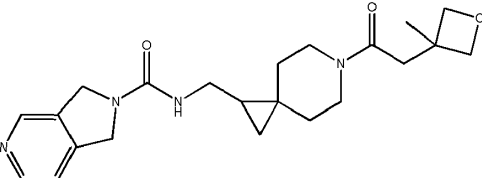
	<p>N-[[6-(1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(1-pirimidin-2-il-4-piperidil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(1-isopropil-4-piperidil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(1-metil-4-piperidil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(3-metiloxetan-3-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>

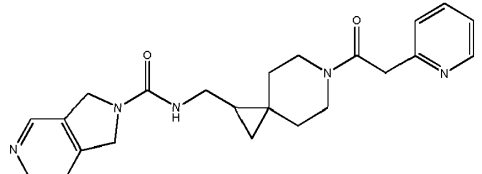
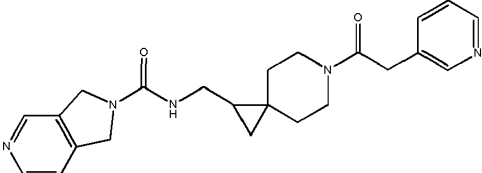
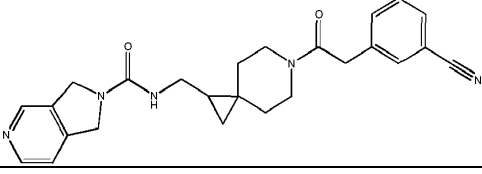
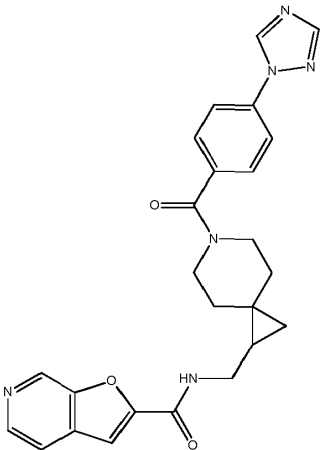
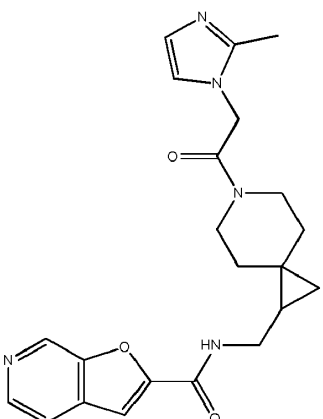
	<p>2-[(1,3-dihidropirrolo [3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de isopropilo;</p>
	<p>N-[[6-[2-(2-cianofenil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3-metoxipropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-[4-(trifluorometilsulfonyl)fenil]acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[3-[acetil(metil)amino]propano il]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

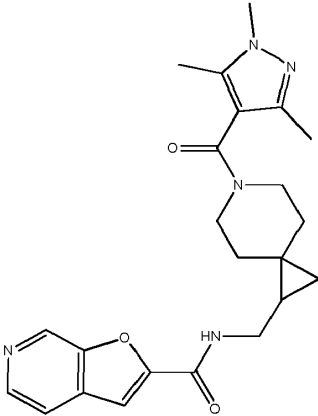
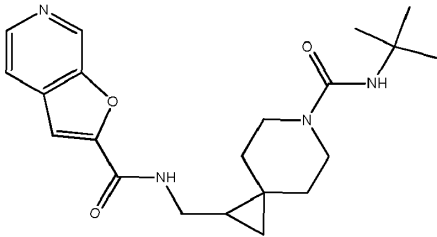
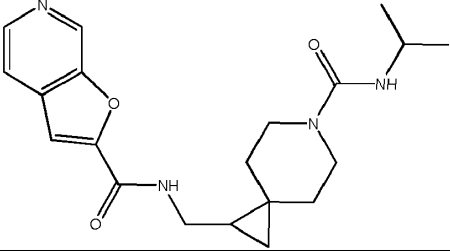
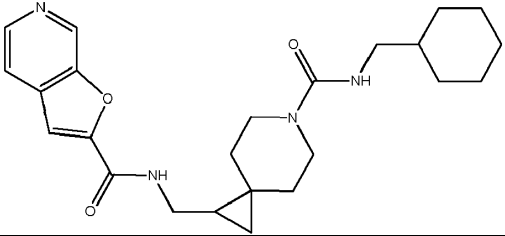
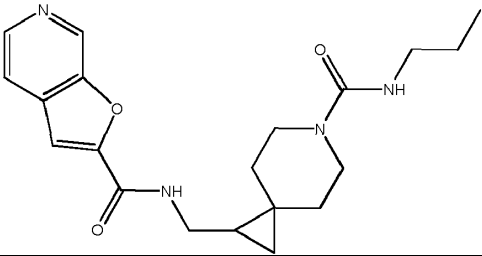
<p>The structure shows a spirocyclic core consisting of a 6-azaespiro[2,5]octane system. At the 2-position of the 6-membered ring, there is a methyl group substituted with a 2-(2-pyridyl)acetyl group. At the 6-position of the 5-membered ring, there is a methyl group substituted with a 2-furo[2,3-c]pyridin-2-carboxamide group.</p>	<p>N-[[6-[2-(2-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
<p>The structure shows a spirocyclic core consisting of a 6-azaespiro[2,5]octane system. At the 2-position of the 6-membered ring, there is a methyl group substituted with a 4-cyanophenylcarbamoyl group. At the 6-position of the 5-membered ring, there is a methyl group substituted with a 2-furo[2,3-c]pyridin-2-carboxamide group.</p>	<p>N-[[6-[(4-cianofenil)carbamoil]-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
<p>The structure shows a spirocyclic core consisting of a 6-azaespiro[2,5]octane system. At the 2-position of the 6-membered ring, there is a methyl group substituted with a 3-tolylmethylcarbamoyl group. At the 6-position of the 5-membered ring, there is a methyl group substituted with a 2-furo[2,3-c]pyridin-2-carboxamide group.</p>	<p>N-[[6-(m-tolilmetilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
<p>The structure shows a spirocyclic core consisting of a 6-azaespiro[2,5]octane system. At the 2-position of the 6-membered ring, there is a methyl group substituted with a 4-tolylcarbamoyl group. At the 6-position of the 5-membered ring, there is a methyl group substituted with a 2-furo[2,3-c]pyridin-2-carboxamide group.</p>	<p>N-[[6-(p-tolilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
<p>The structure shows a spirocyclic core consisting of a 6-azaespiro[2,5]octane system. At the 2-position of the 6-membered ring, there is a methyl group substituted with a benzylcarbamoyl group. At the 6-position of the 5-membered ring, there is a methyl group substituted with a 2-furo[2,3-c]pyridin-2-carboxamide group.</p>	<p>N-[[6-(bencilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	<p>N-[[6-[(2-fluorofenil)metilcarbamoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(p-tolilmetilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(m-tolilmetilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(p-tolilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(bencilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[(2-fluorofenil)metilcarbamoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

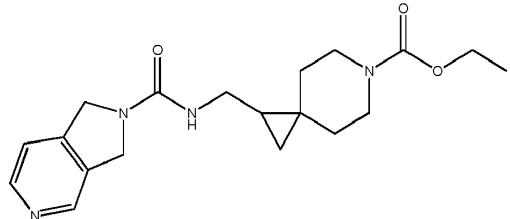
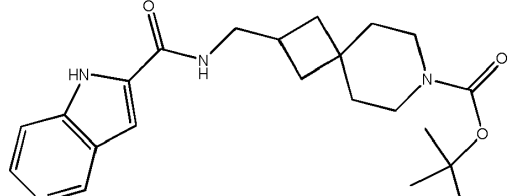
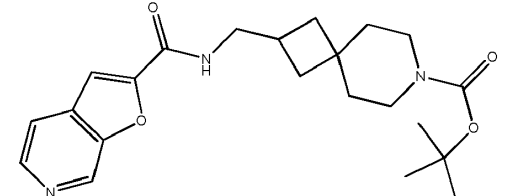
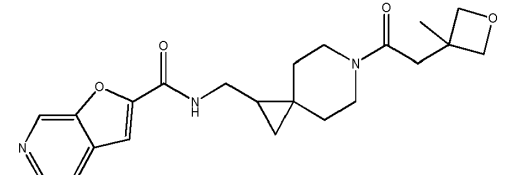
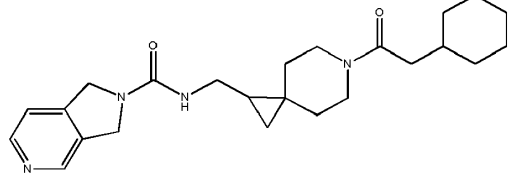
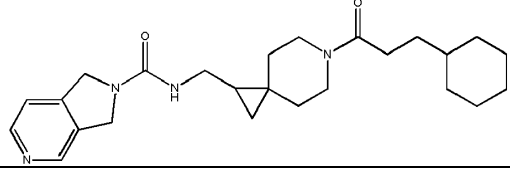
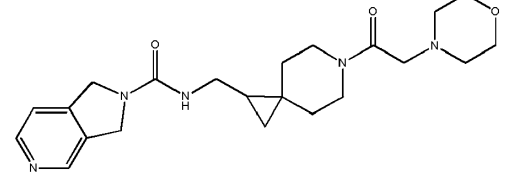
	<p>N-[[6-(p-tolilmetilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[(4-fluorofenil)metilcarbamoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[(2-metoxifenil)metilcarbamoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[(3-metoxifenil)metilcarbamoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[(3-fluorofenil)metilcarbamoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[(4-metoxifenil)metilcarbamoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[(3,4-diclorofenil)metilcarbamoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

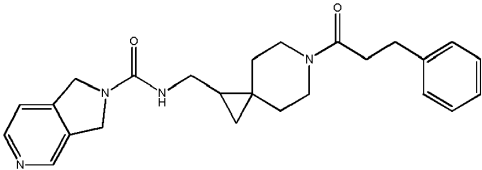
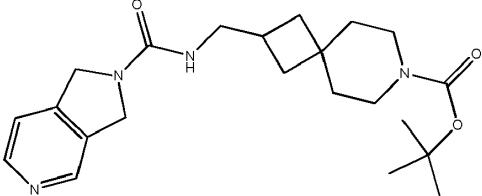
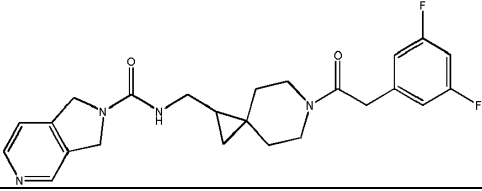
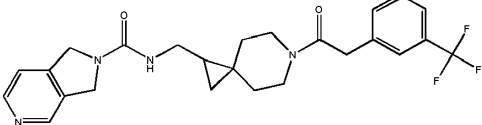
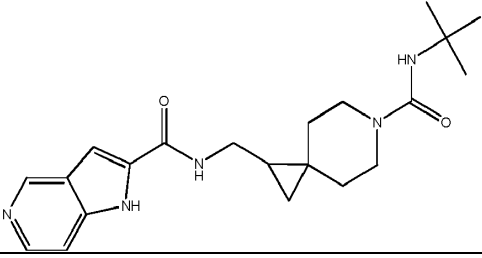
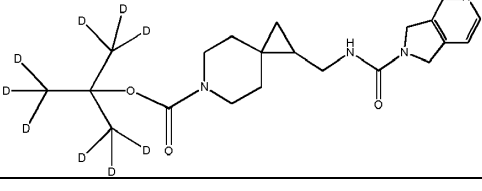
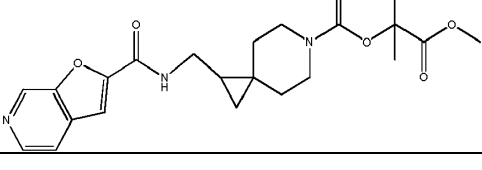
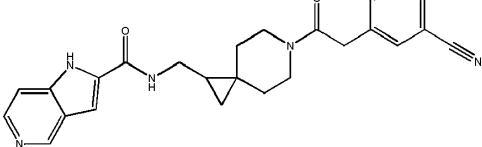
	<p>N-[[6-(1-adamantilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[(4-clorofenil)metilcarbamoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[(2-clorofenil)metilcarbamoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(etilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[(2,4-diclorofenil)metilcarbamoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(3-metiloxetan-3-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>

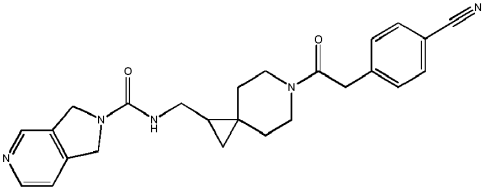
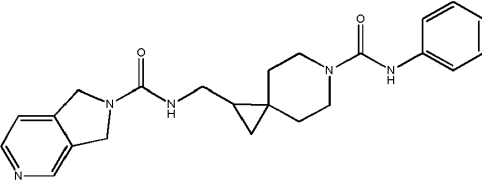
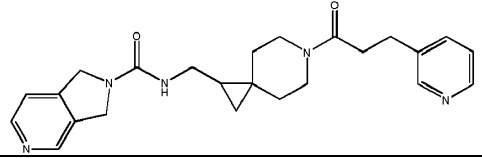
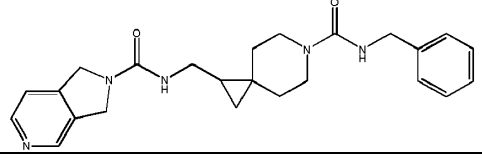
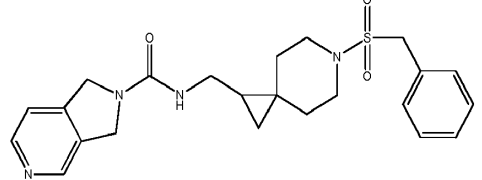
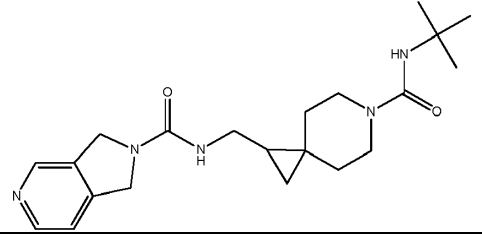
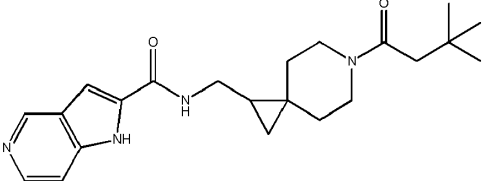
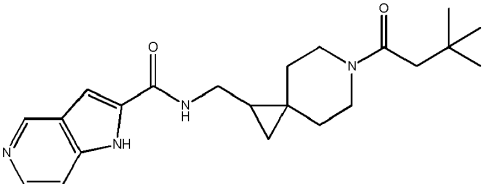
	<p>N-[[6-[2-(2-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(3-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(3-cianofenil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[4-(1,2,4-triazol-1-il)benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(2-metilimidazol-1-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	<p>N-[[6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(terc-butilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(isopropilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(ciclohexilmetilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(propilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	<p>N-[[6-(ciclohexilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(fenilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(1-isopropil-4-piperidil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3-metilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(4-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2-cianoacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>

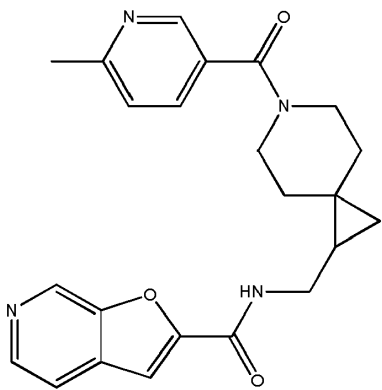
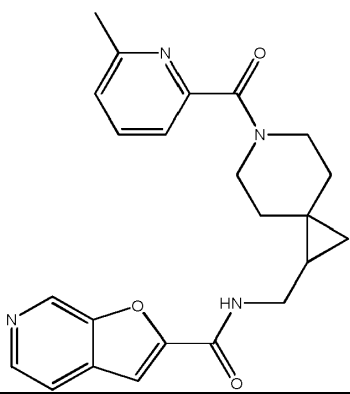
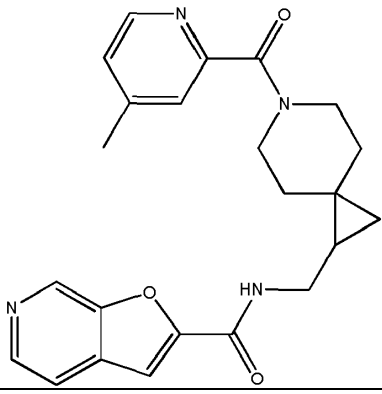
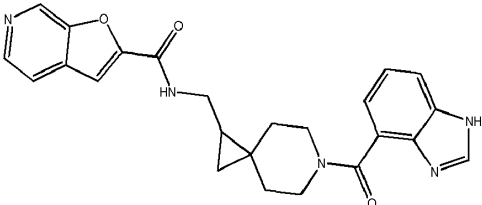
	<p>2-[(1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de etilo;</p>
	<p>2-[(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>2-[(furo[2,3-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>N-[[6-[2-(3-metiloxetan-3-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2-ciclohexilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3-ciclohexilpropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2-morfolinoacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>

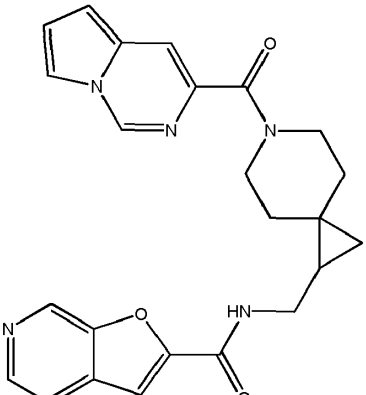
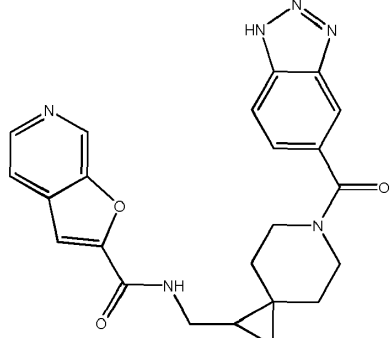
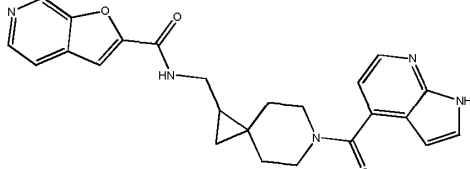
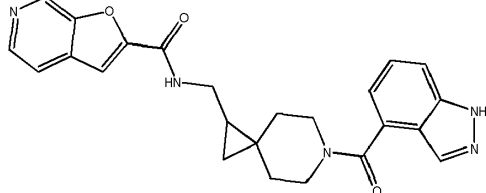
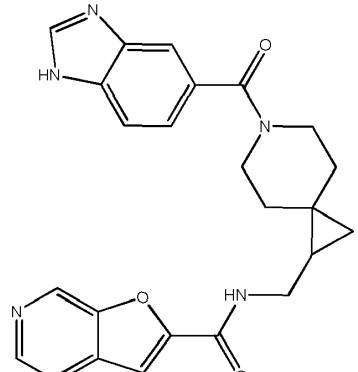
	N-[[6-(3-fenilpropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	2-[(1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo;
	N-[[6-[2-(3,5-difluorofenil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[2-[3-(trifluorometil)fenil]acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(terc-butilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	2-[(1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de [2,2,2-trideuterio-1,1-bis(trideuteriometil)etilo];
	2-[(furo[2,3-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (2-metoxi-1,1-dimetil-2-oxoetilo);
	N-[[6-[2-(3-cianofenil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida;

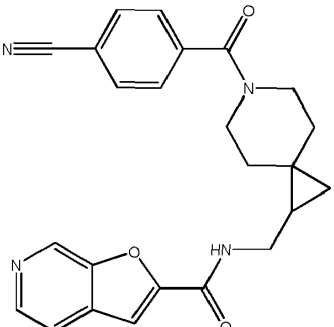
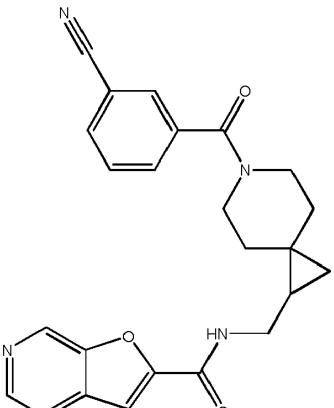
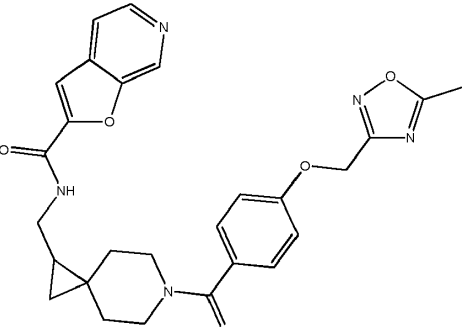
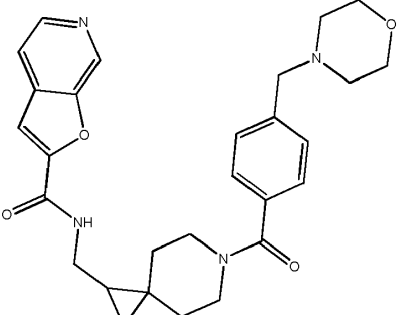
	<p>N-[[6-[2-(4-cianofenil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(fenilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[3-(3-piridil)propanoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(bencilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(bencilsulfonyl)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(terc-butilcarbamoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3,3-dimetilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3,3-dimetilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>

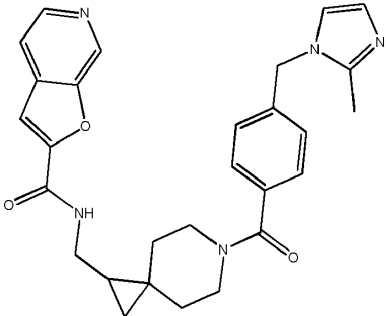
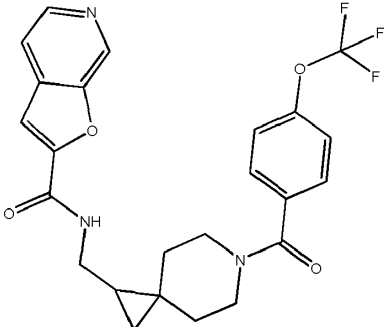
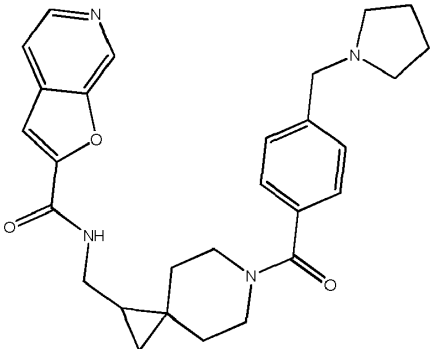
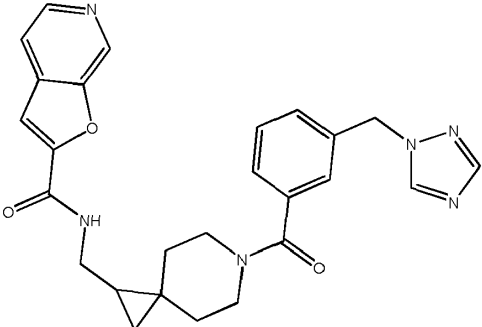
	2-[(furo[2,3-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo);
	N-[[6-[2-(4-cianofenil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	2-[(1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (2-metoxi-1,1-dimetil-etilo);
	N-[[6-(2-tetrahidropiran-4-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(1-metilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(1-isopropil-3,5-dimetil-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octal-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-pirazol-4-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;

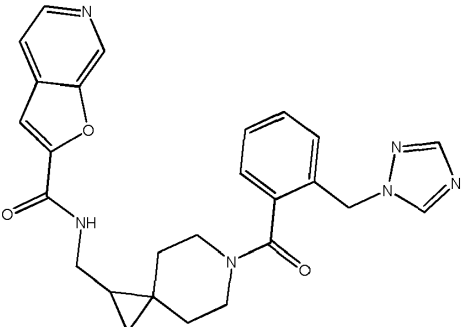
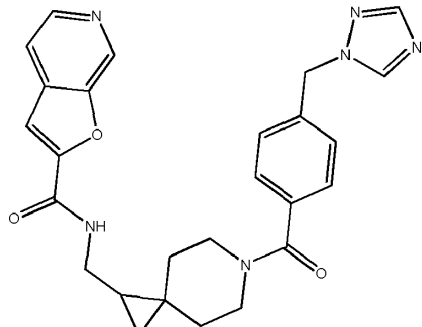
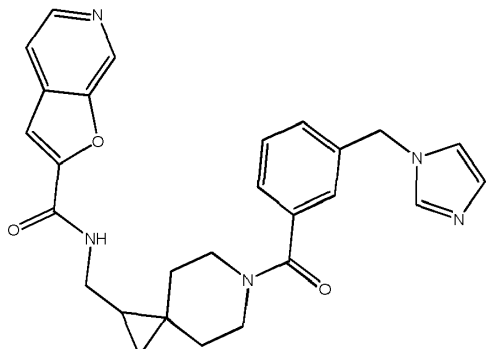
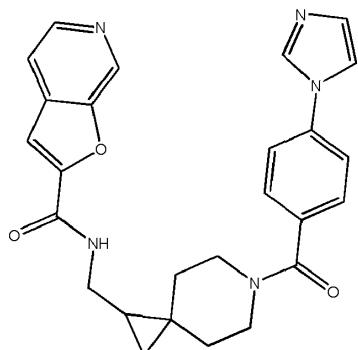
	<p>2-[(1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (1-metilciclobutilo);</p>
	<p>N-[[6-(3-morfolinopropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2,2-difluoro-2-fenil-acetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3-metilpiridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3-metilpiridin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

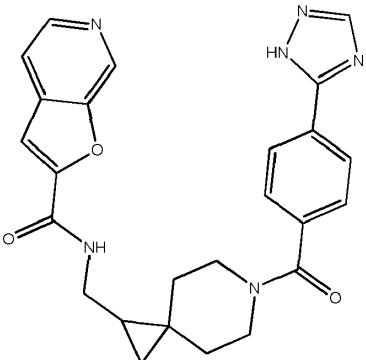
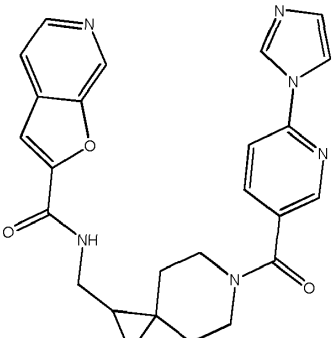
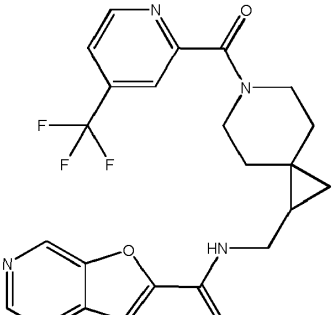
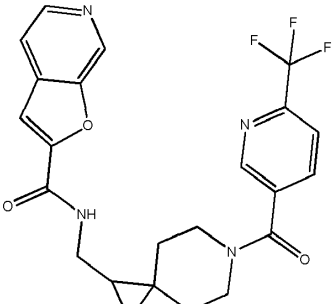
	<p>N-[[6-(6-metilpiridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(6-metilpiridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(4-metilpiridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1H-bencimidazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	<p>N-[[6-(pirrolo[1,2-c]pirimidin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1H-indazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1H-bencimidazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	<p>N-[[6-(4-cianobenzoi)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3-cianobenzoi)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[4-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]benzoi]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[4-(morfolinometil)benzoi]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

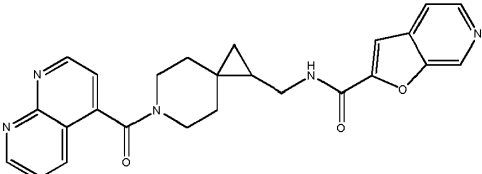
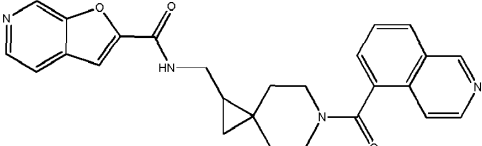
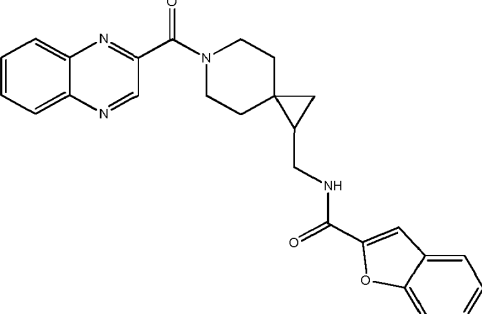
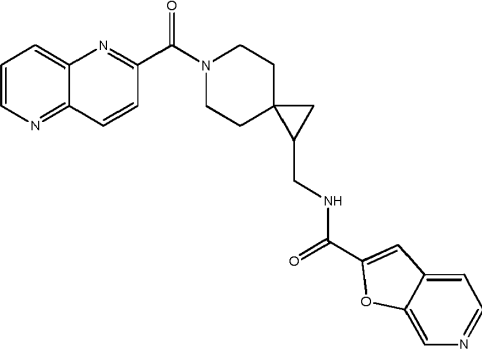
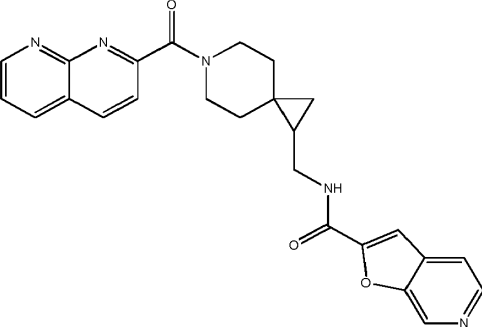
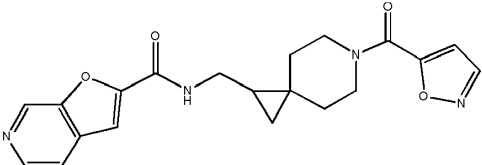
	N-[[6-[4-[(2-metilimidazol-1-il)metil]benzoi]]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[4-(trifluorometoxi)benzoi]]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoi]]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[3-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)benzoi]]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;

	<p>N-[[6-[2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzoyl]-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]methyl]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[4-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzoyl]-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]methyl]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[3-(imidazol-1-ylmethyl)benzoyl]-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]methyl]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(4-imidazol-1-ylbenzoyl)-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]methyl]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

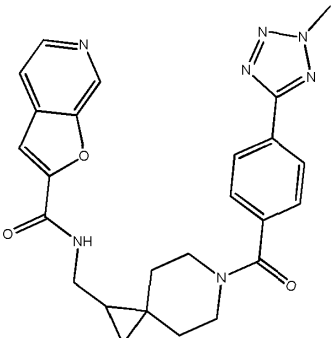
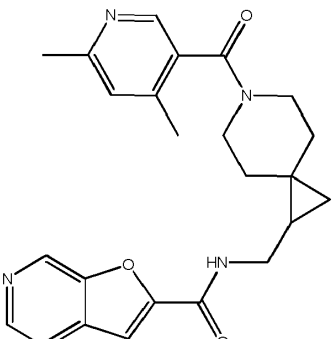
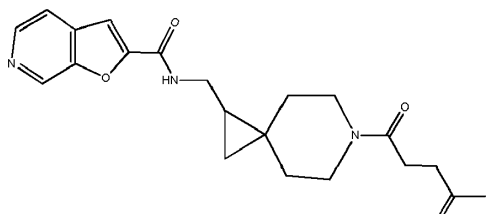
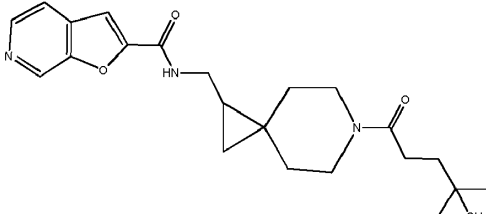
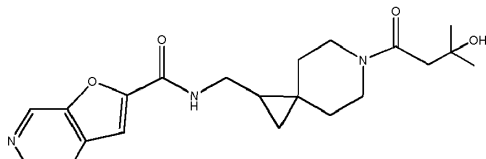
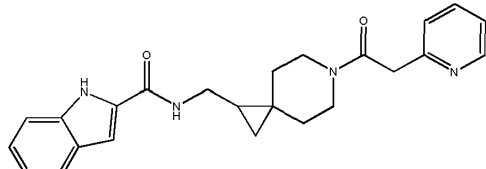
	<p>N-[[6-[4-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)benzoyl]-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(6-imidazol-1-ylpiridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[4-(trifluorometil)piridin-2-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[6-(trifluorometil)piridin-3-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

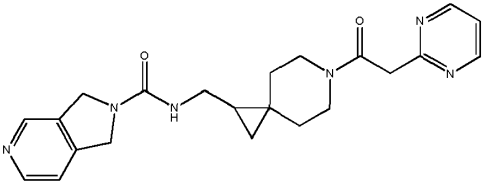
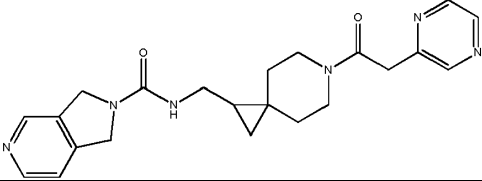
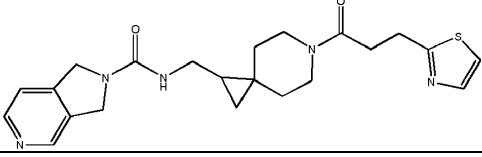
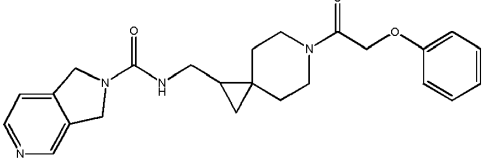
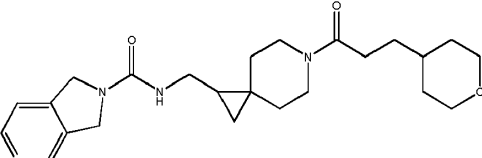
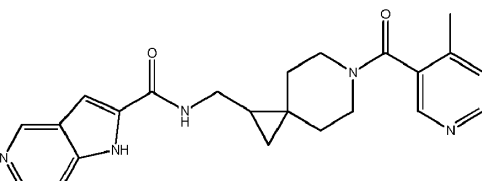
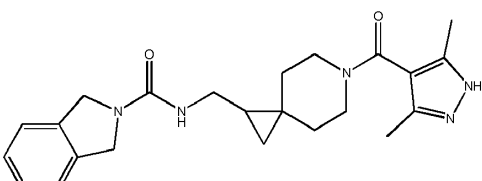
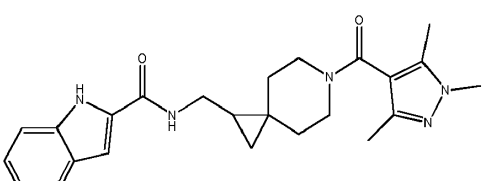
	<p>N-[[6-(3-oxo-4H-1,4-benzoxazin-6-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(4-sulfamoilbenzoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(imidazol-1-ilmetil)benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(quinoxalin-6-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1,6-naftiridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

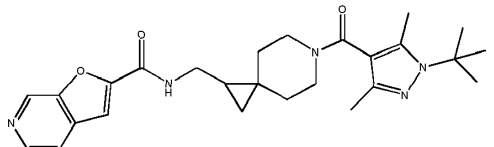
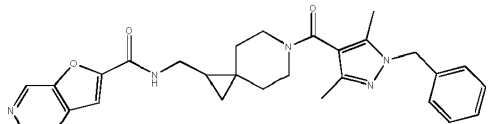
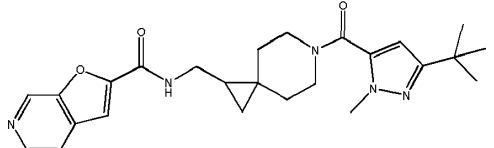
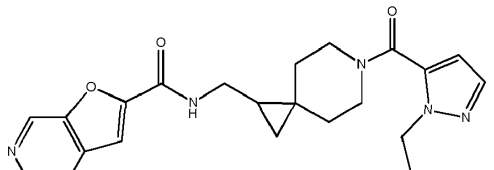
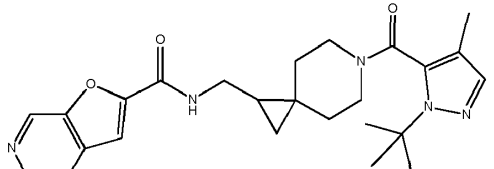
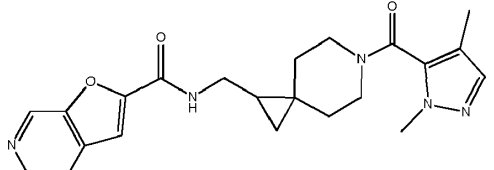
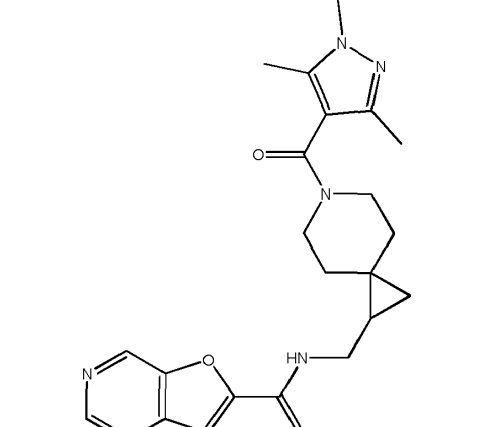
	<p>N-[[6-(2-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3-acetamidobenzoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3-acetamidopiridin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2,1,3-benzoxadiazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

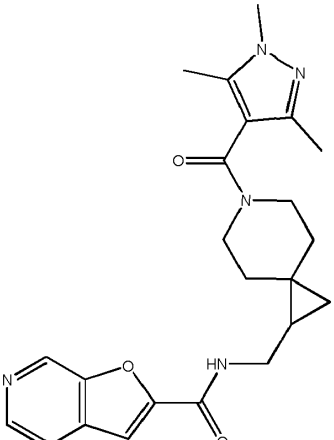
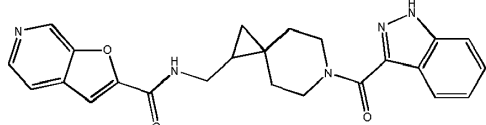
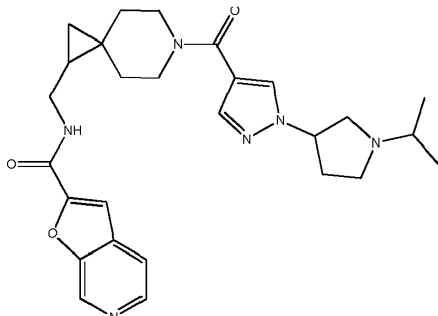
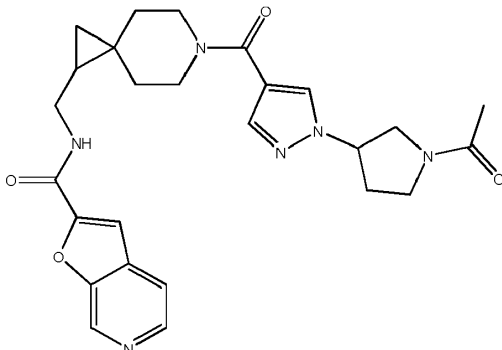
	<p>N-[[6-(1,8-naftiridin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(isoquinolin-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(quinoxalin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1,5-naftiridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1,8-naftiridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(isoxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	N-[[6-(3-metilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	2-[(4,6-dihidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;
	N-[[6-[2-(1,4-dimetil-4-piperidil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[2-(3-hidroxi-3-metilciclobutil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[2-(3-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[2-(4-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(1,3-dimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;

	<p>N-[[6-[4-(2-metiltetrazol-5-il)benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(4,6-dimetilpiridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(4-oxopentanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(4-hidroxi-4-metil-pentanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3-hidroxi-3-metil-butanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(2-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrololo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>

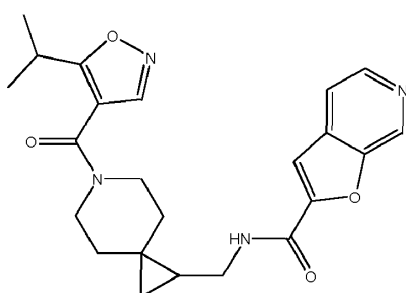
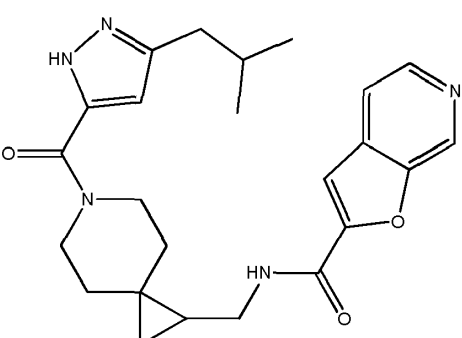
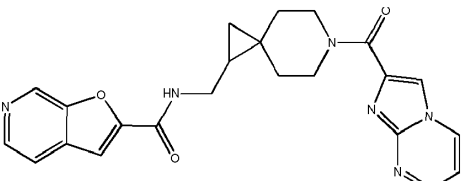
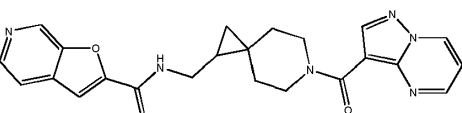
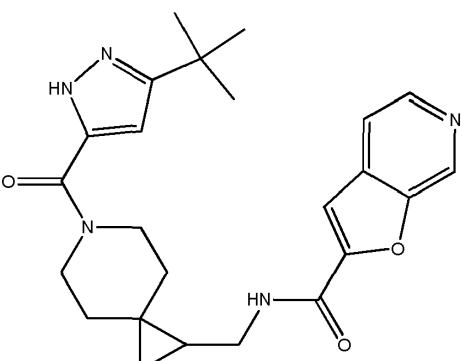
	N-[[6-(2-pirimidin-2-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(2-pirazin-2-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(3-tiazol-2-ilpropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(2-fenoxiacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(3-tetrahidropiran-4-ilpropanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(4-metilpiridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida;

	<p>N-[[6-(1-tert-butyl-3,5-dimetil-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1-bencil-3,5-dimetil-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(5-tert-butyl-2-metil-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2-etilpirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2-tert-butyl-4-metil-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2,4-dimetilpirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

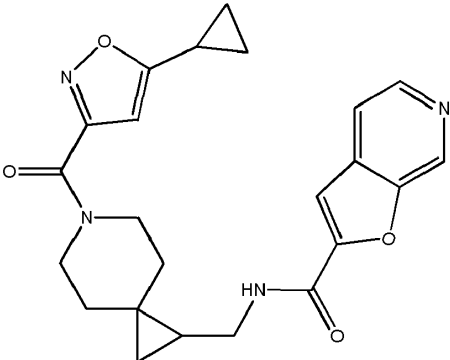
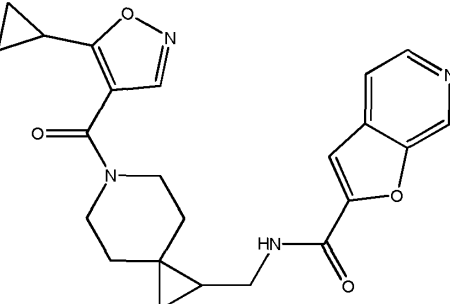
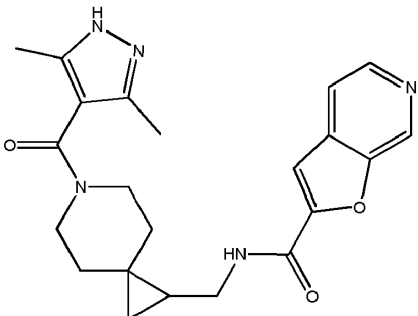
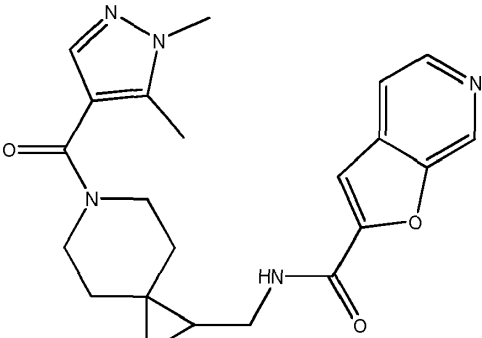
	<p>N-[[6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1H-indazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[1-(1-isopropilpirrolidin-3-il)pirazol-4-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[1-(1-acetilpirrolidin-3-il)pirazol-4-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

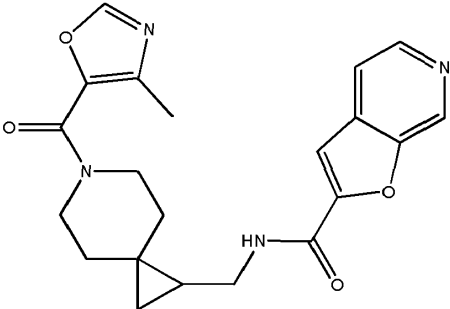
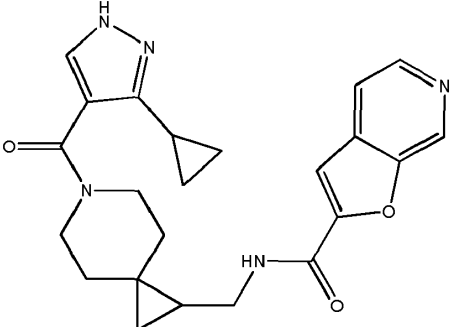
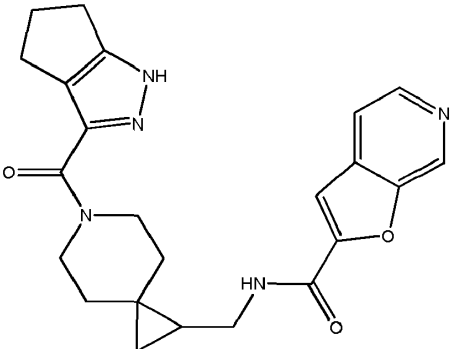
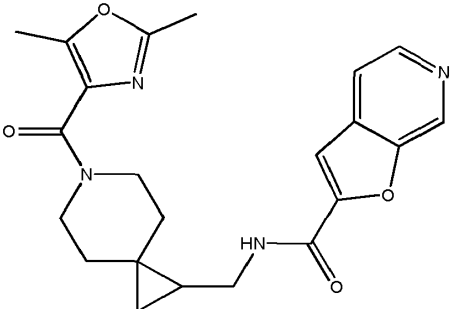
	<p>N-[[6-[5-(1,3-dimetilpirazol-4-il)isoxazol-3-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>3-[2-[(furo[2,3-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carbonil]-4,6-dihidro-1H-pirrol[3,4-c]pirazol-5-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>N-[[6-[1-(1-metilpirrolidin-3-il)pirazol-4-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2-terc-butil-5-metil-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2-metilimidazo[[1,2-a]piridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

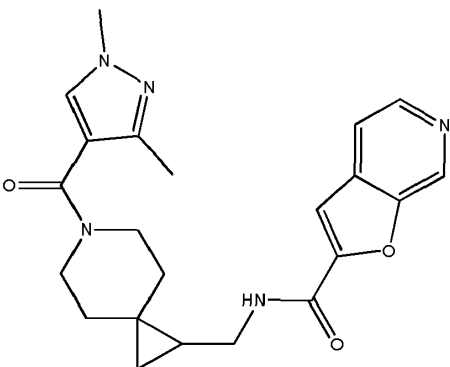
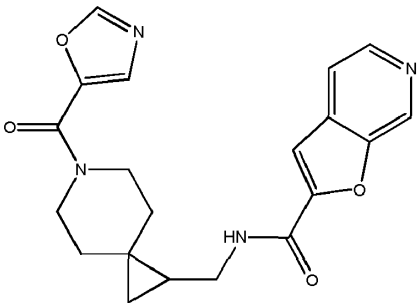
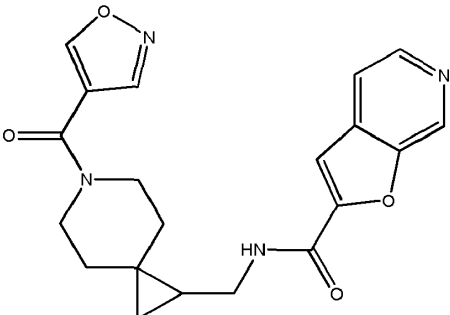
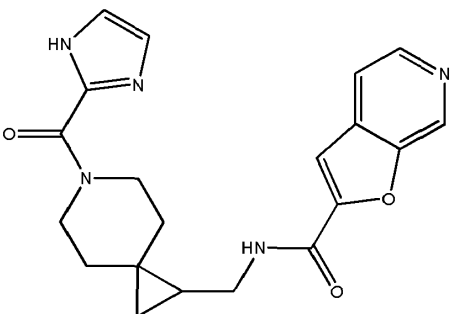
	N-[[6-(6-metil-1H-bencimidazol-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(5-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(6-fluoro-1H-indazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(1-etil-3,5-dimetil-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(imidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;

	<p>N-[[6-(5-isopropylisoxazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3-isobutil-1H-pirazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3-terc-butil-1H-pirazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-yl]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

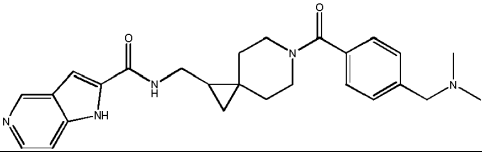
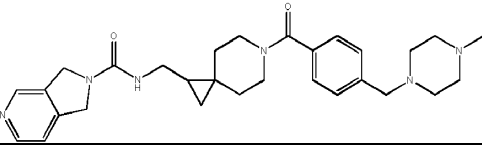
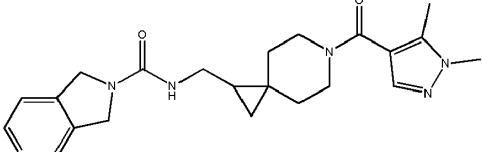
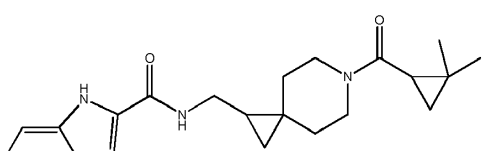
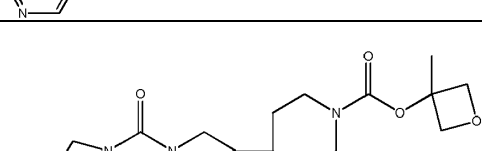
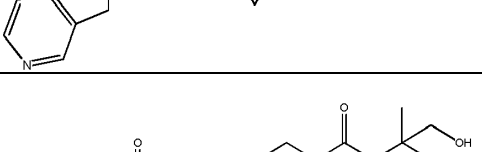
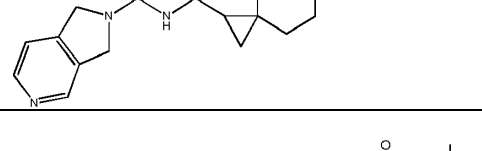
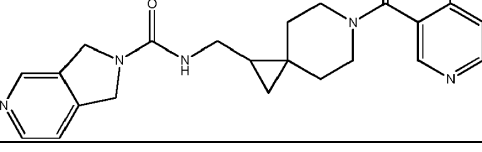
	<p>N-[[6-(5-isopropil-1H-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3-isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2-isopropilpirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(5-etil-2-metil-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	N-[[6-(5-ciclopropilisoxazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(5-ciclopropilisoxazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(1,5-dimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;

	<p>N-[[6-(4-metiloxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2,5-dimetiloxazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

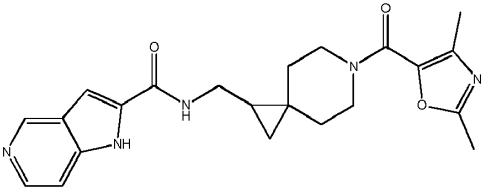
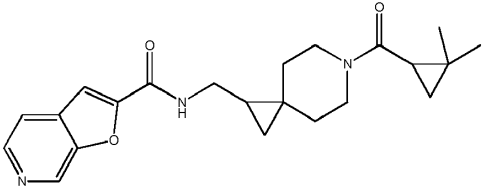
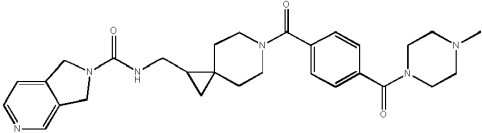
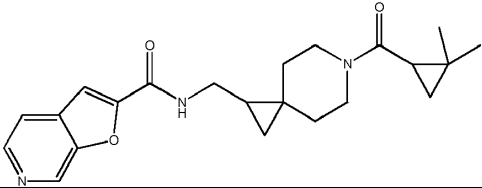
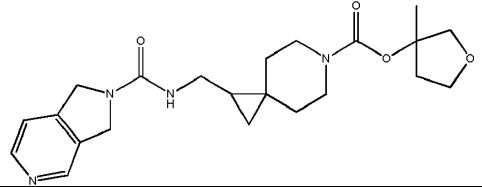
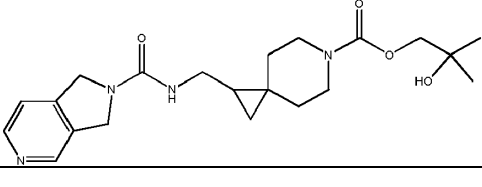
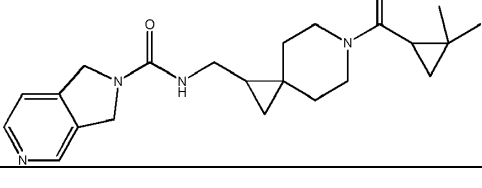
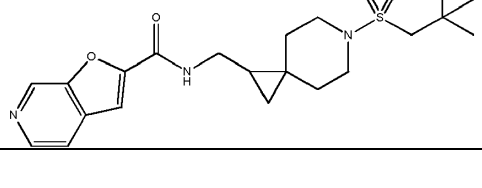
	N-[[6-(1,3-dimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(oxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(isoxazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(1H-imidazol-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;

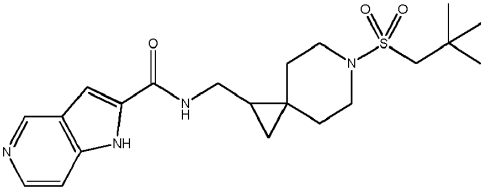
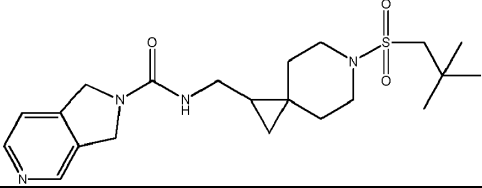
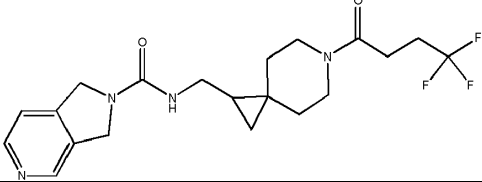
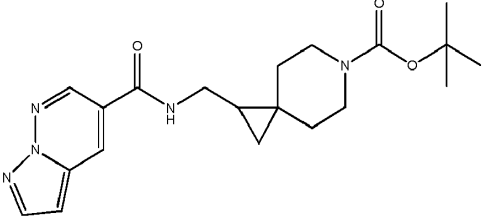
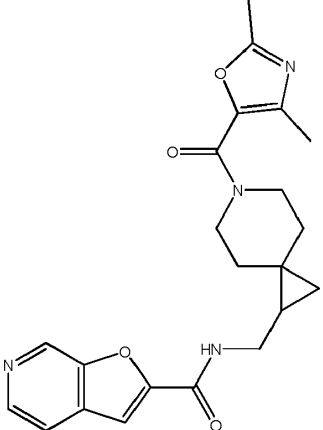
	<p>N-[[6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoi]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(5-metilpiridin-2-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoi]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[3-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoi]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>

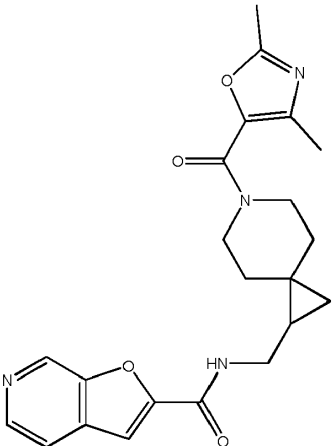
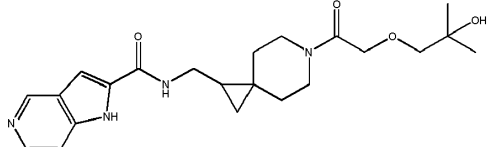
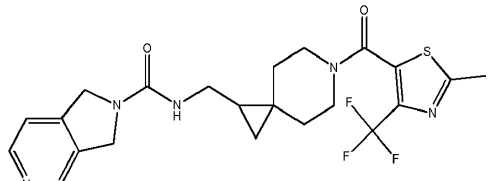
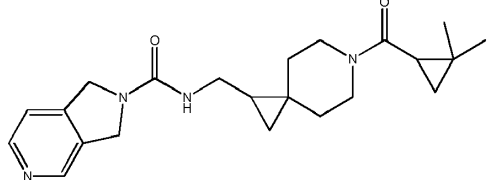
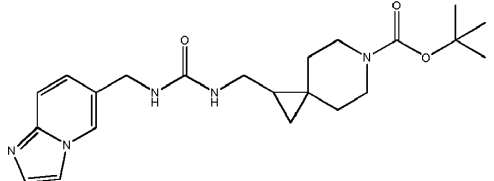
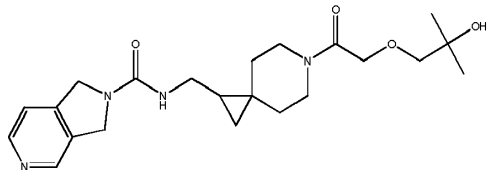
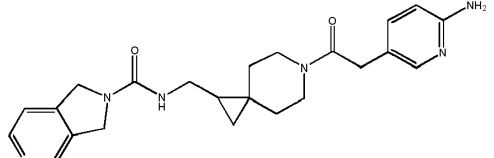
	N-[[6-[4-[(dimetilamino)metil]benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(1,5-dimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(2,2-dimetilciclopropanocarbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	2-[(1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (3-metiloxetan-3-ilo);
	2-[(1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (2-hidroxi-1,1-dimetil-etilo);
	N-[[6-(4-metilpiridin-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;

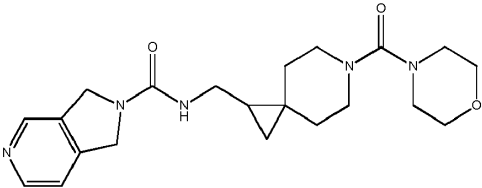
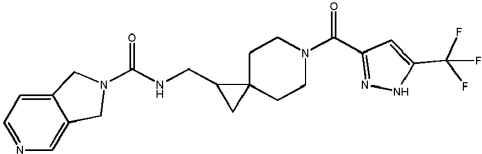
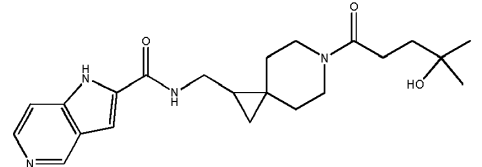
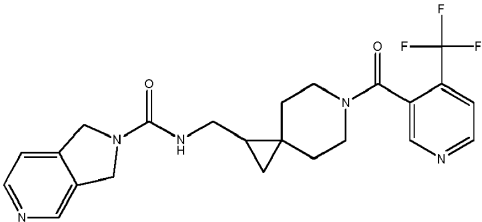
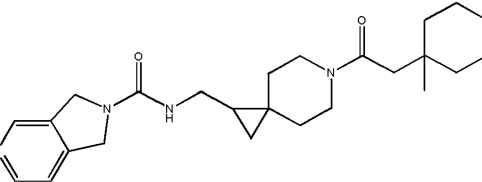
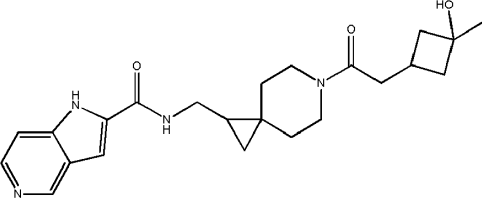
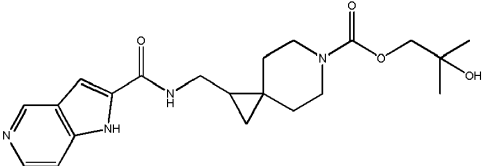
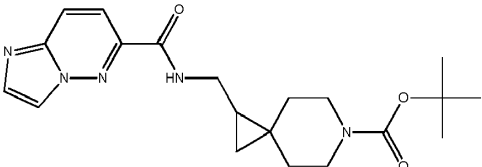
	N-[[6-(4-isoxazol-5-il-1-metil-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[2-(1,4-dimetil-4-piperidil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[2-(2-cianofenil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	2-[(1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (2-acetamido-1,1-dimetil-etilo);
	N-[[6-(2-tiazol-2-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(4-hidroxi-4-metil-pentanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[(3-metiloxetan-3-il)carbamoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;

	N-[[6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(2,2-dimetilciclopropanocarbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(1,3,5-trimetilpirazol-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	2-[[[(1,1,3,3-tetradeuteriopirrol[3,4-c]piridin-2-carbonil)amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;
	N-[[6-(3-ciclopropil-1H-pirazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(4-isoxazol-5-il-1-metil-pirazol-3-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida;

	N-[[6-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(2,2-dimetilciclopropanocarbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(2,2-dimetilciclopropanocarbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	2-[(1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (3-metiltetrahidrofurano-3-ilo);
	2-[(1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (2-hidroxi-2-metil-propilo);
	N-[[6-(2,2-dimetilciclopropanocarbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(2,2-dimetilpropilsulfonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;

	<p>N-[[6-(2,2-dimetilpropilsulfonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2,2-dimetilpropilsulfonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(4,4,4-tritluorobutanil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>2-[(pirazolo[1,5-b]piridazin-5-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>N-[[6-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	<p>N-[[6-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirolo[3,2-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-metil-4-(trifluorometil)tiazol-5-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2,2-dimetilciclopropanocarbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>2-[(imidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetilcarbamoilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>N-[[6-[2-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[2-(6-amino-3-piridil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	N-[[6-(morfolin-4-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(4-hidroxi-4-metil-pentanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[4-(trifluorometil)piridin-3-carbonil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[2-(4-metiltetrahidropiran-4-il)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-[2-(3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carboxamida;
	2-[(1H-pirrol[3,2-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (2-hidroxi-2-metil-propilo);
	2-[(imidazo[1,2-b]piridazin-6-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;

	<p>N-[[6-[2-[4-metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]acetil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-(2,4-dimetiltiazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>N-[[6-[4-(1-metil-4-piperidil)benzoil]-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>2-[[6-amino-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carbonil]amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;</p>
	<p>N-[[6-(2-pirimidin-5-ilacetil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>1,1,3,3-tetradeuterio-N-[[6-(3-metilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>
	<p>2-[[1,1,3,3-tetradeuteriopirrol[3,4-c]piridin-2-carbonil]amino]metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (3-metiloxetan-3-ilo);</p>
	<p>1,1,3,3-tetradeuterio-N-[[6-(2,4-dimetiloxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]pirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;</p>

	N-[(6-benzoil-6-azaespiro[2,5]octan-2-il)metil]furo[2,3-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[(2S)-6-(3-metilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[(2R)-6-(3-metilbutanoil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	N-[[6-(4-metiloxazol-5-carbonil)-6-azaespiro[2,5]octan-2-il]metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida;
	2-[(furo[2,3-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de isopropilo;
	2-[(furo[2,3-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (3-metiloxetan-3-ilo);
	N-[(6-benzoil-6-azaespiro[2,5]octan-2-il)metil]-1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxamida; y
	(2S)-2-[(1,3-dihidropirrol[3,4-c]piridin-2-carbonilamino)metil]-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de (3-metiloxetan-3-ilo);

y estereoisómeros de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y estereoisómeros.

12. Una composición farmacéutica que comprende: (a) una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende adicionalmente un agente de

rescate seleccionado entre el grupo que consiste en nicotinamida, ácido nicotínico, y nicotinamida mononucleótido (NMN), o cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más agentes adyuvantes activos adicionales, en la que dicho uno o más agentes adyuvantes activos adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en un agente citotóxico, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán, camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, las epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, tipifarnib (Zarnestra[®]), R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa[®], Tarceva[®], C225, GLEEVEC[®], intron[®], Peg-Intron[®], combinaciones de aromatasa, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, leucovorina, oxaliplatino (ELOXATIN[®]), pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, Mithramycin[™], desoxicofomicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17 α -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteroneacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxiiurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, Navelbene, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, vinorelbina, porfímero, Erbitux, liposomal, tiotepa, altretamina, melfalán, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, ifosfomida, rituximab, campath, leucovorina, y dexametasona, bicalutamida, carboplatino, clorambucilo, megestrol, valrubicina y NIASPAN[®].

14. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección médica, un sujeto que padece o diagnosticado con, mediada por la actividad de NAMPT, tal como un tumor sólido o líquido, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia, linfoma, cáncer de ovario, glioma, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, tumores rino-gástricos, cáncer colorrectal, cáncer del SNC, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, enfermedad de Hodgkin, artritis reumatoide, diabetes, aterosclerosis, sepsis, envejecimiento o inflamación.

15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el compuesto para su uso comprende además un agente de rescate seleccionado entre el grupo que consiste en nicotinamida, ácido nicotínico, y nicotinamida mononucleótido (NMN), o al menos un compuesto selección entre el grupo que consiste en: un agente citotóxico, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecán, camptostar, topotecán, paclitaxel, docetaxel, las epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH 66336, tipifarnib (Zarnestra[®]), R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa[®], Tarceva[®], C225, GLEEVEC[®], intron[®], Peg-Intron[®], combinaciones de aromatasa, ara-C, adriamicina, citoxano, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, leucovorina, oxaliplatino (ELOXATIN[®]), pentostatina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, Mithramycin[™], desoxicofomicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17 α -etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximasterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, medroxiprogesteroneacetato, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxiiurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, Navelbene, anastrozol, letrozol, capecitabina, reloxafina, droloxafina, hexametilmelamina, avastina, herceptina, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, vinorelbina, porfímero, Erbitux, liposomal, tiotepa, altretamina, melfalán, trastuzumab, lerozol, fulvestrant, exemestano, ifosfomida, rituximab, campath, leucovorina, dexametasona, bicalutamida, clorambucilo, megestrol, valrubicina, vinblastina, y NIASPAN[®].