

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 209**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2012 PCT/EP2012/076447**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13092893**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2012 E 12812248 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2794593**

54 Título: **Compuestos espiroamínicos como antagonistas de orexina**

30 Prioridad:

21.12.2011 IT MI20112329

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

13.07.2017

73 Titular/es:

**ROTTAPHARM BIOTECH S.R.L. (100.0%)
Via Valosa di Sopra, 9
20900 Monza (MB), IT**

72 Inventor/es:

**STASI, LUIGI PIERO;
ROVATI, LUCIO CLAUDIO;
ARTUSI, ROBERTO;
COLACE, FABRIZIO;
MANDELLI, STEFANO y
PERUGINI, LORENZO**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 624 209 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos espiroamínicos como antagonistas de orexina

- 5 La invención se refiere a derivados espiroamínicos novedosos y a su uso como agentes farmacéuticos. La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de esos compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) y a su uso como antagonistas dobles de los receptores de orexina 1 y orexina 2.

10 **Antecedentes de la invención**

La señalización de orexina (o hipocretina) está mediada por dos receptores y dos antagonistas peptídicos. Los dos péptidos de orexina (orexina A y orexina B), a continuación en el presente documento denominados orexinas, se unen a dos receptores de alta afinidad, denominados receptores de orexina 1 y orexina 2. El receptor de orexina 1 es selectivo a favor de orexina A, mientras que el receptor de orexina 2 se une a ambas orexinas con afinidades similares. Las orexinas son productos de escisión del mismo gen, la prepro-orexina. En el sistema nervioso central, las neuronas que expresan la prepro-orexina, el precursor a partir del cual se produce la orexina, se encuentran en el núcleo perifornical, el hipotálamo dorsal y el hipotálamo lateral (C. Peyron *et al.*, *J. Neurosci.*, 1998, 18(23), 9996–10015). Las células orexinérgicas de estos núcleos se proyectan a muchas áreas del cerebro, extendiéndose rostralmente hasta los bulbos olfativos y caudalmente hasta la médula espinal (van den Pol, A.N. *et al.*, *J. Neuroscience.*, 1999, 19(8), 3171–3182).

La amplia distribución en el SNC de las proyecciones de orexina y de neuronas que expresan receptores de orexina sugiere la participación de las orexinas en varias funciones fisiológicas, que incluyen la alimentación, la ingesta de líquidos, el despertar, el estrés, la recompensa, el metabolismo y la reproducción (T. Sakurai, *Nature Reviews Neuroscience*, 2007, 8(3), 171–181). La necrosis dirigida de células que expresan prepro-orexina sugiere que los papeles más importantes desde el punto de vista fisiológico de las orexinas probablemente sean los efectos sobre el despertar, la alimentación y el metabolismo (J. Hara *et al.*, *Neuron*, 2001, 30, 345–354). Una prominente proyección neuronal de orexina a través del nervio vago probablemente media en los efectos centrales de la orexina sobre los parámetros cardíacos (W.K. Samson *et al.*, *Brain Res.*, 1999, 831, 248–253; T. Shirasaka *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 1999, 277, R1780–R1785; C.–T. Chen *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 2000, 278, R692–R697), la secreción de ácido gástrico y la motilidad gástrica (A.L. Kirchgessner y M.–T. Liu, *Neuron*, 1999, 24, 941–951; N. Takahashi *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1999, 254, 623–627). Varios conjuntos de pruebas indican que el sistema de orexina es un importante modulador del despertar. Los roedores que recibieron orexinas por vía intracerebroventricular permanecieron más tiempo despiertos (Piper *et al.*, *J. Neurosci.* 2000, 12, 726–730). Los efectos mediados por las orexinas sobre el despertar se han vinculado con las proyecciones neuronales de las orexinas a neuronas histaminérgicas en el núcleo tuberomamilar (TMN) (Yamanaka *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2002, 290, 1237–1245). Las neuronas del TMN expresan principalmente el receptor de orexina 2, y el receptor de orexina 1 en menor grado. Los roedores cuyo gen de prepro-orexina se ha desactivado, o cuyas neuronas orexinérgicas se han lesionado, muestran una alteración del ciclo de sueño/vigilia similar a la narcolepsia (Chemelli *et al.*, *Cell* 1999, 98, 437–451; Hara *et al.*, 2001, citado anteriormente). Los modelos de narcolepsia en perros han demostrado tener receptores de orexina 2 mutantes o no funcionales (Lin *et al.*, *Cell* 1999, 98, 365–376). La narcolepsia humana parece estar vinculada con una señalización de orexina deficiente, probablemente relacionada con la supresión inmunitaria de neuronas orexinérgicas en el hipotálamo lateral (Mignot *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.* 2001, 68: 686–699; Minot & Thorsby, *New England J. Med.* 2001, 344, 692) o, en casos poco comunes, con mutaciones en el gen de orexina 2 (Peyron *et al.*, *Nature Med.* 2000, 6, 991–997). La divulgación de que las ratas, los perros y los seres humanos tratados con el antagonista doble del receptor de orexina 1/2, ACT–078573 (Brisbare–Roch *et al.*, *Nature Medicine*, 2007, 13, 150–155) presentaban un menor nivel de alerta, junto con signos clínicos y electroencefalográficos (EEG) característicos del sueño proporciona pruebas para respaldar el papel del sistema de orexina en la regulación del despertar, y los estados de sueño y vigilia. Los datos de EEG indican que la orexina 2 puede ser más importante que la orexina 1 en la modulación del sueño y la vigilia (P. Malherbe *et al.*, *Molecular Pharmacology* (2009) 76(3):618–31; C. Dugovic *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009, 330(1), 142–151). Por tanto, los trastornos del ciclo de sueño–vigilia son dianas probables de la terapia con antagonistas del receptor de orexina 2. Los ejemplos de tales trastornos incluyen trastornos de transición de sueño–vigilia, insomnio, síndrome de piernas inquietas, desfase horario, alteración del sueño y trastornos del sueño como consecuencia de trastornos neurológicos (por ejemplo, manías, depresiones, depresión maníaca, esquizofrenia y síndromes de dolor (por ejemplo, fibromialgia, dolor neuropático). El sistema de orexina también interacciona con los sistemas de dopamina del cerebro. Las inyecciones intracerebroventriculares de orexinas en ratones aumentan la actividad locomotora, la conducta de aseo y la estereotipificación; estos efectos sobre la conducta se revierten con la administración de antagonistas del receptor de dopamina D2 (Nakamura *et al.*, *Brain Research*, 873(1), 181–7). Por tanto, los moduladores de orexina 2 pueden ser útiles para tratar diversos trastornos neurológicos; por ejemplo, agonistas o reguladores por incremento para tratar la catatonía, antagonistas o reguladores por disminución para tratar la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Tourette, la ansiedad, el delirio y las demencias. Pruebas recientes indican un papel de la orexina en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer (Kang *et al.*, *Science Express*, 2009, 1–10). Se demostró que los niveles de fluidos intersticiales cerebrales de amiloide beta fluctuaban durante el día tanto en seres humanos como en roedores, y la privación de sueño en los roedores condujo a aumentos

significativos en los niveles de fluidos intersticiales cerebrales de amiloide beta. La infusión de un antagonista doble de orexina a roedores suprimió los niveles intersticiales de amiloide beta y eliminó la variación diurna natural de amiloide beta. La reducción de los niveles de amiloide beta en fluido intersticial se correlaciona con una reducción de la formación de placa amiloide, un rasgo distintivo de la enfermedad de Alzheimer, y, en consecuencia, la regulación del tiempo de sueño podría inhibir potencialmente la agregación de amiloide beta y ralentizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

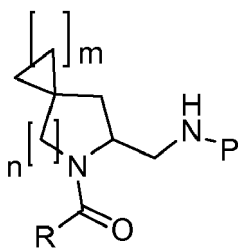
Las neuronas de orexina se proyectan a muchas regiones del cerebro asociadas con la función de recompensa (T. Sakurai, citado anteriormente), y la investigación, centrada en modelos animales de ingesta de fármacos, recompensa y reanudación, ha expandido el vínculo entre el sistema de orexina y la adicción. Un conjunto exhaustivo de datos sugiere que los fármacos adictivos activan el sistema de orexina, lo que a su vez potencia la recompensa farmacológica o la búsqueda de drogas (G. Aston-Jones *et al.*, *Neuropharmacology*, 2009, 56 (Suppl 1) 1 12–121. Por tanto, se han demostrado interacciones entre la nicotina (J. K. Kane *et al.*, *Endocrinology*, 2000, 141 (10), 3623–3629; J. K. Kane *et al.*, *Neurosci. Lett.*, 2001, 298(1), 1–4), la morfina (D. Georgescu, *et al.*, *J. Neurosci.*, 2003, 23(8), 3106–3111) y las anfetaminas (C. J. Winrow *et al.*, *Neuropharmacology*, 2010, 58(1), 185–94) y el sistema de orexina. Estudios adicionales realizados por varios laboratorios han demostrado una importante relación entre el sistema de orexina y el consumo de etanol. A modo de ejemplo, se demostró que el consumo de etanol en una variedad de rata con preferencia por el alcohol regulaba por incremento el ARNm de orexina en el hipotálamo lateral y que un antagonista del receptor de orexina 1 redujo el operativo que responde al etanol (Lawrence, *et al.*, *Br. J. Pharmacol.*, 2006, 148, 752–759). El tratamiento con un antagonista de orexina 1 ha demostrado disminuir el operativo que responde al etanol (Richards, *et al.*, *Psychopharmacology*, 2008, 199 (1), 109–117). Otros estudios han demostrado una mayor activación de Fos de neuronas de orexina tras la reanudación contextual de la búsqueda de etanol (Dayas, *et al.*, *Biol. Psychiatry*, 2008, 63 (2), 152–157 y Hamlin, *et al.*, *Neuroscience*, 2007, 146, 525–536). Los estudios también han demostrado un mayor consumo de etanol tras la infusión de orexina en el núcleo paraventricular del hipotálamo o en el hipotálamo lateral (Schneider, *et al.*, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2007, 37(11), 1858–1865). Estos estudios proporcionan pruebas de que la modulación del sistema de orexina afecta a la preferencia por el alcohol y, por consiguiente, los antagonistas del receptor de orexina probablemente resulten útiles para el tratamiento del alcoholismo.

Se han encontrado orexinas y sus receptores en el plexo mientérico y submucoso del sistema nervioso entérico, donde las orexinas han demostrado aumentar la motilidad *in vitro* (Kirchgessner & Liu, *Neuron* 1999, 24, 941–951) y estimular la secreción de ácido gástrico *in vitro* (Takahashi *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1999, 254, 623–627). Los efectos mediados por las orexinas sobre el intestino pueden estar dirigidos por una proyección a través del nervio vago (van den Pol, 1999, citado anteriormente), ya que la vagotomía o la atropina impiden el efecto de una inyección intracerebroventricular de orexina sobre la secreción de ácido gástrico (Takahashi *et al.*, 1999, citado anteriormente). Los antagonistas del receptor de orexina u otros reguladores por disminución de los sistemas mediados por el receptor de orexina son, por tanto, posibles tratamientos para úlceras, síndrome de intestino irritable, diarrea y reflujo gastroesofágico. El peso corporal también puede verse afectado por la regulación mediada por orexinas del apetito y el metabolismo (T. Sakurai *et al.*, *Cell*, 1998, 92(4), 573–585; T. Sakurai, *Reg. Pept.*, 1999, 85(1), 25–30). Algunos efectos de la orexina sobre el metabolismo y el apetito pueden estar mediados en el intestino, donde, tal como se mencionó, las orexinas alteran la motilidad gástrica y la secreción de ácido gástrico. Por tanto, los antagonistas del receptor de orexina probablemente sean útiles en el tratamiento del sobrepeso o la obesidad y estados relacionadas con el sobrepeso o la obesidad, tales como resistencia a la insulina, diabetes tipo II, hiperlipidemia, cálculos biliares, angina de pecho, hipertensión, falta de aliento, taquicardia, esterilidad, apnea del sueño, dolor de espalda y de articulaciones, venas varicosas y osteoartritis. A la inversa, los agonistas del receptor de orexina probablemente sean útiles en el tratamiento de bajo peso y estados relacionados, tales como hipotensión, bradicardia, amenorrea y esterilidad relacionada, y trastornos de la alimentación, tales como anorexia y bulimia. Las orexinas administradas por vía intracerebroventricular han demostrado aumentar la tensión arterial media y la frecuencia cardíaca en animales (despiertos) libres para moverse (Samson *et al.*, *Brain Res.* 1999, 831, 248–253; Shirasaka *et al.*, *Am. J. Physiol.* 1999, 277, R1780–R1785) y en animales anestesiados con uretano (Chen *et al.*, *Am. J. Physiol.* 2000, 278, R692–R697), con similares resultados.

Por tanto, los agonistas del receptor de orexina pueden ser candidatos para el tratamiento de hipotensión, bradicardia e insuficiencia cardíaca relacionada con la misma, mientras que los antagonistas del receptor de orexina pueden ser útiles para el tratamiento de hipertensión, taquicardia y otras arritmias, angina de pecho e insuficiencia cardíaca aguda.

A partir de la anterior discusión, puede observarse que la identificación de antagonistas del receptor de orexina, en una realización moduladores del receptor de orexina 2, será de gran ventaja en el desarrollo de agentes terapéuticos para el tratamiento de una amplia variedad de trastornos que están mediados a través de estos sistemas de receptores.

En la solicitud de patente internacional WO2011/006960 se han dado a conocer antagonistas de orexina 1 selectivos de espiroamino de la siguiente fórmula general:



en la que m y n pueden ser ambos 1 y R y P son tal como se definen.

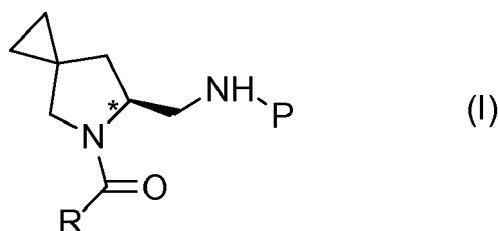
5 Se ha encontrado que es posible la modificación de la decoración de los compuestos cuando R es fenilo para cambiar la actividad de tales compuestos en los receptores de OX2.

Sin embargo, sigue habiendo la necesidad de antagonistas de receptores dobles de orexina potentes con propiedades farmacéuticas deseables.

10 El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos de espiroamino con actividad antagonista doble en los receptores de orexina 1 y orexina 2.

Sumario de la invención

15 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



20 R es un derivado de fenilo, tiazolin-4-ilo o piridin-2-ilo, en el que dichos derivados están sustituidos con n grupos Q;

Q se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C1-C4 alquilo, halógeno, haloalquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4, CN, SO₂CH₃ o un grupo -O[(CR₁R₂)_pQ₁]; o Q puede ser un grupo Q₂;

25 Q₁ es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con n sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C1-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4, CN o un grupo Q₂; o Q₁ corresponde a 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-ilo;

30 Q₂ es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con n sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C1-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4, CN;

35 P es un heteroarilo de 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 8-11 miembros, que puede estar sustituido con n sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C1-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4, CN;

R₁ es hidrógeno o alquilo C1-C3;

R₂ es hidrógeno o alquilo C1-C3;

40 n es 1, 2 ó 3;

p es 0, 1 ó 2; y

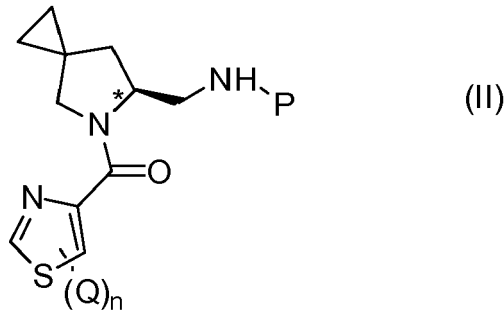
45 con la condición de que cuando R corresponde a fenilo sustituido con n grupos Q, P es un derivado de piridinilo sustituido con al menos un CF₃.

50 Los compuestos de fórmula (I) se proporcionan como enantiómeros (S) en el carbono quiral representado con un asterisco (*). En el contexto de la presente invención, se pretende que los isómeros estereoquímicos enriquecidos en la configuración (S) de fórmula (I) correspondan, en una realización, a al menos el 90% de e.e. En otra realización, los isómeros corresponden a al menos el 95% de e.e. En otra realización, los isómeros corresponden a

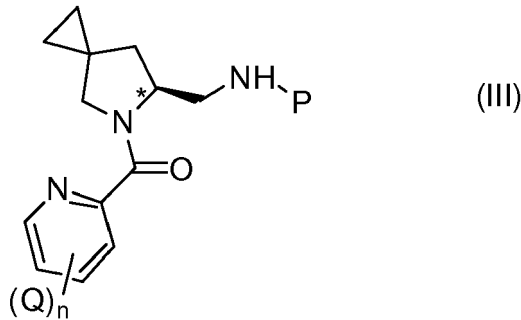
al menos el 99% de e.e.

Esta invención incluye, dentro de su alcance de protección, todas las posibles mezclas racémicas. Siempre que estén presentes centros de simetría adicionales, esta invención incluye todos los posibles diastereoisómeros y también mezclas relativas.

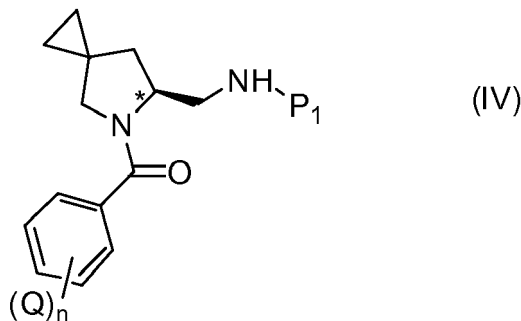
En una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), correspondiente a un compuesto de fórmula (I), en la que R es un derivado de tiazolinilo, P Q y n son tal como se definieron anteriormente.



En una segunda realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III), correspondiente a un compuesto de fórmula (I) en la que R es un derivado de piridinilo, P, Q y n se definen como anteriormente.



En una tercera realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IV), correspondiente a un compuesto de fórmula (I) en la que R es un derivado de fenilo, P1 es un derivado de piridinilo que está sustituido con al menos un grupo -CF3, Q y n se definen como anteriormente.

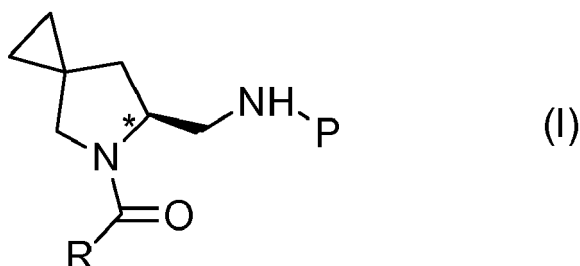


En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como medicamento; en particular, se refiere a su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de patologías en las que se necesita un antagonista de OX1/OX2, tal como el tratamiento de obesidad, trastornos del sueño, trastornos compulsivos, drogadependencia y esquizofrenia.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona por tanto un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

5 R es un derivado de fenilo, tiazolin-4-ilo o piridin-2-ilo, en el que dichos derivados están sustituidos con n grupos Q;

Q se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C1-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4, CN, SO₂CH₃ o un grupo -O[(CR₁R₂)_pQ₁]; o Q puede ser un grupo Q₂;

10 Q₁ es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con n sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C1-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4, CN o un grupo Q₂; o Q₁ corresponde a 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-ilo;

15 Q₂ es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con n sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C1-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4, CN;

20 P es un heteroarilo de 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 8-11 miembros, que puede estar sustituido con n sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C1-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4, CN;

R₁ es hidrógeno o alquilo C1-C3;

25 R₂ es hidrógeno o alquilo C1-C3;

n es 1, 2 ó 3;

p es 0, 1 ó 2; y

30 con la condición de que cuando R corresponde a fenilo sustituido con n grupos Q, P es un derivado de piridinilo sustituido con al menos un CF₃.

35 El término "anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros" se refiere a un grupo heterocíclico monocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 y 6 miembros incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

40 El término "heteroarilo bicíclico de 8, 11 miembros" tal como se usa en el presente documento significa un anillo de heterociclo bicíclico aromático de 8 a 11 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono. Los grupos heteroarilo bicíclico de 8 a 11 miembros representativos incluyen (pero no se limitan a): benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinazolinilo y ftalazinilo.

45 El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, en todas las formas isoméricas, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. El término "n-alquilo C₁-C₄" se refiere a los alquilos no ramificados tal como se definieron anteriormente. El término "alcoxilo C₁-C₄" se refiere a un grupo alcoxilo (o "alquiloxilo") de cadena lineal o cadena ramificada que tiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono, tales como metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo y terc-butoxilo.

55 El término "halógeno" y su abreviatura "halo" se refieren a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Cuando el término "halo" se usa antes de otro grupo, indica que el grupo está sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno. Por ejemplo, "haloalquilo C₁₋₄" se refiere a grupos tales como trifluorometilo, bromoetilo, trifluoropropilo y otros grupos derivados de grupos alquilo C₁₋₄ tal como se definió anteriormente; y el término "haloalcoxilo C₁₋₄" se refiere a grupos tales como trifluorometoxilo, bromoetoxilo, trifluoropropoxilo y otros grupos derivados de grupos

alcoxilo C₁₋₄ tal como se definió anteriormente.

Cualquiera de estos grupos puede estar unido al resto de la molécula en cualquier posición adecuada.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "sal" se refiere a cualquier sal de un compuesto según la presente invención preparada a partir de un ácido o base inorgánico u orgánico, sales de amonio cuaternario y sales formadas internamente. Sales fisiológicamente aceptables son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor solubilidad acuosa en relación con los compuestos originales. Tales sales deben tener claramente un anión o catión fisiológicamente aceptable. Las sales fisiológicamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos, tales como ácidos tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, canforsulfúrico, isotiónico, múcico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfinílico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo bencenosulfónico y p-toluenosulfónico; sales de adición de bases formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos y bases orgánicas, tales como N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumaina (N-metilglucamina), lisina y procaína; y sales formadas internamente. Sales que tienen un anión o catión no fisiológicamente aceptable están dentro del alcance de la invención como productos intermedios útiles para la preparación de sales fisiológicamente aceptables y/o para su uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.

También pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables a partir de otras sales, incluidas otras sales farmacéuticamente aceptables, del compuesto de fórmula (I) usando métodos convencionales.

25 Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes en los cuales reaccionan o a partir de los cuales precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como "hidrato". Los solvatos del compuesto de la invención están dentro del alcance de la invención. Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse fácilmente en asociación con moléculas de disolvente por cristalización o evaporación de un disolvente apropiado para proporcionar los correspondientes solvatos.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "profármaco" significa un compuesto que se convierte dentro del cuerpo, por ejemplo por hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Se describen profármacos farmacéuticamente aceptables en T. Higuchi y V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, y en D. Fleisher, S. Ramon y H. Barbra "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) 19(2) 115-130.

40 Profármacos son cualquier portador unido covalentemente que libera un compuesto de estructura (I) *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un paciente. Los profármacos se preparan generalmente modificando grupos funcionales de manera tal que la modificación se escinde, ya sea por manipulación de rutina o *in vivo*, proporcionando el compuesto original. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención en los cuales los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administra a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo. Por tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no se limitan a) derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol, sulfhidrilo y amina de los compuestos de la estructura (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), pueden emplearse ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares. Los ésteres pueden ser activos por sí mismos y/o ser hidrolizables en condiciones *in vivo* en el cuerpo humano. Los grupos éster hidrolizables *in vivo* farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano dejando el ácido original o su sal.

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen en la presente invención.

A continuación en el presente documento, los compuestos de fórmula (I), y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables definidos en cualquier aspecto de la invención (excepto los compuestos de productos intermedios en procesos químicos) se denominan "compuestos de la invención".

60 Los expertos en la técnica apreciarán que, en la preparación del compuesto de la invención o de un solvato del mismo, puede ser necesario y/o deseable proteger uno o más grupos sensibles en la molécula a fin de impedir reacciones secundarias no deseadas. Los expertos en la técnica conocen bien grupos protectores adecuados para su uso según la presente invención y pueden usarse de manera convencional. Véase, por ejemplo, "Protective groups in organic synthesis", de T.W. Greene y P.G.M. Wuts (John Wiley & Sons 1991) o "Protecting Groups", de P.J. Kocienski (Georg Thieme Verlag 1994). Los ejemplos de grupos protectores de amino adecuados incluyen

grupos protectores de tipo acilo (por ejemplo, formilo, trifluoroacetilo, acetilo), grupos protectores de tipo uretano aromático (por ejemplo, benciloxicarbonilo (Cbz) y Cbz sustituido), grupos protectores de uretano alifático (por ejemplo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), t-butiloxicarbonilo (Boc), isopropiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo) y grupos protectores de tipo alquilo (por ejemplo, bencilo, tritilo, clorotritilo). Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno adecuados pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilsililo, tales como trimetilsililo o terc-butildimetilsililo; alquil éteres tales como tetrahidropiraniilo o terc-butilo; o ésteres tales como acetato.

Cuando se requiere un enantiómero específico de un compuesto de fórmula general (I), puede obtenerse éste, por ejemplo, por resolución de una mezcla enantiomérica correspondiente de un compuesto de fórmula (I) usando métodos convencionales. Por tanto, el enantiómero requerido puede obtenerse a partir del compuesto racémico de fórmula (I) mediante el uso de un procedimiento de HPLC quiral.

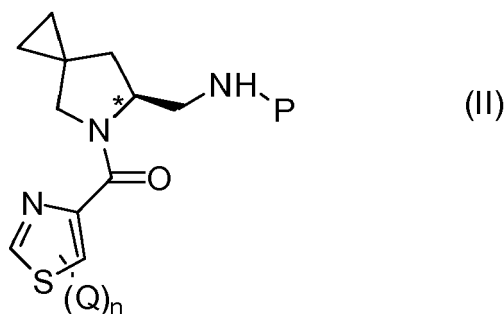
La invención sujeto también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los mencionados en la fórmula (I) y siguientes, excepto por el hecho de que uno o varios átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I .

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los cuales se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H , ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos trititados, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones), y los isótopos de ^{125}I son particularmente útiles en SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único), y siendo todos ellos útiles en la obtención de imágenes cerebrales. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) y siguientes de esta invención generalmente pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas y/o en los ejemplos más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

Determinados grupos/sustituyentes incluidos en la presente invención pueden estar presentes como isómeros. La presente invención incluye, dentro de su alcance, todos de tales isómeros, incluidos racematos, enantiómeros y mezclas de los mismos. Determinados grupos heteroaromáticos sustituidos incluidos en los compuestos de fórmula (I) pueden existir en una o más formas tautoméricas. La presente invención incluye, dentro de su alcance, todas de tales formas tautoméricas, incluidas las mezclas.

En general, debe interpretarse que los compuestos o las sales de la invención excluyen aquellos compuestos (si los hubiere) que son tan químicamente inestables, ya sea *per se* o en agua, que son claramente inadecuados para el uso farmacéutico a través de todas las vías de administración, ya sea oral, parenteral u otra. Tales compuestos los conoce el químico experto. Sin embargo, se incluyen profármacos o compuestos que son estables *ex vivo* y que pueden convertirse en el cuerpo de mamífero (por ejemplo humano) en los compuestos de la invención.

En una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II), correspondiente a un compuesto de fórmula (I) en la que R es un derivado de tiazolinilo, P, Q y n se definen como anteriormente.



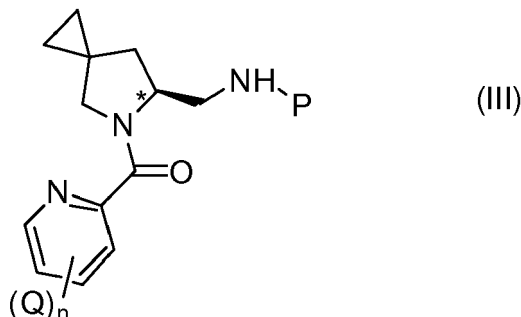
En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II) en la que:

P se selecciona de entre un derivado de 2-piridilo, derivado de 2-isoquinolinilo, derivado de 2-pirimidilo, derivado de 2-benzotiazolilo, derivado de 2-benzoxazolilo que puede estar sustituido con n sustituyentes seleccionados de un

grupo que consiste en: alquilo C1-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4, CN.

En una segunda realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III), correspondiente a un compuesto de fórmula (I) en la que R es un derivado de piridinilo, P, Q y n se definen como anteriormente.

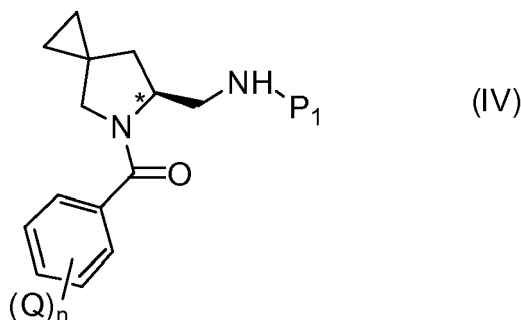
5



En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III) en la que:

- 10 P se selecciona de entre un derivado de 2-piridilo, derivado de 2-pirazinilo, derivado de 2-benzoxazolilo que puede estar sustituido con n sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C1-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4, CN.

- 15 En una tercera realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IV), correspondiente a un compuesto de fórmula (I) en la que R es un derivado de fenilo, P₁ es un derivado de piridinilo que está sustituido con al menos un grupo -CF₃, Q y n se definen como anteriormente.



- 20 En una realización adicional la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IV) en la que:

P es un derivado de 2-piridilo, que está sustituido con al menos un grupo -CF₃ y puede estar sustituido adicionalmente con n-1 sustituyentes seleccionados de un grupo que consiste en: alquilo C1-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4, CN.

25

Los compuestos de ejemplo de la invención incluyen:

(S)-(6-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona;

- 30 (S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(6-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

(S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

- 35 (S)-(6-((isoquinolin-1-ilamino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona;

(S)-(6-(((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona;

(S)-(6-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona;

- 40 (S)-(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

(S)-(6-metil-3-fenilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

- 45 (S)-(6-(((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-

il)metanona;

(S)-(6-(((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona;

5

(S)-(6-(((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(6-metil-3-fenilpiridin-2-il)metanona;

(S)-(3-(4-fluorofenil)-6-metilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

10

(S)-(6-(((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona;

(S)-(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

15

(S)-(6-metil-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

20

(S)-(6-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

(S)-(3-(benciloxi)-6-metilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

25

(S)-(6-(((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona;

(S)-(6-(((6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona;

30

(S)-(3-((2,3-difluorobencil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

(S)-(3-((4-fluorobencil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

35

(S)-(3-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

(S)-(3-((3,5-difluorobencil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

40

(S)-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

45

(S)-(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

(S)-(6-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona;

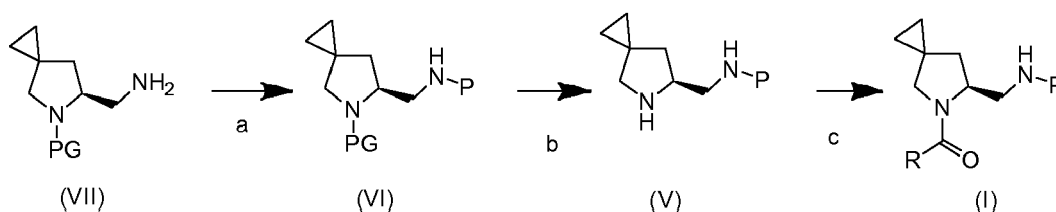
(S)-(3-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

50

(S)-(4-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

55 o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

También se describe en el presente documento un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende las siguientes etapas representadas en el esquema a continuación:



La etapa a) significa añadir un compuesto de fórmula P-X, en la que P se define como anteriormente y X es un grupo saliente, al compuesto de fórmula (VII) en la que PG significa un grupo protector adecuado del nitrógeno tal como el grupo BOC para obtener un compuesto de fórmula (VI);

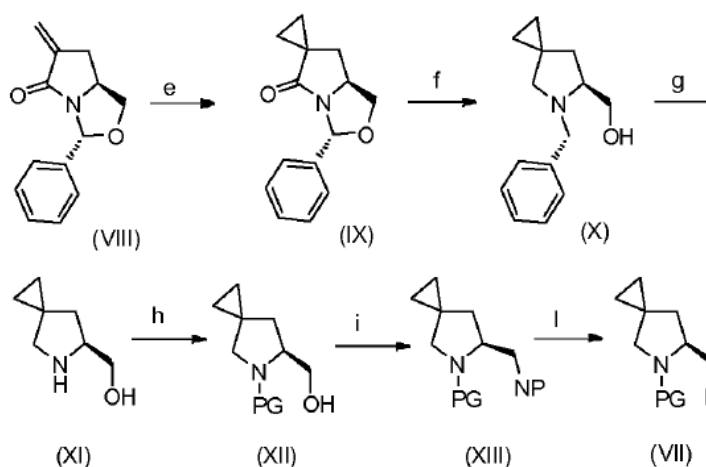
la etapa b) significa escindir el grupo protector (PG), tal como el grupo BOC del compuesto de fórmula (V) para obtener un compuesto de fórmula (IV);

la etapa c) significa hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con RCOOH o un derivado reactivo del mismo (tal como anhídrido o cloruro de acilo) en presencia de reactivos de acoplamiento en presencia de una base, en el que R se define como anteriormente.

“Grupo saliente” es tal como entiende un químico experto, es decir un grupo que puede desplazarse por un nucleófilo en por ejemplo una reacción de tipo S_N2, S_N1 o S_NAr, tal como un halógeno o un residuo reactivo de un ácido alquil/arilsulfónico, por ejemplo mesilato, tosilato, triflato.

También se describe en el presente documento un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), preparado según el documento WO2011006960. Alternativamente, la preparación de un compuesto de fórmula (VII), que se obtuvo a partir de un compuesto de fórmula (VIII) (preparado según el documento WO 2008101665) se representa en el esquema a continuación (esquema 1):

Esquema 1



La etapa e) significa hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) con un reactivo adecuado, tal como yoduro de trimetilsulfoxonio, para obtener un compuesto de fórmula (IX);

la etapa f) significa reducción con un reactivo apropiado, tal como LiAlH₄, para obtener un compuesto de fórmula (X);

la etapa g) significa la desprotección de un compuesto de fórmula (X) bajo una atmósfera de hidrógeno usando un catalizador adecuado, tal como Pd/C, para obtener un aminoalcohol de fórmula (XI);

la etapa h) significa introducir un grupo protector, tal como BOC, para obtener un compuesto de fórmula (XII);

la etapa i) significa convertir el alcohol con una amina usando un precursor, tal como ftalimida, en condiciones de Mitsunobu para obtener un compuesto de fórmula (XIII);

la etapa l) significa la desprotección de la ftalimida usando un reactivo adecuado, tal como hidrazina, para obtener un compuesto de fórmula (VII).

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, en particular como antagonistas de los receptores de orexina 1/orexina 2. Pueden usarse en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, con excipientes adecuados, para obtener composiciones farmacéuticas. El término "portador farmacéuticamente aceptable" significa disolventes, agentes portadores, agentes diluyentes y similares, que se usan en la administración de los compuestos de la invención. Tales composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante administración parenteral, oral, bucal, sublingual, nasal, rectal, tópica o transdérmica. Las composiciones de esta invención adecuadas para administración oral serán unidades convenientemente diferenciadas, tales como comprimidos, cápsulas, sellos, polvos o gránulos, o como suspensión líquida. Los comprimidos también pueden contener excipientes adecuados usados habitualmente en el campo farmacéutico, tales como almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, talco, lactosa, estearato de magnesio, sacarosa, ácido esteárico y manitol. Las composiciones para administración parenteral incluyen convenientemente preparaciones estériles. Las composiciones para administración tópica pueden formularse convenientemente como cremas, pastas, aceites, ungüentos, emulsiones, espumas, geles, gotas, disoluciones para pulverizar y parches transdérmicos. La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de manera familiar para cualquier experto en la técnica (véase, por ejemplo, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21^o edición (2005), parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]), llevando los compuestos de fórmula (I) descritos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias de valor terapéutico, a una forma de administración galénica junto con materiales portadores adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, sólidos o líquidos, y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

La presente invención también se refiere a compuestos para su uso en un método para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

En los métodos de tratamiento descritos en la invención, se administra una cantidad eficaz de una composición farmacéutica según la invención a un sujeto que padece o se le diagnostica que tiene tal enfermedad, trastorno o estado. Una "cantidad eficaz" significa una cantidad o dosis suficiente para lograr en general el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en los pacientes que necesitan tal tratamiento para la enfermedad, el trastorno o el estado designado. Las cantidades o dosis eficaces de los compuestos de la presente invención pueden determinarse mediante métodos de rutina, tales como modelado, estudios o ensayos clínicos de aumento a escala de la dosis, y teniendo en cuenta factores de rutina, por ejemplo, el modo o la vía de administración del fármaco, la farmacocinética del compuesto, la gravedad y el curso de la enfermedad, el trastorno o el estado, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y la respuesta a los fármacos, y el criterio del médico a cargo. Un ejemplo de una dosis está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 200 mg de compuesto por kg de peso corporal del sujeto al día, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 a 35 mg/kg/día, en una sola unidad de dosis o en unidades de dosis divididas (por ejemplo, BID, TID, QID). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosis adecuada es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 7 g/día, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2,5 g/día. Una vez producida la mejora en la enfermedad, el trastorno o el estado del paciente, la dosis puede ajustarse para un tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas hasta un nivel en el cual se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si los síntomas se han aliviado hasta un nivel apropiado, el tratamiento puede cesar. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas. Para evitar cualquier duda, si los compuestos se describen como útiles para la prevención o el tratamiento de determinadas enfermedades, tales compuestos son asimismo adecuados para su uso en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de dichas enfermedades. Los compuestos según la fórmula (I) son útiles para la prevención o el tratamiento de trastornos relacionados con el sistema de orexina.

Tales enfermedades relacionadas con el sistema de orexina pueden seleccionarse del grupo que consiste en todo tipo de trastornos del sueño, de síndromes relacionados con el estrés, de adicciones (en especial, uso, abuso, búsqueda y reanudación de sustancias psicoactivas), de disfunciones cognitivas en la población sana y en trastornos psiquiátricos y neurológicos, de trastornos relacionados con la alimentación o la bebida.

En una realización secundaria, tales enfermedades relacionadas con el sistema de orexina pueden seleccionarse del grupo que consiste en trastornos del sueño que comprenden todo tipo de insomnios, narcolepsia y otros trastornos de somnolencia excesiva, distonías relacionadas con el sueño, síndrome de piernas inquietas, apneas del sueño, síndrome de desfase horario, síndrome de trabajo a turnos, síndrome de fase del sueño retardada o avanzada, o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos (en particular, todo tipo de insomnios, especialmente insomnio primario).

En otra realización secundaria, tales enfermedades relacionadas con el sistema de orexina pueden seleccionarse del grupo que consiste en disfunciones cognitivas que comprenden déficits en todos los tipos de la atención, el aprendizaje y las funciones de la memoria que se producen de manera transitoria o crónica en la población normal, sana, joven, adulta o envejecida, y que también se producen de manera transitoria o crónica en trastornos

psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunitarios. En otra realización secundaria, tales enfermedades relacionadas con el sistema de orexina pueden seleccionarse del grupo que consiste en trastornos de la alimentación que comprenden disfunción metabólica; control desregulado del apetito; obesidades compulsivas; emeto–bulimia o anorexia nerviosa. En otra realización secundaria, tales enfermedades relacionadas con el sistema

5 de orexina pueden seleccionarse del grupo que consiste en todos los tipos de adicciones (en especial, uso, abuso, búsqueda y reanudación de sustancias psicoactivas), que comprenden todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas y sus componentes relacionados de tolerancia y dependencia.

En otra realización secundaria, tales enfermedades relacionadas con el sistema de orexina pueden seleccionarse del grupo que consiste en menopausia; los trastornos de la alimentación pueden definirse como aquellos que comprenden disfunción metabólica; control desregulado del apetito; obesidades compulsivas; emeto–bulimia o anorexia nerviosa.

10

La ingesta de alimentos modificada patológicamente puede ser el resultado de una alteración del apetito (atracción o aversión por la comida); equilibrio energético alterado (ingesta frente a gasto); percepción alterada de la calidad del alimento (alto contenido de grasas o hidratos de carbono, alta palatabilidad); disponibilidad alterada de alimentos (dieta no restringida o falta de alimento) o alteración del equilibrio de agua. Los trastornos relacionados con la bebida incluyen polidipsias en trastornos psiquiátricos y todos los otros tipos de ingesta excesiva de fluidos. Los trastornos del sueño incluyen todos los tipos de parasomnias, insomnios, narcolepsia y otros trastornos de somnolencia

15 excesiva, distonías relacionadas con el sueño; síndrome de piernas inquietas; apneas del sueño; síndrome de desfase horario; síndrome de trabajo a turnos, síndrome de fase del sueño retardada o avanzada, o insomnios relacionados con trastornos psiquiátricos. Los insomnios se definen como aquellos que comprenden trastornos del sueño asociados con la edad; tratamiento intermitente del insomnio crónico; insomnio transitorio situacional (nuevo entorno, ruidos) o insomnio a corto plazo debido a estrés; pena; dolor o enfermedad. El insomnio también incluye

20 síndromes relacionados con estrés, incluidos trastornos de estrés postraumático así como otros tipos y subtipos de trastornos de ansiedad, tales como ansiedad generalizada, trastorno obsesivo–compulsivo, ataques de pánico y todos los tipos de ansiedad fóbica y escape. Las adicciones pueden definirse como la adicción a uno o más estímulos reconfortantes, en particular a un estímulo reconfortante. Tales estímulos reconfortantes pueden ser de origen natural o sintético. El uso, el abuso, la búsqueda y la reanudación de sustancias psicoactivas se definen como

25 todos los tipos de adicciones psicológicas o físicas, y sus componentes relacionados de tolerancia y dependencia.

30

Las disfunciones cognitivas incluyen déficits de todos los tipos de la atención, el aprendizaje y las funciones de la memoria que se producen de manera transitoria o crónica en la población normal, sana, joven, adulta o envejecida, y que también se producen de manera transitoria o crónica en trastornos psiquiátricos, neurológicos, cardiovasculares e inmunitarios.

35

Además, cualquier característica descrita en esta invención para los compuestos de fórmula (I) (ya sea para los compuestos mismos, sales de los mismos, composiciones que contienen los compuestos o sales de los mismos, usos de los compuestos o sales de los mismos, etc.) se aplica cambiando lo que se tenga que cambiar a los compuestos de fórmula (II) y (III).

40

Sección experimental

A continuación se detallará la invención por medio de los siguientes ejemplos que se refieren a la preparación de algunos compuestos de la invención y a la evaluación de su actividad contra el receptor de OX1 y de OX2.

45

En el siguiente procedimiento, luego de los materiales de partida, hace referencia típicamente a una descripción. No es necesario que los materiales de partida se hayan preparado a partir de la descripción a la que se hace referencia. La estereoquímica de los ejemplos se ha asignado sobre la suposición de que se conservan los centros de la configuración absoluta.

50

Los reactivos usados en los siguientes ejemplos estaban disponibles comercialmente de diversos proveedores (por ejemplo, Sigma–Aldrich, Acros o Apollo Scientific) y se usaron sin purificación adicional. Los disolventes se usaron en forma seca. Las reacciones en entorno anhidro se llevaron a cabo a presión positiva de N₂ seco.

55

Las reacciones de microondas se llevaron a cabo en un instrumento Biotage Initiator 2.5.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (¹H-RMN) se registraron en un instrumento Bruker Avance de 400 MHz. Los desplazamientos químicos se notifican en ppm (δ) usando la línea de disolvente residual como patrón interno. Los patrones de división se designan como: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; b, señal ancha.

60

Se ejecutaron los espectros de masas (EM) en un espectrómetro clásico Ion Trap Thermo LCQ, que funcionaba en modo de ionización positivo ES(+) y negativo ES(–).

65

Se realizaron los espectros de UPLC en un instrumento Waters Acquity UPLC–SQD usando una columna Acquity

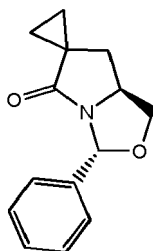
UPLC–BEH C18 (1,7 μ M, 50 x 2,1 mm).

Se realizó la cromatografía sobre gel de sílice ultrarrápida en sistemas de cromatografía ultrarrápida automática Biotage (sistemas Sp1 e Isolera) usando cartuchos de gel de sílice Biotage.

5 La cromatografía en capa fina se realizó usando placas de CCF de Merck Kieselgel 60F–254, visualizadas con luz UV, disolución acuosa de permanganato y vapores de yodo.

10 En el presente documento se usan las siguientes abreviaturas: DEAD: dietilazodicarboxilato; DIPEA: N,N-diisopropiletilamina; HOBT: hidroxibenzotriazol hidratado; Boc: tertbutiloxycarbonilo; DCM: diclorometano; TFA: ácido trifluoroacético; TMEDA: N,N,N',N'-tetrametiletildiamina; DMF: dimetilformamida; NMP: N-metilpirrolidinona; THF: tetrahidrofurano; EDCI: N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; HBTU: hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; TA: temperatura ambiente; dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; DMAP: dimetilaminopiridina; LDA: diisopropilamida de litio; PTSA: ácido para-toluenosulfónico; DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; MsCl: cloruro de metanosulfonilo; EDTA: ácido etilendiaminatetraacético; TEMPO: tetrametilpiperidin-1-oxilo.

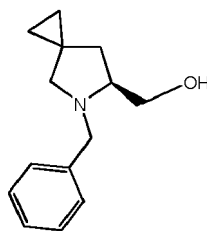
Descripción 1: (3'R,7a'S)-3'-Fenildihidro-1'H-espiro[ciclopropano]-1,6'-pirrolo[1,2-c][1,3]oxazol-5'-ona (D1)



20 A la suspensión de NaH (2,90 g, 72,5 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (17,5 g, 79,7 mmol) a 0°C bajo una corriente constante de N₂ seco y se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora. Se añadió lentamente una disolución de (3R,7aS)-6-metilen-3-fenil-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-5-ona (preparada según el documento WO 2008101665) (15,6 g, 72,5 mmol) en DMF (30 ml) a la mezcla a 0°C y se agitó esto último a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió H₂O y se extrajo la reacción con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar una mezcla en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 4:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento (6,90 g, 41%).

30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,78-0,80 (m, 1H), 0,9-0,92 (m, 1H), 1,20-1,23 (m, 1H), 1,32-1,35 (m, 1H), 2,03 (dd, J = 3,2, 13,2 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 8,4, 13,2 Hz, 1H), 3,48 (dd, J = 8,0, 9,2 Hz, 1H), 4,11-4,13 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 6,4, 7,6 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,33-7,39 (m, 3H), 7,47-7,48 (m, 2H).

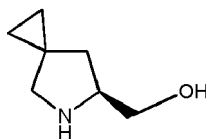
35 Descripción 2: ((S)-5-Bencil-5-aza-espiro[2.4]hept-6-il)-metanol (D2)



40 A la suspensión de hidruro de litio-aluminio (1,66 g, 43,6 mmol) en THF (50 ml) se le añadió una disolución de (D1) (5,00 g, 21,8 mmol) en THF (20 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 3 horas. Tras la finalización, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se le añadió Na₂SO₄ húmedo para extinguir la reacción. Entonces se filtró el sólido y se concentró el filtrado para dar una mezcla en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = de 3:1 a 1:1) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo. Rendimiento: (3,50 g, 74%).

45 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,47-0,53 (m, 4H), 1,76 (dd, J = 6,4, 12,4 Hz, 1H), 2,02 (dd, J = 8,8, 12,4 Hz, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,86 (a, 1H), 3,00-3,02 (a, 1H), 3,37 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 2,4, 10,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 3,2, 10,8 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 5H). CLEM [fase móvil: desde el 90% de agua (el 0,05% de TFA) y el 10% de CH₃CN hasta el 10% de agua (el 0,05% de TFA) y el 90% de CH₃CN en 6 min, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min] la pureza es >95%, t_R = 2,40 min; EM (ESI+): 218 [MH⁺].

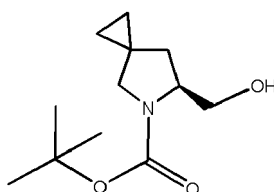
50

Descripción 3: (S)-1-(5-Aza-espiro[2.4]hept-6-il)-metanol (D3)

5

A la disolución de (D2) (14,0 g, 64,5 mmol) en AcOH (50 ml) y EtOAc (50 ml), se le añadió Pd/C (10%, 1,50 g), se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ durante 3 horas. La CCF detectó que se consumió el material de partida, en este punto se filtró el Pd/C y se concentró el disolvente, se diluyó el residuo con DCM (100 ml) y se añadió NaOH 2 N hasta pH = 8-9; se lavó la mezcla con DCM (100 ml) y se usó la fase acuosa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

Descripción 4: Éster terc-butílico del ácido (S)-6-hidroximetil-5-aza-espiro[2.4]heptano-5-carboxílico (D4)

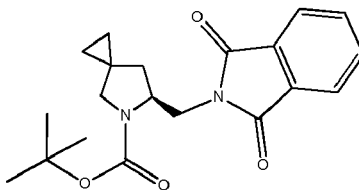
15

A la disolución anterior de (D3) en H₂O (200 ml), se le añadieron NaOH (3,85 g, 96,2 mmol) y (Boc)₂O (16,8 g, 77,0 mmol); se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y entonces se extrajo con DCM (50 ml×3), se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró para dar una mezcla en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo y acetato de etilo = de 6:1 a 3:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro. Rendimiento: (12,0 g, 82%).

20

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,47-0,60 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,60-1,70 (m, 1H), 2,00-2,03 (m, 1H), 2,51-2,52 (m, 1H), 3,30-3,34 (m, 2H), 3,55-3,58 (m, 1H), 3,80-3,81 (m, 1H), 4,70-4,73(m, 1H). CLEM [fase móvil: desde el 80% de agua (el 0,02% de NH₄OA) y el 20% de CH₃CN hasta el 20% de agua (el 0,05% de TFA) y el 80% de CH₃CN en 6 min, finalmente en estas condiciones durante 0,5 min]. La pureza es >95%, t_R = 2,80 min; EM calc.: 227; EM hallada: 228 ([M+1]⁺).

25

Descripción 5: (S)-6-((1,3-Dioxoisindolin-2-il)metil)-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de terc-butilo (D5)

30

En un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron trifenilfosfina (947 mg, 3,61 mmol) y ftalimida (541 mg, 3,67 mmol) a una disolución de (S)-6-(hidroximetil)-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de terc-butilo (498 mg, 2,19 mmol) en 10 ml de THF seco. Se enfrió la mezcla con un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución de DEAD al 40% en peso en tolueno (1,6 ml, 3,51 mmol). Se dejó que se calentase la reacción hasta temperatura ambiente durante la noche. La mañana siguiente se extinguió la reacción con una cantidad pequeña de MeOH; entonces se retiró el disolvente y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de sílice de 50 g, eluyendo con un gradiente escalonado: el 100% de ciclohexano en 2 volúmenes de columna, ciclohexano/AcOEt 95/5 en 2 volúmenes de columna, gradiente lineal hasta 85/15 en 10 volúmenes de columna y luego isocrático 85/15 en 4 volúmenes de columna.

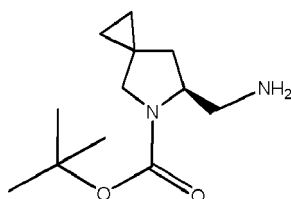
35

40

Entonces se evaporaron las fracciones recogidas para dar 758 mg de (D5) como un aceite claro (rendimiento del 97%). EM (ESI⁺): 357 [MH⁺]; 379 [MNa⁺]; 301, 257 (fragmentación de Boc).

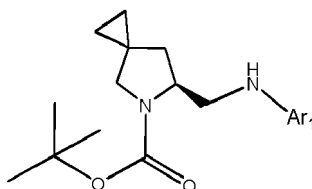
Descripción 6: (S)-6-(Aminometil)-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de terc-butilo (D6)

45



Se disolvió (S)-6-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de terc-butilo (752 mg, 2,11 mmol) en 20 ml de etanol. Se añadió hidrazina monohidratada (550 μ l, 11,32 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se formó una cantidad abundante de un precipitado blanco, que se filtró y se lavó minuciosamente con dietil éter. Se evaporó la fase líquida hasta sequedad y se llevó el residuo de nuevo a dietil éter. Entonces se filtró de nuevo la suspensión resultante, lavando adicionalmente todos los sólidos con éter. Se evaporaron todas las fases líquidas recogidas para dar 420 mg de (D6) como un aceite viscoso claro (rendimiento del 88%). EM (ESI+): 227 [MH+]; 249 [MNa+]; 171, 127 (fragmentación de Boc).

Descripción 7-22: (D7-22)



Procedimiento general 1

A una disolución de (S)-6-(aminometil)-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de terc-butilo (preparado según el documento WO2011006960, 1 mmol) en isopropanol (3 ml/mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,2 mmol), se le añadió Ar₁-X (donde X es orto-cloro o flúor; 1,6 mmol). Tras la adición completa, se calentó la mezcla de reacción (microondas) a 120-150°C hasta la conversión completa del material de partida. Se evaporó la mezcla resultante para obtener una mezcla en bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo desde 10/1 hasta 3/1).

Procedimiento general 2

A la disolución de (S)-6-(aminometil)-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de terc-butilo (preparado según el documento WO2011006960, 1 mmol) en DMF (2 ml/mmol), se le añadieron K₂CO₃ (2 mmol) y Ar₁-X (donde X es orto-cloro o flúor; 1,1 mmol). Se calentó la mezcla de reacción (microondas) a 80-100°C hasta la conversión completa del material de partida. Se vertió la mezcla resultante en disolución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt; se recogieron las fases orgánicas, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron.

Procedimiento general 3

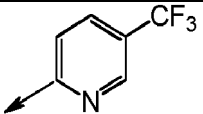
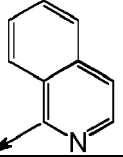
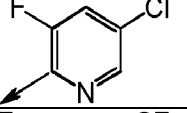
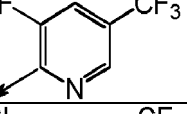
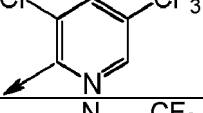
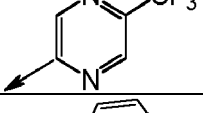
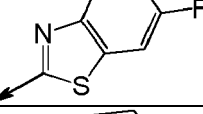
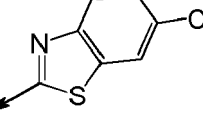
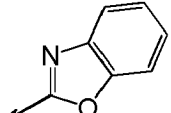
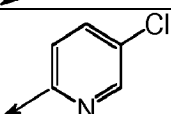
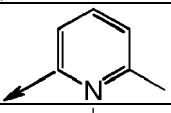
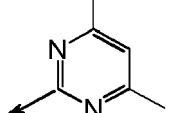
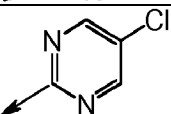
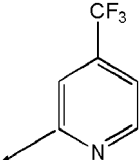
A la disolución de (S)-6-(aminometil)-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de terc-butilo (preparado según el documento WO2011006960, 1 mmol) en NMP (2 ml/mmol), se le añadieron K₂CO₃ (2 mmol) y Ar₁-X (donde X es orto-cloro o flúor; 1,1 mmol). Se calentó la mezcla de reacción (microondas) a 100-150°C hasta la conversión completa del material de partida. Se vertió la mezcla resultante en disolución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt; se recogieron las fases orgánicas, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo desde 10/1 hasta 3/1).

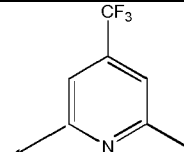
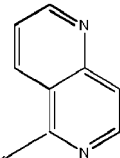
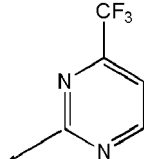
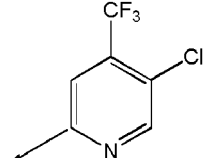
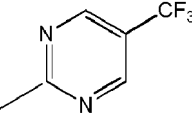
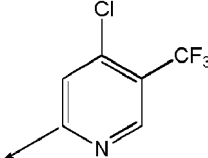
Procedimiento general 4

A una disolución de (S)-6-(aminometil)-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de terc-butilo (preparado según el documento WO2011006960, 1 mmol) en acetonitrilo (5 ml/mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5 mmol), se le añadió Ar₁-X (donde X es orto-cloro o flúor; 1,5 mmol). Tras la adición completa, se calentó la mezcla de reacción (microondas) a 80°C hasta la conversión completa del material de partida. Se evaporó la mezcla resultante para obtener una mezcla en bruto que se disolvió en DCM (5 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó con Na₂CO₃ y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (de ciclohexano a ciclohexano/acetona=8/2).

Según el procedimiento general 1-4, se prepararon los siguientes productos intermedios:

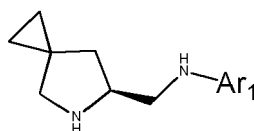
Producto intermedio	Ar1	X	Procedimiento	EM	Rendimiento
---------------------	-----	---	---------------	----	-------------

D7		F	2	ESI+m/z 372 [M+H] ⁺	86
D8		Cl	1	ESI+m/z 354 [M+H] ⁺	26
D9		F	2	ESI+m/z 356 [M+H] ⁺	45
D10		F	2	ESI+m/z 390 [M+H] ⁺	72
D11		F	3	ESI+m/z 406 [M+H] ⁺	60
D12		Cl	3	ESI+m/z 373 [M+H] ⁺	65
D13		Cl	1	ESI+m/z 378 [M+H] ⁺	50
D14		Cl	1	ESI+m/z 394 [M+H] ⁺	61
D15		Cl	4	ESI+m/z 344 [M+H] ⁺	84
D16		-	WO2011006960	EM (ESI) m/z :338 [M+H] ⁺	60
D17		-	WO2011006960	EM (ESI) m/z 318 [M+H] ⁺	64
D18		Cl	WO2011006960	EM (ESI) m/z 333 [M+H] ⁺	41
D19		Cl	WO2011006960	EM (ESI) m/z 339-341 (patrón de IC) [M+H] ⁺	61
D20		F	2	EM (ESI) m/z 372	93

D21		F	3	EM (ESI) m/z 386 [M+H]	33
D22		Cl	3	EM (ESI) m/z 355 [M+H]	51
D23		Cl	2	EM (ESI) m/z 373 [M+H]	73
D24		Cl	2	EM (ESI) m/z 406 [M+H]	36
D25		Cl	2	EM (ESI) m/z 373 [M+H]	95
D26		Cl	2	EM (ESI) m/z 406 [M+H]	22

Descripción 27-46 (D27-D46)Procedimiento general 5

5

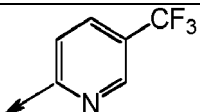


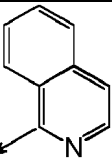
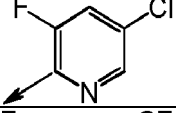
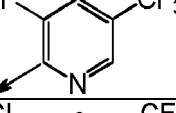
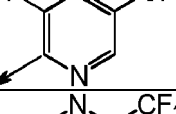
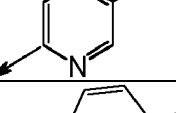
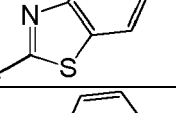
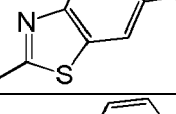
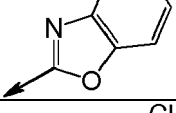
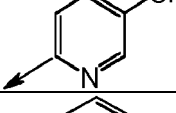
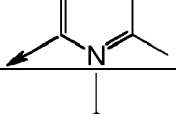
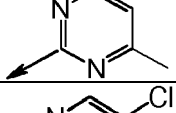
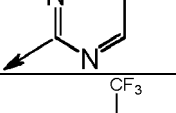
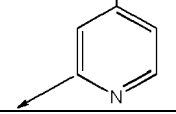
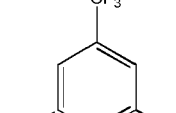
10 Se disolvieron (D7-26) (1 eq.) en diclorometano (5 ml/mmol) y se enfriaron hasta 0°C, entonces se añadió ácido trifluoroacético (2 ml/mmol). Tras 1 hora a 0°C y 3 horas a temperatura ambiente se evaporó la disolución, se redisolvió el residuo en diclorometano y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío.

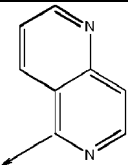
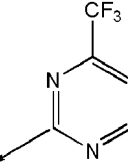
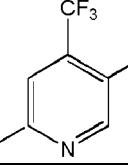
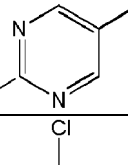
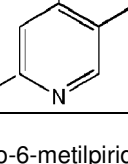
Procedimiento general 6

15 Se disolvieron (D7-26) (1 eq.) en DCM seco (5 ml/mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió TFA (2 ml/mmol) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 0,5-2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción en una pequeña cantidad de MeOH y se cargó sobre un cartucho de SCX, que se lavó entonces con MeOH, seguido por una disolución de amoníaco 2,0 M en MeOH. Se recogieron las fracciones básicas y se evaporaron.

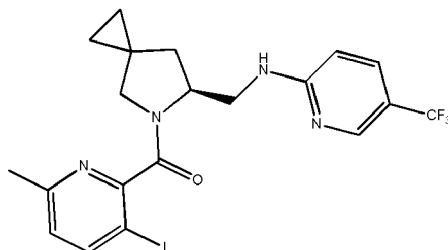
20 Según procedimiento general 5 ó 6 se prepararon los siguientes productos intermedios:

Producto intermedio	Ar1	Procedimiento	EM	Rendimiento
D27		5	ESI+ m/z 271-273 [M+H] ⁺	90

D28		6	ESI+ m/z 254 [M+H] ⁺	98
D29		6	ESI+ m/z 256-258 [M+H] ⁺	96
D30		6	ESI+ m/z 290-291 [M+H] ⁺	82
D31		6	ESI+ m/z 306 [M+H] ⁺	85
D32		6	ESI+ m/z 273 [M+H] ⁺	90
D33		6	ESI+ m/z 278 [M+H] ⁺	85
D34		6	ESI+ m/z 294 [M+H] ⁺	90
D35		5	ESI+ m/z 244 [M+H] ⁺	98
D36		5	EM (ESI) m/z: 238 [M+H] ⁺	90
D37		5	EM (ESI) m/z 218 [M+H] ⁺	54
D38		6	EM (ESI) m/z 233 [M+H] ⁺	71
D39		6	EM (ESI) m/z 239 [M+H]	91
D40		6	EM (ESI) m/z 271 [M+H]	94
D41		6	EM (ESI) m/z 286 [M+H]	96

D42		6	EM (ESI) m/z 255 [M+H]	99
D43		6	EM (ESI) m/z 273 [M+H]	88
D44		6	EM (ESI) m/z 306 [M+H]	92
D45		6	EM (ESI) m/z 273 [M+H]	77
D46		6	EM (ESI) m/z 306 [M+H]	86

Descripción 47: (S)-(3-Yodo-6-metilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometilpiridin-2-il)-amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona (D47)



5

Se agitó una suspensión de ácido 3-yodo-6-metil-picolínico (230 mg, 1,08 mmol; preparado según el documento WO2010063663), N-metilmorfolina (330 μ l; 3 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (190 mg; 1,08 mmol) disuelta en 1,4-dioxano seco (3 ml) a 25°C durante 0,5 horas, entonces se añadió (D27) (290 mg; 1 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (2 ml). Tras 2 horas a 50°C se evaporaron los disolventes y se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con HCl 0,1 N, NaOH 1 N y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar una mezcla en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de DCM a AcOEt); rendimiento de 300 mg, sólido blanco.

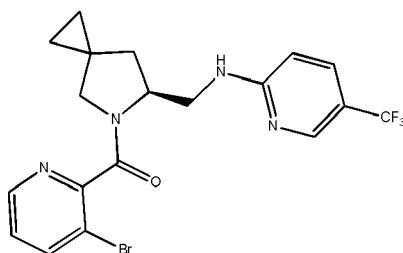
10

15 EM (ESI) m/z: 517-518[M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm = 8,28 (s, 1H), 8,06 - 7,90 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,84-7,01 (m, 2H), 4,71 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,06 - 3,82 (m, 2H), 3,39 - 3,28 (m, 1H), 3,12 - 3,03 (m, 1H), 2,57 - 2,50 (m, 3 H), 2,38 (dd, *J* = 8,1, 13,0 Hz, 1H), 1,78 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 0,91 - 0,49 (m, 4H).

20

Descripción 48: (S)-(3-Bromopiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona (D48)

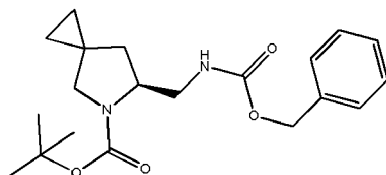


5 Se agitó una suspensión de ácido 3-bromo-picolínico (73 mg, 0,36 mmol), N-metil-morfolina (11 μ l; 1 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (63 mg; 1 mmol) disuelta en 1,4-dioxano seco (2 ml) a 25°C durante 0,5 horas, entonces se añadió (D27) (90 mg; 1 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (1 ml). Tras 2 horas a 50°C se evaporaron los disolventes y se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con HCl 0,1 N, NaOH 1 N y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar una mezcla en bruto que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de DCM a AcOEt); rendimiento de 125 mg, sólido blanco.

10 EM (ESI) m/z: 456-458[M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl_3) δ ppm = 8,82 - 8,54 (m, 1H), 8,51 - 8,21 (m, 1H), 8,06 - 7,69 (m, 2H), 7,28 - 7,05 (m, 2H), 4,70 (a, 1H), 4,11 - 3,79 (m, 3H), 3,37 - 3,09 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 0,89 - 0,48 (m, 4H).

15 Descripción 49: (S)-6-(((Benciloxi)carbonil)amino)metil-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de terc-butilo (D49)

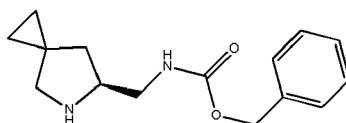


20 A una disolución de (S)-6-(aminometil)-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carboxilato de terc-butilo (preparado según el documento WO2011006960; 136 mg, 0,6 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml), se le añadieron DIPEA (156 μ l, 0,9 mmol) y bencilcloroformiato (100 μ l, 0,7 mmol). Tras 1 h a TA se diluyó la reacción con DCM (20 ml) y se lavó con una disolución acuosa sat. de NH_4Cl ; se evaporaron las fases orgánicas para obtener un aceite, que se purificó sobre columna de gel de sílice (ciclohexano/AcOEt desde 9/1 hasta 7/3). Rendimiento de 168 mg, aceite transparente.

25 EM (ESI) m/z: 383[M+Na]⁺.

¹H-RMN (CDCl_3) δ ppm = 7,47 - 7,31 (m, 5H), 5,12 (sa, 2H), 4,22 - 3,99 (m, 1H), 3,46 (sa, 2H), 3,07 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,31 - 2,11 (m, 1H), 1,64 - 1,37 (m, 11 H), 0,75 - 0,48 (m, 3H).

30 Descripción 50: (S)-(5-Azaespiro[2.4]heptan-6-ilmetil)carbamato de bencilo (D50)

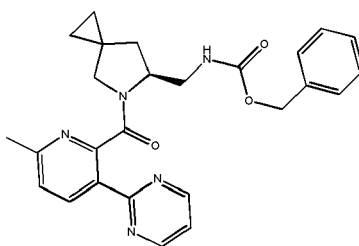


35 (D49) (168 mg, se disolvieron 0,47 mmol en DCM seco (2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió TFA (0,5 ml) y se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción en una pequeña cantidad de MeOH y se cargó sobre un cartucho de SCX, que se lavó entonces con MeOH, seguido por una disolución de amoníaco 2,0 M en MeOH. Se recogieron las fracciones básicas y se evaporaron. Rendimiento de 110 mg, aceite transparente.

40 EM (ESI) m/z: 261-262 [M+H]⁺.

¹H-RMN (DMSO) δ ppm = 7,45 - 7,27 (m, 5H), 7,25 - 7,12 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,03 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,69 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,72 - 1,61 (m, 1H), 1,47 - 1,36 (m, 1H), 0,56 - 0,37 (m, 4H).

45 Descripción 51: (S)-((5-(6-Metil-3-(pirimidin-2-il)picolinoil)-5-azaspiro[2.4]-heptan-6-il)metil)carbamato de bencilo (D51)

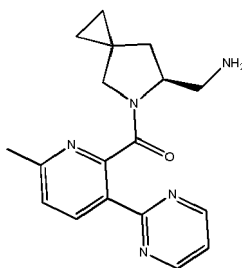


5 Se agitaron ácido 6-metil-3-(pirimidin-2-il)picolínico (81 mg, 0,37 mmol, preparado según el documento WO2010063663), N-metil-morfolina (70 μ l, 0,64 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (61 mg, 0,35 mmol) disuelta en 1,4-dioxano seco (0,5 ml) a 40°C durante 1 hora, entonces se añadió (D50) (82 mg, 0,32 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (0,5 ml). Tras 1,5 horas a 80°C, se diluyó la mezcla con MeOH (10 ml) y se añadió carbono activado (Darco®174, 20 mg); se filtró la suspensión y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en cartucho (Biotage KP-NH, 11 g; fase móvil de ciclohexano a AcOEt) obteniendo 65 mg del compuesto del título.

10 EM (ESI) m/z: 458-459[M+H]⁺.

¹H-RMN (DMSO) δ ppm = 8,93 - 8,71 (m, 2H), 8,65 - 8,29 (m, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 5H), 7,27 - 6,44 (m, 2H), 5,14 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,70 - 4,37 (m, 1H), 4,03 - 3,75 (m, 1H), 3,75 - 3,48 (m, 1H), 3,48 - 3,31 (m, 1H), 3,24 - 3,03 (m, 1H), 2,76 - 2,55 (m, 3H), 2,46-2,21 (m, 1H), 1,77 - 1,49 (m, 3H), 0,74 (s, 4H).

15 Descripción 52: (S)-6-(Aminometil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona (D52)

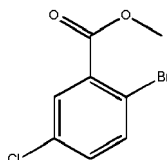


20 Se disolvió (D51) (65 mg, 0,14 mmol) en EtOH (1 ml) y entonces se añadieron formiato de amonio (68 mg, 1 mmol) y Pd al 10%/C (18 mg). Se sometió la mezcla a reflujo durante 1 hora, entonces se filtró sobre un lecho de Celite y se cargó sobre un cartucho de SCX, que se lavó entonces con MeOH, seguido por una disolución de amoniaco 2,0 M en MeOH. Se recogieron las fracciones básicas y se evaporaron. Rendimiento de 43 mg, aceite transparente.

25 EM (ESI) m/z: 324-325 [M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm = 9,00 - 8,47 (m, 2H), 7,92 - 7,11 (m, 3 H, bajo el pico del disolvente), 4,73 - 3,67 (m, 1H), 3,45 - 3,00 (m, 3H), 2,74 - 2,60 (m, 3H), 2,38 (sa, 2H), 2,33 - 1,96 (m, 1H), 1,83 - 1,45 (m, 2H), 1,43 - 0,86 (m, 1H), 0,79 - 0,30 (m, 3H).

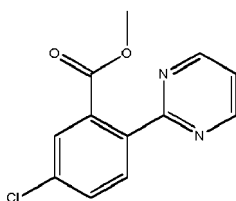
30 Descripción 53: 2-Bromo-5-clorobenzoato de metilo (D53)



35 Se disolvió ácido 2-bromo-5-clorobenzoico (4 g, 0,016 moles) en MeOH (20 ml) y se añadió ácido sulfúrico (1 ml). Se sometió la reacción a reflujo durante 3 h, entonces se enfrió a TA. Se añadió agua (20 ml) y se filtró el sólido, se disolvió en DCM y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se secó el disolvente orgánico (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener 4,17 g del compuesto del título como un aceite.

40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm = 7,81 (d,1H), 7,61 (d,1H),7,33 (dd,1H), 3,96 (s,3H).

Descripción 54: 5-Chloro-2-(pirimidin-2-il)benzoato de metilo (D54)

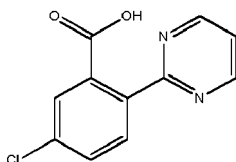


Se disolvió (D53) (2 g, 8 mmol) en DMF seco (15 ml), entonces se añadieron CsF (16 mmol), CuI (1,6 mmol), [PH₃P]₄Pd (0,8 mmol) y pirimidin-2-tributilestanano (12 mmol; preparado según Eur. J. Org. Chem. 2003, 1711-1721). Se calentó la mezcla a 130°C durante 10 minutos (microondas), entonces se vertió en disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt (3x50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío; se purificó la mezcla en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de DCM a DCM/MeOH 9/1) para dar 1,5 g del compuesto del título como un sólido blanco.

EM (ESI) m/z: 249 [M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm= 8,82(d, 2H), 8,07 (d,1H), 7,71(d,1H),7,57(dd,1H), 7,27(t,1H), 3,80 (s,3H).

Descripción 55: Ácido 5-cloro-2-(pirimidin-2-il)benzoico (D55)

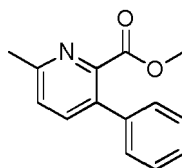


Se disolvió (D54) (300 mg; 1,2 mmol) en MeOH (5 ml) y se añadió NaOH acuoso (2 N, 2 ml, 4 mmol). Se agitó la disolución resultante durante la noche a TA, entonces se evaporaron los disolventes. Se añadió HCl (1 N, 4 ml) al residuo; se recogió el precipitado y se lavó con agua. Se obtuvieron 280 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM (ESI) m/z: 235 [M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm= 8,91(d,2H), 8,26 (d,1H), 8,17(d,1H),7,63(dd,1H), 7,41(t,1H).

Descripción 56: 6-Metil-3-fenilpicolinato de metilo (D56)

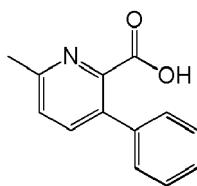


A una suspensión de 3-yodo-6-metilpiridin-2-carboxilato de metilo (1 g, 3,6 mmol; preparado según el documento WO2010063663), ácido fenilborónico (440 mg, 3,6 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)Pd (417 mg; 0,36 mmol) en tolueno seco (12 ml) se le añadió disolución ac. de K₂CO₃ 1 M (3,6 ml, 3,6 mmol). Se calentó la mezcla en un horno microondas durante 5 min a 120°C (se repitió el procedimiento durante 4 veces). Para favorecer la reacción se añadieron adicionalmente tetrakis(trifenilfosfina)paladio (208,5 mg; 0,18 mmol) y ácido fenilborónico (220 mg, 0,18 mmol). Se sometió la mezcla a 2 ciclos de calentamiento con microondas a 140°C durante 10 min. Se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt (10 ml) y agua (10 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se filtró. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó la mezcla en bruto sobre columna de gel de sílice (de ciclohexano a ciclohexano/AcOEt 9:1) para obtener 506 mg del compuesto del título como un aceite amarillo.

EM (ESI) m/z: 228 [M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm= 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 6 H), 3,77 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

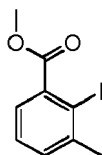
Descripción 57: Ácido 6-metil-3-fenilpicolínico (D57)



5 Se suspendió (D56) (0,124 g, 0,545 mmol, 1 eq.) en 25 ml de una mezcla de agua/dioxano 1/3. Se añadió LiOH (34 mg, 0,818 mmol, 1,5 eq.) y se calentó la mezcla resultante hasta 70°C durante 1 hora. Entonces se retiró el dioxano mediante destilación; se diluyó adicionalmente la disolución resultante con agua y se lavó con AcOEt. Entonces se acidificó la fase acuosa básica con HCl acuoso (4 M) hasta pH 1. Se extrajo la suspensión resultante con AcOEt. Entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 120 mg de (D57) como un sólido amarillento.

10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ ppm = 13,18 (sa, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,37 (m, 6 H), 2,54 (s, 3H).

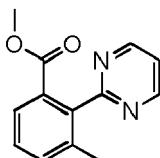
Descripción 58: 2-Yodo-3-metilbenzoato de metilo (D58)



15 Se disolvió ácido 2-yodo-3-metilbenzoico (595 mg, 2,27 mmol) en DCM/MeOH=1/1 (5 ml) a 0°C, entonces se añadió TMS- CH_2N_2 (2 M en Et $_2\text{O}$, 1,4 ml, 2,8 mmol). Tras 1,5 horas a TA se evaporaron los disolventes. Rendimiento de 630 mg de aceite amarillo.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm = 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 1 H, bajo el pico del disolvente), 2,55 (s, 3H).

Descripción 59: 3-Metil-2-(pirimidin-2-il)benzoato de metilo (D59)

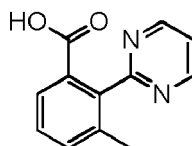


25 Se disolvió (D58) (353 mg, 1,3 mmol) en DMF seco (3 ml), entonces se añadieron CsF (410 mg, 2,7 mmol), CuI (27 mg, 0,14 mmol), $[\text{PH}_3\text{P}]_4\text{Pd}$ (153 mg, 0,13 mmol) y pirimidin-2-tributylestanano (528 mg, 1,43 mmol; preparado según Eur. J. Org. Chem. 2003, 1711-1721). Se calentó la mezcla a 130°C durante 15 minutos (microondas), entonces se vertió en disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt (3x50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío; se purificó la mezcla en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de ciclohexano a ciclohexano/AcOEt=1/1) para dar 150 mg del compuesto del título como un aceite amarillo.

35 EM (ESI) m/z : 229 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm = 8,87 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 2H, bajo el pico del disolvente), 2,18 (s, 3H).

40 Descripción 60: Ácido 3-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoico (D60)



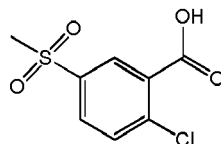
45 A una disolución de (D59) (179 mg; 0,7 mmol) en MeOH-agua (1/1; 5 ml) se le añadió LiOH.H $_2\text{O}$ (76 mg; 3,16 mmol) y se calentó la disolución a 80°C durante 1 hora. Se evaporaron los disolventes a presión reducida, se llevó el residuo a 5 ml de salmuera y se acidificó la disolución resultante hasta pH 2 con HCl 1 N y se extrajo con AcOEt (4x10 ml). Se recogieron las fases orgánicas, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron para obtener 138 mg del

compuesto del título como un sólido blanco.

EM (ESI) m/z: 215 [M+H]⁺.

5 ¹H-RMN (DMSO) δ ppm = 8,86 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,37 (m, 3H), 2,07 (s, 3H).

Descripción 61: Ácido 2-cloro-5-(metilsulfonil)benzoico (D61)



10

A una disolución de ácido 2-cloro-5-(metiltio)benzoico (6,05 g, 30 mmol) y NaHCO₃ (20 g, 240 mmol) en NaOH 0,5 N (75 ml) se le añadió una disolución de oxona (24 g) en EDTA (0,0004 M, 90 ml). Tras 1 hora a TA se añadió Na₂S₂O₃ (15 g en 100 ml de agua); tras 10 min se añadió HCl 4 N hasta pH 2. Se filtró el sólido blanco, se lavó con agua y se secó a vacío a 70°C. Rendimiento de 6 g de sólido blanco.

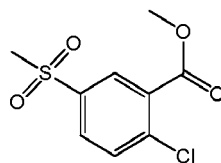
15

EM (ESI) m/z: 235 [M+H]⁺.

¹H-RMN (acetona) δ ppm = 8,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H).

20

Descripción 62: 2-Cloro-5-(metilsulfonil)benzoato de metilo (D62)

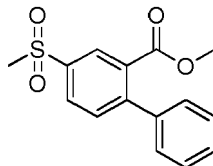


25 Se disolvió ácido 2-cloro-5-(metilsulfonil)benzoico (4 g, 0,016 mol) en MeOH (10 ml) y se añadió cloruro de tionilo (1 ml). Se agitó la reacción durante 72 h a TA. Se evaporaron los disolventes y se disolvió sólido en bruto en DCM y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se secó el disolvente orgánico (Na₂SO₄) y se evaporó para obtener 0,88 g del compuesto del título como un sólido blanco.

30 EM (ESI) m/z: 249 [M+H]⁺.

¹H-RMN (acetona) δ ppm = 8,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,24 (s, 3H).

35 Descripción 63: 4-(Metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo (D63)



40 A una suspensión de (D62) (450 mg, 1,8 mmol), ácido fenilborónico (330 mg, 2,7 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)Pd (104 mg; 0,09 mmol) en tolueno seco (6 ml) se le añadió K₂CO₃ (345 mg, 2,7 mmol). Se calentó la mezcla en un horno microondas durante 30 min a 140°C. Se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt (10 ml) y agua (10 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se evaporó el disolvente a presión reducida; se purificó la mezcla en bruto sobre gel de sílice (de ciclohexano a ciclohexano/AcOEt 1:1) para obtener 330 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

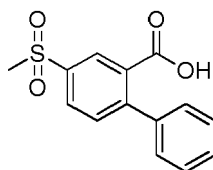
45

EM (ESI) m/z: 291 [M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm = 8,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 2,0, 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,42 (m, 3H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,15 (s, 3H).

50

Descripción 64: Ácido 4-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico (D64)

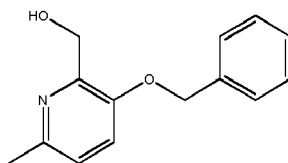


5 A una disolución de 4-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-2-carboxilato de metilo (330 mg, 1,1 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió NaOH 2 N (1,1 ml; 2,3 mmol) y se dejó la disolución agitando a temperatura ambiente durante 72 horas. Se evaporaron los disolventes a presión reducida y se llevó el residuo a 5 ml de salmuera; se acidificó la disolución resultante hasta pH 2 con HCl 1 N y se filtró el sólido y se secó para obtener 160 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

10 EM (ESI) m/z: 277 [M+H]⁺.

¹H-RMN (acetona) δ ppm = 8,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 5H), 3,27 (s, 3H).

15 Descripción 65: (3-(Benciloxi)-6-metilpiridin-2-il)metanol (D65)

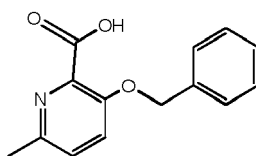


20 Se agitaron 2-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-ol (100 mg; 0,719 mmol); K₂CO₃ (497 mg; 3,59 mmol) y (bromometil)benceno (246 mg; 1,44 mmol) en DMF (1 ml) a TA durante 18 h; se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en HCl 0,1 N (20 ml) y se lavó con acetato de etilo (3x10 ml); se trató la fase acuosa con Na₂CO₃ hasta pH 9 y se extrajo con acetato (3x10 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron y se evaporaron para dar 110 mg del compuesto del título (sólido amarillo).

25 EM (ESI) m/z: 230 [M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm = 7,34-7,41 (m, 5H), 7,12 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,51 (sa 1 H), 2,53 (s, 3H).

30 Descripción 66: Ácido 3-(benciloxi)-6-metilpicolínico (D66)

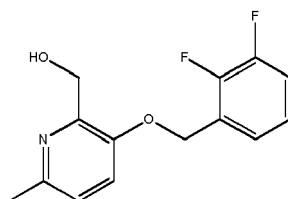


35 A una disolución de (D65) (110 mg; 0,48 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadieron TEMPO (11,3 mg; 0,072 mmol) y NaH₂PO₄ (0,64 M en agua; 2,06 ml). Se calentó la disolución a 35°C, entonces se añadieron simultáneamente NaOCl₂ (235 mg en 1 ml de agua; 2,6 mmol) y NaOCl (128 μl en 1 ml de agua). Tras 2 h se añadió NaOH 2 N hasta pH 8, entonces se vertió la mezcla en hielo y una disolución acuosa de Na₂S₂O₃, se agitó durante 30 min, entonces se añadió HCl hasta pH 3 y se extrajo con DCM (3x20 ml); se lavaron las fases orgánicas con agua, se secaron y se evaporaron. Rendimiento de 105 mg, sólido amarillo claro.

40 EM (ESI) m/z: 244 [M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm = 7,51-7,53 (m, 2H), 7,39-7,42 (m, 3H), 7,33-7,36 (m, 2H), 5,32 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

45 Descripción 67: (3-((2,3-Difluorobencil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)metanol (D67)

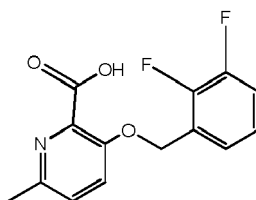


5 Se agitaron 2-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-ol (100 mg; 0,719 mmol); K_2CO_3 (497 mg; 3,59 mmol) y (bromometil)-2,3-benceno (296 mg; 1,44 mmol) en DMF (1 ml) a TA durante 18 h; se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en HCl 0,1 N (20 ml) y se lavó con acetato de etilo (3x10 ml); se trató la fase acuosa con Na_2CO_3 hasta pH 9 y se extrajo con acetato (3310 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron y se evaporaron para dar 144 mg del compuesto del título (sólido amarillo).

10 EM (ESI) m/z: 266 $[M+H]^+$.

1H -RMN ($CDCl_3$) δ ppm= 7,11-7,24 (m, 4H), 7,05 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,49 (sa 1 H), 2,54 (s, 3H).

15 Descripción 68: Ácido 3-((2,3-difluorobencil)oxi)-6-metilpicolínico (D68)

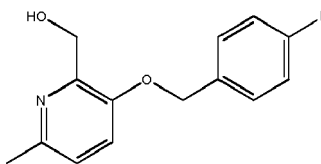


20 A una disolución de (D67) (144 mg; 0,54 mmol) en acetonitrilo (3,5 ml) se le añadieron TEMPO (12,66 mg; 0,081 mmol) y NaH_2PO_4 (0,64 M en agua; 2,32 ml). Se calentó la disolución a 35°C, entonces se añadieron simultáneamente $NaOCl_2$ (263 mg en 1 ml de agua; 2,6 mmol) y NaOCl (144 μ l en 1 ml de agua). Tras 30' se añadió NaOH 2 N hasta pH 8, entonces se vertió la mezcla en hielo y una disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$, se agitó durante 30 min, entonces se añadió HCl hasta pH 3 y se extrajo con DCM (3x20 ml); se lavaron las fases orgánicas con agua, se secaron y se evaporaron. Rendimiento de 105 mg, sólido amarillo claro.

25 EM (ESI) m/z: 280 $[M+H]^+$.

1H -RMN ($CDCl_3$) δ ppm= 7,59-7,63 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).

30 Descripción 69: (3-((4-Fluorobencil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)metanol (D69)

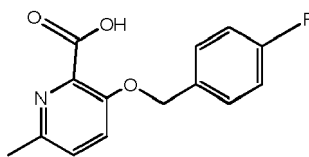


35 Se agitaron 2-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-ol (100 mg; 0,719 mmol); K_2CO_3 (497 mg; 3,59 mmol) y (bromometil)-4-fluorobenceno (270 mg; 1,44 mmol) en DMF (1 ml) a TA durante 18 h; se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en HCl 0,1 N (20 ml) y se lavó con acetato de etilo (3x10 ml); se trató la fase acuosa con Na_2CO_3 hasta pH 9 y se extrajo con acetato (3x10 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron y se evaporaron para dar 119 mg del compuesto del título (sólido amarillo).

40 EM (ESI) m/z: 248 $[M+H]^+$.

1H -RMN ($CDCl_3$) δ ppm= 7,36-7,40 (m, 2H), 7,02-7,12 (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,50 (sa 1H), 2,53 (s,3H).

Descripción 70: Ácido 3-((4-fluorobencil)oxi)-6-metilpicolínico (D70)

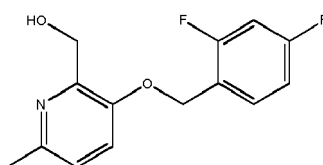


5 A una disolución de (D69) (119 mg; 0,48 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadieron TEMPO (10,94 mg; 0,07 mmol) y NaH_2PO_4 (0,64 M en agua; 2,06 ml). Se calentó la disolución a 35°C , entonces se añaden simultáneamente NaOCl_2 (234 mg en 1 ml de agua; 2,6 mmol) y NaOCl (127 μl en 1 ml de agua). Tras 30' se añadió NaOH 2 N hasta pH 8, entonces se vertió la mezcla en hielo y una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, se agitó durante 30 min, entonces se añadió HCl hasta pH 3 y se extrajo con DCM (3x20 ml); se lavaron las fases orgánicas con agua, se secaron y se evaporaron. Rendimiento de 123 mg, sólido amarillo claro.

10 EM (ESI) m/z: 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm= 7,51-7,54 (m, 2H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

15 Descripción 71: (3-((2,4-Difluorobencil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)metanol (D71)

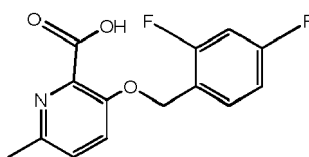


20 Se agitaron 2-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-ol (100 mg; 0,719 mmol); K_2CO_3 (497 mg; 3,59 mmol) y (bromometil)-2,4-difluorobenceno (296 mg; 1,44 mmol) en DMF (1 ml) a TA durante 18 h; se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en HCl 0,1 N (20 ml) y se lavó con acetato de etilo (3x10 ml); se trató la fase acuosa con Na_2CO_3 hasta pH 9 y se extrajo con acetato (3x10 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron y se evaporaron para dar 133 mg del compuesto del título (sólido amarillo).

25 EM (ESI) m/z: 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm= 7,40-7,46 (m, 1H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,03-7,06 (m, 1H), 6,85-6,95 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,46 (sa 1H), 2,53 (s, 3H).

30 Descripción 72: Ácido 3-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metilpicolínico (D72)

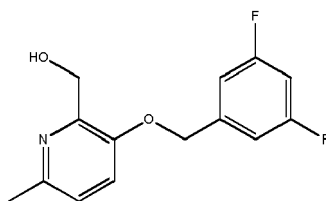


35 A una disolución de (D71) (133 mg; 0,5 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadieron TEMPO (12,6 mg; 0,08 mmol) y NaH_2PO_4 (0,64 M en agua; 2,28 ml). Se calentó la disolución a 35°C , entonces se añadieron simultáneamente NaOCl_2 (244 mg en 1 ml de agua; 2,7 mmol) y NaOCl (133 μl en 1 ml de agua). Tras 30' se añadió NaOH 2 N hasta pH 8, entonces se vertió la mezcla en hielo y una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, se agitó durante 30 min, entonces se añadió HCl hasta pH 3 y se extrajo con DCM (3x20 ml); se lavaron las fases orgánicas con agua, se secaron y se evaporaron. Rendimiento de 143 mg, sólido amarillo claro.

40 EM (ESI) m/z: 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -RMN (CDCl_3) δ ppm= 7,79-7,85 (m, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 6,95-7,0 (m, 1H), 6,83-6,88 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).

45 Descripción 73: (3-((3,5-Difluorobencil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)metanol (D73)

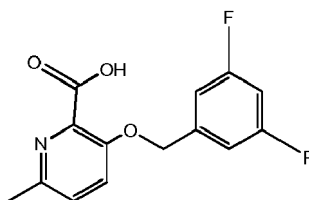


Se agitaron 2-(hidroximetil)-6-metilpiridin-3-ol (100 mg; 0,719 mmol); K_2CO_3 (497 mg; 3,59 mmol) y (bromometil)-3,5-difluorobenceno (296 mg; 1,44 mmol) en DMF (1 ml) a TA durante 18 h; se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en HCl 0,1 N (20 ml) y se lavó con acetato de etilo (3x10 ml); se trató la fase acuosa con Na_2CO_3 hasta pH 9 y se extrajo con acetato (3x10 ml). Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron y se evaporaron para dar 180 mg del compuesto del título (sólido blanco).

EM (ESI) m/z: 266 $[M+H]^+$.

1H -RMN (CD_3OD) δ ppm= 7,36 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,10-7,13 (m, 2H), 6,89-6,93 (m, H), 5,19 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 2,49 (s, 3H).

Descripción 74: Ácido 3-((3,5-difluorobencil)oxi)-6-metilpicolínico (D74)

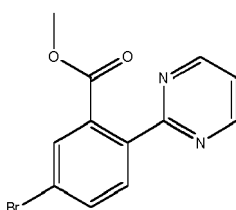


A una disolución de (D73) (180 mg; 0,68 mmol) en acetonitrilo (4,3 ml) se le añadieron TEMPO (15,9 mg; 0,1 mmol) y NaH_2PO_4 (0,64 M en agua; 2,28 ml). Se calentó la disolución a 35°C, entonces se añadieron simultáneamente $NaOCl_2$ (332 mg en 1 ml de agua; 2,7 mmol) y NaOCl (181 μ l en 1 ml de agua). Tras 30' se añadió NaOH 2 N hasta pH 8, entonces se vertió la mezcla en hielo y una disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$, se agitó durante 30 min, entonces se añadió HCl hasta pH 3 y se extrajo con DCM (3x20 ml); se lavaron las fases orgánicas con agua, se secaron y se evaporaron. Rendimiento de 180 mg, sólido amarillo claro.

EM (ESI) m/z: 280 $[M+H]^+$.

1H -RMN (CD_3OD) δ ppm= 7,63 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H), 6,88-6,93 (m, H), 5,26 (s, 2H), 2,53 (s, 3H).

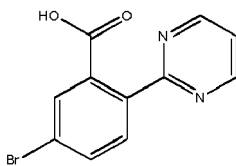
Descripción 75: 5-Bromo-2-(pirimidin-2-il)benzoato de metilo (D75)



Se disolvió 5-bromo-2-yodobenzoato de metilo (2,52 g, 7,4 mmol) en DMF seco (10 ml), entonces se añadieron CsF (2,25 g, 14,8 mmol), CuI (285 mg, 1,5 mmol), $[PH_3P]_4Pd$ (855 mg, 0,74 mmol) y pirimidin-2-tributilestanano (2,73 g, 7,4 mmol; preparado según *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 1711-1721). Se calentó la mezcla a 130°C durante 15 minutos (microondas), entonces se vertió en disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt (3x50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío; se purificó la mezcla en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de ciclohexano a ciclohexano/AcOEt=1/1) para dar 200 mg del compuesto del título como un aceite amarillo.

EM (ESI) m/z: 294 $[M+H]^+$.

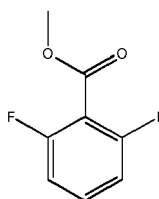
Descripción 76: Ácido 5-bromo-2-(pirimidin-2-il)benzoico (D76)



A una disolución de (D75) (200 mg; 0,68 mmol) en MeOH-agua (2/1; 12 ml) se le añadió LiOH.H₂O (72 mg; 1,7 mmol) y se dejó la disolución a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporaron los disolventes a presión reducida, se llevó el residuo a 5 ml de salmuera y se acidificó la disolución resultante hasta pH 2 con HCl 1 N y se extrajo con AcOEt (4×10 ml). Se recogieron las fases orgánicas, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron para obtener 120 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

EM (ESI) m/z: 279-281 [M+H]⁺.

Descripción 77: 2-Fluoro-6-yodobenzoato de metilo (D77)

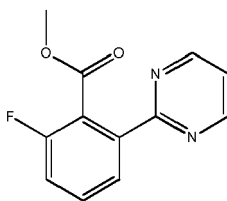


Se añadió cloruro de oxalilo (2,5 ml, 28,66 mmol, 1,5 eq.) a temperatura ambiente a una suspensión de ácido 2-fluoro-6-yodobenzoico (5,1 g, 19,17 mmol, 1 eq.) en 40 ml de DCM seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron algunas gotas de DMF seco y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se retiró el disolvente mediante destilación. Se llevó el residuo obtenido a acetonitrilo, que se destiló de nuevo, para retirar el exceso de acidez. Se disolvió el aceite marrón resultante en DCM seco y se añadió gota a gota la disolución resultante a una suspensión de carbonato de potasio (7 g, 50,6 mmol, 2,6 eq.) en 20 ml de metanol seco. Entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mañana siguiente se separaron los sólidos por filtración y se lavaron con DCM. Se redujo el volumen de la fase líquida mediante destilación a vacío. Se llevó la suspensión resultante a DCM y se filtró de nuevo. Entonces se secó la fase líquida clara sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 4,27 g (15,25 mmol) de (D77) como un aceite amarillo.

EM (ESI) m/z: 219 [M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm = 7,78 - 7,60 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 3,7, 8,1 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H).

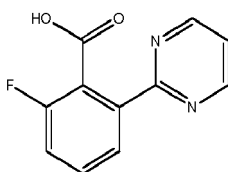
Descripción 78: 2-Fluoro-6-(pirimidin-2-il)benzoato de metilo (D78)



Se disolvieron 2-fluoro-6-yodobenzoato de metilo (17 g, 61 mmol, 1 eq.) y 2-(tributilestanil)pirimidina (26,7 g, 72 mmol, 1,2 eq.) en 120 ml de DMF seco bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió fluoruro de cesio (18,1 g, 119 mmol, 2 eq., altamente higroscópico) y se burbujeó nitrógeno en la suspensión durante 5 minutos. Mientras se burbujeaba, se añadieron yoduro de cobre (1,1 g, 5,77 mmol, 0,1 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (6,9 g, 5,97 mmol, 0,1 eq.). Entonces se calentó la mezcla a 115°C durante 45 minutos. Después de esto, se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente, se diluyó con un volumen grande de AcOEt y se filtró sobre Celite. Se lavó la fase líquida resultante minuciosamente con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio para retirar DMF, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Entonces se purificó el aceite bruto aislado mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente lineal desde ciclohexano hasta Ci:AcOEt 6/4. La evaporación de las fracciones recogidas dio 9,7 g de (D78) como un aceite naranja amarillento.

EM (ESI) m/z: 233 [M+H]⁺.

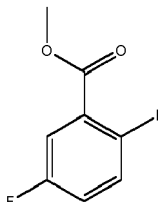
Descripción 79: Ácido 2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)benzoico (D79)



5 Se suspendió (D78) (1,48 g, 6,4 mmol, 1 eq.) en 25 ml de una mezcla de agua/MeOH 1/1. Se añadió LiOH (1,48 g, 35,27 mmol, 5 eq.) y se calentó la mezcla resultante hasta 80°C durante 3 horas. Entonces se retiró el metanol mediante destilación; se diluyó adicionalmente la disolución resultante con agua y se lavó con AcOEt. Entonces se acidificó la fase acuosa básica con HCl acuoso (4 M) hasta pH 1. Se extrajo la suspensión resultante con AcOEt. Entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 1,28 g (5,87 mmol) de (D79) como un sólido amarillento.

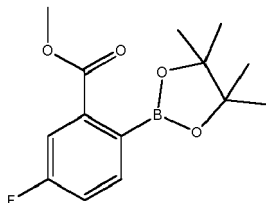
10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ ppm = 13,23 (sa, 1H), 8,91 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 - 7,57 (m, 1H), 7,54 - 7,29 (m, 2H).

Descripción 80: 3-Fluoro-6-yodobenzoato de metilo (D80)



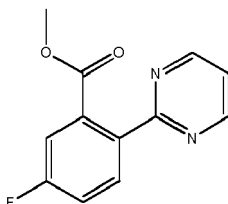
15 A una disolución de ácido 3-fluoro-6-yodobenzoico (50 g; 0,18 mol) en metanol (220 ml) se le añadieron 10 ml de ácido sulfúrico y se calentó la mezcla a reflujo durante 24 horas. Después de esto se evaporó el disolvente y se diluyó la mezcla en bruto con agua y se extrajo con diclorometano (3x70 ml), se recogieron las fases orgánicas, se lavaron con bicarbonato (3x100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el compuesto deseado (51 g).

Descripción 81: 5-Fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,2,3-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (D81)



25 A una disolución de (D80) en THF (200 ml) y trietilamina (54,3 ml; 390 mmol) a temperatura ambiente, se le añadió gota a gota 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (25 g; 195 mmol) antes de la adición a acetato de paladio (II) (730 mg; 3,25 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (2 g; 6,5 mmol). Se calentó la reacción a 70°C durante 2 horas y se vertió posteriormente en una mezcla de H₂O/AcOEt (2 l). Se separaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (3x500 ml) y una disolución saturada de NaCl (1x300 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó. Se usó (D81) en la siguiente etapa como tal sin purificaciones adicionales.

Descripción 82: 5-Fluoro-2-(pirimidin-2-il)benzoato de metilo (D82)

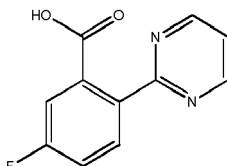


35 Se burbujeó un flujo de nitrógeno en una disolución de carbonato de sodio (41,34 g; 390 mmol) en agua (90 ml) durante 15 minutos antes de la adición a una disolución de 2-cloropirimidina (17,94 g; 156 mmol) y (D81) en tetrahidrofurano (240 ml); tras agitar la reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió [1,1']bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II). Se calentó la reacción a 70°C durante 3 horas, se enfrió hasta

temperatura ambiente y entonces se vertió en agua (600 ml) antes de extraer con acetato de etilo (3x500 ml); se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio y se filtraron. Al filtrado se le añadió SiO₂ (10 g) y se filtró el acetato de etilo una vez más, se lavó el lecho de sílice una vez más con acetato de etilo (100 ml). Se recogieron los filtrados y se evaporaron para dar un aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa como tal sin purificación adicional.

EM (ESI) m/z: 233 [M+H]⁺.

Descripción 83: Ácido 5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)benzoico (D83)



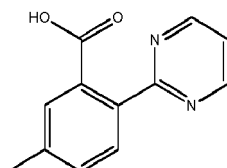
Se suspendió (D82) (36 g, 130 mmol) en 195 ml de NaOH 2 N y 500 ml de MeOH y se dejó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se retiró el metanol mediante destilación; se diluyó adicionalmente la disolución resultante con agua y se lavó con AcOEt. Entonces se acidificó la fase acuosa básica con HCl acuoso (4 M) hasta pH 1. Se extrajo la suspensión resultante con AcOEt.

Entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar 13,7 g de (D83) como un sólido blanco.

EM (ESI) m/z: 219 [M+H]⁺.

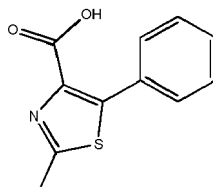
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm = 13,00 (sa, 1H), 8,88 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,22 - 7,80 (m, 1H), 7,65 - 7,13 (m, 3H).

Descripción 84: Ácido 5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoico (D84)



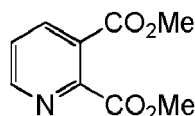
El ácido 5-metil-2-(pirimidin-2-il)benzoico se preparó según el procedimiento descrito en el documento WO 2008147518.

Descripción 85: Ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico (D85)



El ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico se preparó según el procedimiento descrito en el documento US 3282927.

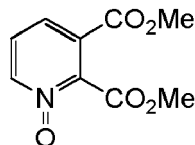
Descripción 86: Éster dimetílico del ácido piridin-2,3-dicarboxílico (D86)



A una disolución de ácido piridin-2,3-dicarboxílico (50,0 g, 0,299 mol) en metanol (500 ml) se le añadió ácido sulfúrico con. (20 ml). Tras calentar a reflujo durante 24 horas, se basificó la mezcla con disolución saturada de carbonato de sodio hasta pH=8 y entonces se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar D78 (45,7 g) como un sólido blanco.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm = 3,95 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 7,51 (m, 1H), 8,18 (dd, J = 6,4, 1,6 Hz, 1H), 8,77 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H).

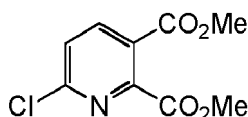
5 Descripción 87: N-óxido del éster dimetílico del ácido piridin-2,3-dicarboxílico (D87)



10 A una disolución de éster dimetílico del ácido piridin-2,3-dicarboxílico (D78, 45,7 g, 0,234 mol) en triclorometano (700 ml) se le añadió ácido 3-cloroperbenzoico (137,1 g, 0,797 mol). Tras agitar a reflujo durante la noche, se lavó la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 2% en diclorometano) para dar la primera parte de D79 como un sólido blanco (17,9 g). Se purificó otro producto en bruto mediante recristalización en metanol para dar la segunda parte de D79 como un sólido blanco (6,95 g). Se concentró el filtrado a vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (de acetato de etilo al 25% en éter de petróleo a metanol al 2% en diclorometano) para dar la última parte de D79 como un sólido blanco (3,3 g). Total: 28,15 g.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm = 3,88 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,90 (d, J =8,4 Hz, 1H), 8,57 (d, J =6,4 Hz, 1H).

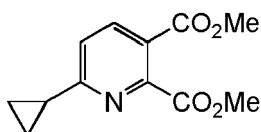
20 Descripción 88: Éster dimetílico del ácido 6-cloro-piridin-2,3-dicarboxílico (D88)



25 Se calentó una mezcla de N-óxido de éster dimetílico del ácido piridin-2,3-dicarboxílico (D79, 17,9 g, 84,83 mmol) en tricloruro fosfórico (70 ml) a reflujo durante 2 horas. Se vertió la disolución de reacción en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo) para dar D80 (10,31 g) como un aceite marrón.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm = 3,92 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 7,49 (d, J =8,0 Hz, 1H), 8,151 (d, J =8,0 Hz, 1H).

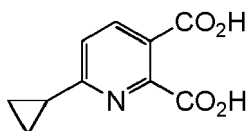
Descripción 89: Éster dimetílico del ácido 6-ciclopropil-piridin-2,3-dicarboxílico (D89)



35 A una disolución de éster dimetílico del ácido 6-cloro-piridin-2,3-dicarboxílico (D80, 16,8 g, 73,4 mmol) en tolueno (340 ml) y agua (34 ml) se le añadió ácido ciclopropilborónico (7,56 g, 88,1 mmol), $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (58,6 g, 220,2 mmol) y triciclohexilfosfina (2,06 g, 7,34 mmol) bajo atmósfera de N_2 , seguido por adición de diacetato de paladio (0,84 g, 3,67 mmol). Tras agitar a reflujo durante 4 horas, se filtró la mezcla y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el sólido resultante mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 12,5% en éter de petróleo) para dar D81 (12,6 g) como un sólido amarillo.

45 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm = 0,95-0,99 (m, 2H), 1,05-1,10 (m, 2H), 2,22-2,26 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,54 (d, J =8,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J =8,4 Hz, 1H).

Descripción 90: Ácido 6-ciclopropil-piridin-2,3-dicarboxílico (D90)

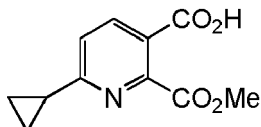


50 A una disolución de éster dimetílico del ácido 6-ciclopropil-piridin-2,3-dicarboxílico (D81, 12,6 g, 53,62 mmol) en

metanol (90 ml) y agua (30 ml) se le añadió hidróxido de potasio (9,02 g, 160,86 mmol) a 0-5°C. Tras calentarse hasta 60°C durante 2 horas, se acidificó la mezcla con HCl 1 N hasta pH = 5 y entonces se concentró para dar D82 (21,34 g, que contenía KCl) como un sólido gris.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ ppm = 1,11-1,13 (m, 4H), 2,20-2,23 (m, 1H), 7,39 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J=8,4$ Hz, 1H).

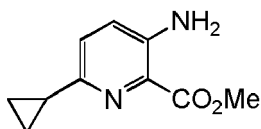
Descripción 91: Éster 2-metílico del ácido 6-ciclopropil-piridin-2,3-dicarboxílico (D91)



10 Se calentó una mezcla de ácido 6-ciclopropil-piridin-2,3-dicarboxílico (D82, 19,8 g, 95,6 mmol) en anhídrido acético (100 ml) a 110°C durante 2 horas y entonces se concentró a vacío. Al residuo se le añadió metanol (100 ml) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10% en éter de petróleo) y columna de fase inversa C-18 (de metanol/agua al 5% a metanol) para dar D83 (10,7 g) como un sólido amarillo.

15 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm = 0,88-0,91 (m, 2H), 0,97-1,00 (m, 2H), 2,14-2,15 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 7,35 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=8,4$ Hz, 1H).

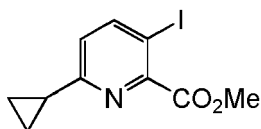
20 Descripción 92: Éster metílico del ácido 3-amino-6-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (D92)



25 A una disolución de éster 2-metílico del ácido del 6-ciclopropil-piridin-2,3-dicarboxílico (D83, 10,7 g, 48,4 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadió trietilamina (13,5 ml, 96,8 mmol), azidofosfato de difenilo (14,6 g, 53,2 mmol) y terc-butanol (56 ml). Tras someter a reflujo durante 5 horas, se enfrió la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con ácido cítrico al 5% (200 ml), disolución acuosa de bicarbonato de sodio (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un producto en bruto para usarse en la siguiente etapa. A una disolución del residuo anterior en diclorometano (150 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución a vacío. Se diluyó el residuo con agua y diclorometano. Se extrajeron las fases acuosas con diclorometano. Se lavaron los extractos combinados con disolución saturada de bicarbonato de sodio, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10% en éter de petróleo) para proporcionar D84 (3,67 g) como un sólido amarillo.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm = 0,79-0,83 (m, 2H), 0,91-0,98 (m, 2H), 2,05-2,12 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 5,58 (s, 2H), 6,89 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=8,4$ Hz, 1H).

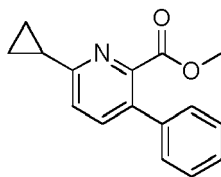
40 Descripción 93: Éster metílico del ácido 6-ciclopropil-3-yodo-piridin-2-carboxílico (D93)



45 A una disolución de éster metílico del ácido 3-amino-6-ciclopropil-piridin-2-carboxílico (D84, 2,0 g, 10,4 mmol) en agua (40 ml) y HCl 6 N (10,4 ml) se le añadió gota a gota una disolución de nitrato de sodio (1,08 g, 15,6 mmol) en agua (20 ml) a 0-5°C. Se agitó la disolución de reacción durante 1 hora, entonces se añadió una disolución de yoduro de potasio (5,18 g, 31,2 mmol) en agua (20 ml) por debajo de 10°C. Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche, se basificó la disolución de reacción con disolución saturada de carbonato de sodio hasta pH = 8 y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5% en éter de petróleo) para dar D85 (2,78 g) como un aceite incoloro.

50 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm = 1,01-1,04 (m, 4H), 2,00-2,05 (m, H), 3,97 (s, 3H), 6,89 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=8,4$ Hz, 1H).

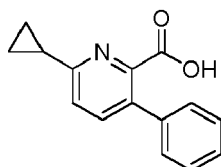
55

Descripción 94: 3-Fenilpicolinato de metilciclopropilo (D94)

- 5 A una suspensión de éster metílico del ácido 6-ciclopropil-3-yodo-piridin-2-carboxílico (D85, 200 mg, 0,66 mmol), ácido fenilborónico (80,5 mg, 0,66 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)Pd (76,3 mg; 0,066 mmol) en tolueno seco (3 ml) se le añadió K_2CO_3 (disolución ac. 1 M, 0,66 ml, 0,66 mmol). Se calentó la mezcla en un horno microondas durante 25 min a 120°C. Se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt (10 ml) y agua (10 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. Se evaporó el disolvente a presión reducida; se purificó la mezcla en
- 10 bruto sobre gel de sílice (de ciclohexano a ciclohexano/AcOEt 9:1) para obtener 125 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

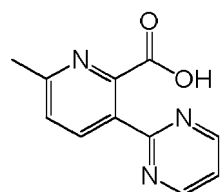
EM (ESI) m/z: 254 $[M+H]^+$.

- 15 1H -RMN ($CDCl_3$) δ ppm = 7,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50-7,31 (m, 5H), 7,23 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,17 (tt, $J = 5,0, 8,0$ Hz, 1H), 1,13-1,02 (m, 4H).

Descripción 95: Ácido 6-ciclopropil-3-fenilpicolínico (D95)

- 20 Se suspendió (D94) (125 mg, 0,49 mmol) en 4 ml de una mezcla de agua/MeOH 1/1. Se añadió LiOH (35 mg, 1,48 mmol) y se calentó la mezcla resultante hasta 80°C durante 1 hora. Entonces se retiró el metanol mediante destilación; se diluyó adicionalmente la disolución resultante con agua y se lavó con AcOEt. Entonces se acidificó la
- 25 fase acuosa básica con HCl acuoso (4 M) hasta pH 3 y se evaporó. Se diluyó el residuo en una pequeña cantidad de MeOH y se cargó sobre un cartucho de SCX, que se lavó entonces con MeOH, seguido por una disolución de amoníaco 2,0 M en MeOH. Se recogieron las fracciones básicas y se evaporaron. Rendimiento de 80 mg, sólido blanco.

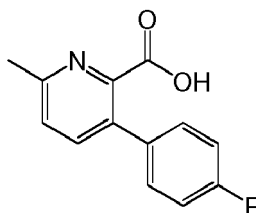
- 30 EM (ESI) m/z: 240 $[M+H]^+$.

Descripción 96: Ácido 6-metil-3-(pirimidin-2-il)picolínico (D96)

- 35 El ácido 6-metil-3-(pirimidin-2-il)picolínico se preparó según el procedimiento descrito en el documento WO2010063663.

Descripción 97: Ácido 3-(4-fluorofenil)-6-metilpicolínico (D97)

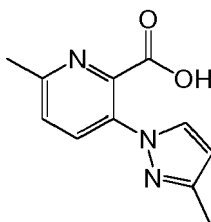
40



El ácido 3-(4-fluorofenil)-6-metilpicolínico se preparó según el procedimiento descrito en el documento

WO2010063663.

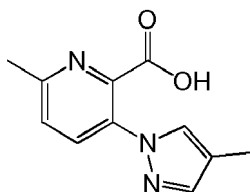
Descripción 98: Ácido 6-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)picolínico (D98)



5

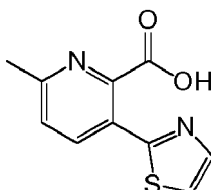
El ácido 6-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)picolínico se preparó según el procedimiento descrito en el documento WO2010063663.

10 Descripción 99: Ácido 6-metil-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)picolínico (D99)



15 El ácido 6-metil-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)picolínico se preparó según el procedimiento descrito en el documento WO2010063663.

Descripción 100: Ácido 6-metil-3-(tiazol-2-il)picolínico (D100)

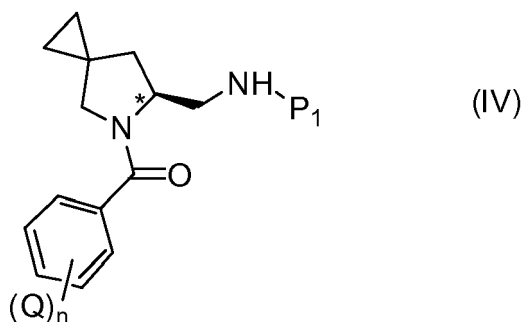


20

El ácido 6-metil-3-(tiazol-2-il)picolínico se preparó según el procedimiento descrito en el documento WO2010063663.

Ejemplos

25 Ejemplo 1: preparación de los compuestos 1a-o



30 Procedimiento general de acoplamiento 1

Se agitaron ácido carboxílico (1,2 eq.), HOBT (1,6 eq.) y EDCI.HCl (1,6 eq.) disueltos en diclorometano (20 ml/mmol) a 25°C durante 0,5-2 horas, entonces se añadieron (D27-46) (1 eq.) disueltos en diclorometano. Tras 2 horas se vertió la mezcla en una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de DCM a DCM/MeOH = 9/1 o de ciclohexano/AcOEt = 1/1 a AcOEt al 100%).

35

Procedimiento general de acoplamiento 2

- 5 Se agitaron ácido carboxílico (1,2 eq.), N-metil-morfolina (3 eq.) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1,2 eq.) disuelta en 1,4-dioxano seco (20 ml/mmol) a 25°C durante 0,5 horas, entonces se añadieron (D27-46) (1 eq.) disueltos en 1,4-dioxano. Tras 2-4 horas a 50-70°C se evaporaron los disolventes y se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con HCl 0,1 N, NaOH 1 N y salmuera. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de DCM a DCM/MeOH = 9/1).

Procedimiento general de acoplamiento 3

- 10 Se agitaron ácido carboxílico, HOBT (1 eq.) y EDCI.HCl (1,5 eq.) disuelto en diclorometano (5 ml/mmol) a 25°C durante 0,5-2 horas, entonces se añadieron los productos intermedios (D27-46) disueltos en diclorometano. Tras 18 horas se vertió la mezcla en una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con diclorometano. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de DCM a DCM/MeOH = 9/1).

- 15 Procedimiento general de acoplamiento 4

- 20 Se suspendieron ácido 2-metil-5-feniltiazol-4-carboxílico (1,3 eq.) y HOBT (2,3 eq.) en DCM seco bajo atmósfera de nitrógeno. Entonces se añadió Si-DCC (carbodiimida soportada sobre sílice de Silicycle, 2,5-3 eq.) y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Después de esto, se añadió una disolución de (D27-46) (1 eq) en diclorometano seco y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces se filtró el reactivo soportado y se lavó con MeOH y DCM. Se evaporó la fase líquida; se llevó el residuo obtenido a DCM y se lavó la disolución resultante con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃. Se aisló la fase orgánica y se evaporó. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

- 25 Procedimiento general de acoplamiento 5

- 30 Se agitaron ácido carboxílico (1,1 eq.), HOBT (1,45 eq.) y EDCI.HCl (1,3 eq.) disuelto en DMF (1 ml/mmol) a 25°C durante 0,5-2 horas, entonces se añadieron (D27-46) (1 eq.) disueltos en DMF. Tras 2 horas se diluyó la mezcla con diclorometano, se lavó con una disolución saturada acuosa de NH₄Cl primero y con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ después. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de DCM a DCM/MeOH = 9/1 o de ciclohexano/AcOEt = 1/1 a AcOEt al 100%).

Procedimiento general de acoplamiento 6

- 35 Se agitaron ácido carboxílico (1,3 eq.), HOBT (1,5 eq.), HBTU (1,25 eq.) y DIPEA (3 eq.) disuelto en DMF (15 ml/mmol) a 25°C durante 15 min, entonces se añadieron (D27-46) (1 eq.) disueltos en DMF. Tras 18 horas se evaporaron los disolventes, se llevó el residuo a DCM (50 ml/mmol), se lavó con NaOH, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de ciclohexano a ciclohexano/acetona= 75/25).

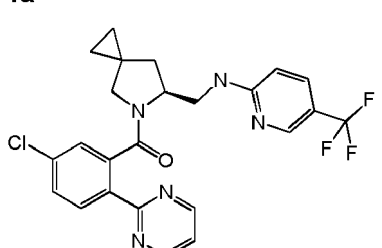
40

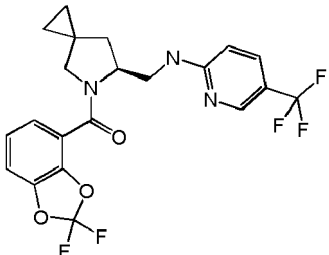
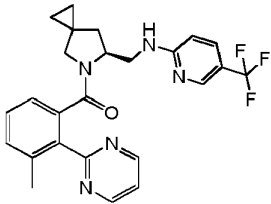
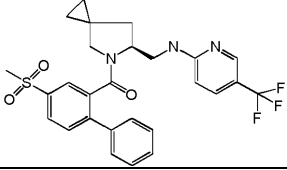
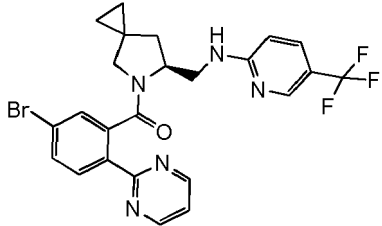
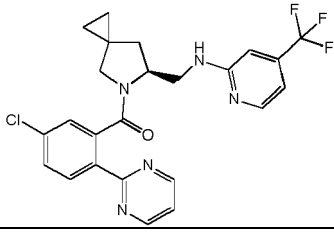
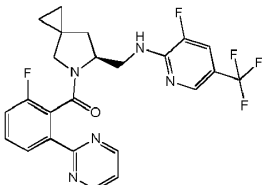
Procedimiento general de acoplamiento 7

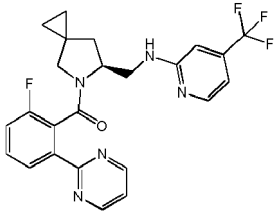
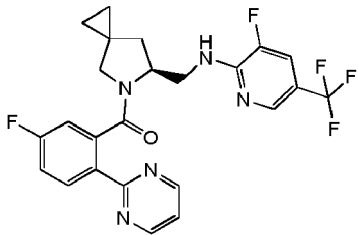
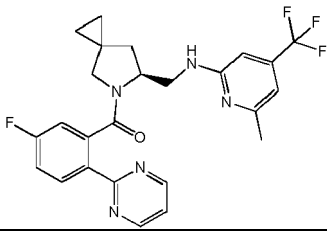
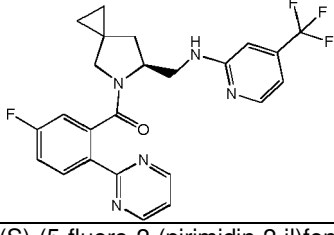
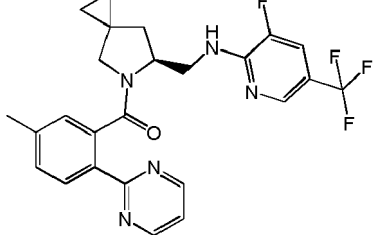
- 45 Se suspendieron ácido carboxílico (1,0 eq.), HOBT (1,4 eq.) y EDCI.HCl (1,4 eq.) en DCM seco bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó a 25°C durante 0,5-2 horas, entonces se añadieron (D27-46) (1 eq.) disueltos en DCM. Tras 2-18 horas se diluyó la mezcla con diclorometano, se lavó con una disolución saturada acuosa de NH₄Cl primero y con una disolución saturada acuosa de NaHCO₃ después. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice (de DCM a DCM/MeOH = 9/1 o de ciclohexano/AcOEt = 1/1 a AcOEt al 100%).

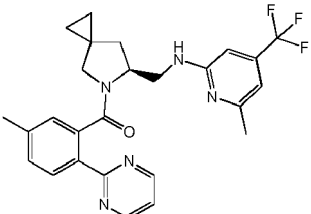
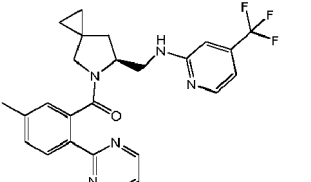
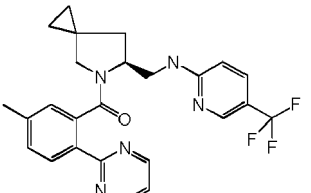
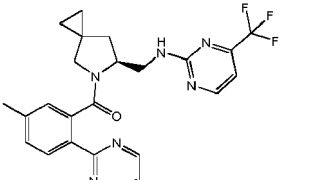
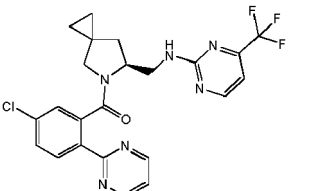
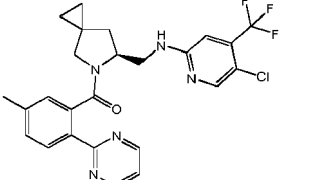
50 El compuesto 1 b se preparó mediante el ácido carboxílico disponible comercialmente.

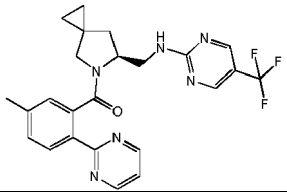
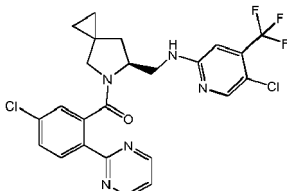
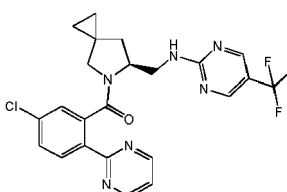
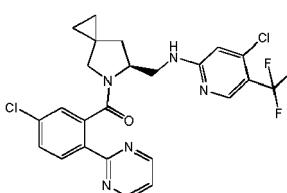
Los compuestos 1 a-o se prepararon según el procedimiento general 1-6:

Comp.	Producto intermedio	Procedimiento	Rendimiento, %
1a 	(D27), (D55)	2	31
	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,70 (sa, 2H), 8,43 - 8,26 (m, 2H), 7,69 - 7,47 (m, 2H), 7,43 - 6,64 (m, 5 H, bajo el pico del disolvente), 4,87 - 4,64 (m, 1H), 4,00 - 2,91 (m, 3H), 2,44 - 2,23 (m, 1H), 1,83 - 1,62 (m, 1H), 0,82 - 0,34 (m, 4H) ESI+ m/z 488[M+H] ⁺		
(S)-5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			

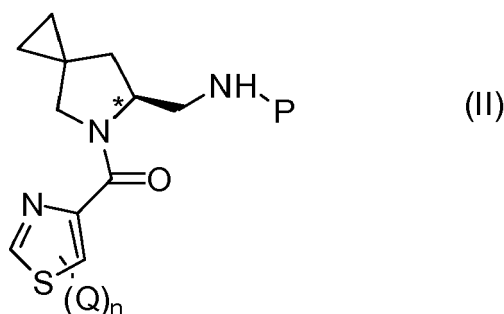
1b 	(D27)	5	82
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,41 - 7,98 (m, 1H), 7,70 - 7,32 (m, 1H), 7,21 - 7,00 (m, 3H), 6,97 - 6,60 (m, 1H), 6,58 - 5,96 (m, 1H), 4,94 - 4,53 (m, 1H), 4,03 - 3,70 (m, 2H), 3,62 - 3,15 (m, 2H), 2,64 - 2,08 (m, 1H), 1,99 - 1,43 (m, 1H), 0,87 - 0,40 (m, 4H).			
ESI+ m/z 456H ⁺			
(S)-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-yl)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
1c 	(D27), (D60)	2	48
¹ H-RMN (acetona-d ₆) δ ppm 8,82-8,93 (m, 2H), 8,12-8,31 (m, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,20-7,47 (m, 4H), 6,60-6,85 (m, 2H), 4,41-4,43(m, 1H), 3,54-3,61 (m, 2H), 3,44-3,53(m, 1H), 3,11-3,27(m, 1H), 2,34-2,36(m, 3H), 2,15-2,20 (m, 1H), 1,55-1,75 (m, 1H), 0,56-0,73(m, 4H).			
ESI+ m/z 468 [M+H] ⁺			
(S)-(3-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
1d 	(D27), (D64)	2	58
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,10-8,35 (m, 1H), 8,04-8,08 (m, 2H), 7,57-7,66 (m, 2H), 7,40-7,51 (m, 4H), 7,30 (sa, 1H), 6,51-6,53 (m, 1H), 6,12-6,26 (m, 1H), 4,63-4,78 (m, 1H), 3,43-3,74 (m, 2H), 3,24-3,27 (m, 1H), 3,06-3,13 (m, 3H), 2,89-2,91 (m, 1H), 1,46-1,50 (m, 1H), 0,19-0,61 (m, 4H).			
ESI+ m/z 530 [M+H] ⁺			
(S)-(4-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
1e 	(D27), (D72)	2	24
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,88-8,83 (m, 2H), 8,28-8,24 (m, 1H), 8,16-7,74 (m, 1H), 7,62-6,71 (m, 4H), 4,67-4,66 (m, 1H), 3,95-3,77 (m, 1H), 3,53-3,41 (m, 2H), 3,16-3,09 (m, 3H), 2,29-1,77 (m, 1H), 1,31-0,45 (m, 4H).			
ESI+ m/z 532-534 [M+H] ⁺			
(S)-(5-bromo-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
1f 	(D40), (D55)	2	26
¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 8,96 - 8,30 (m, 3H), 8,25 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,67 - 7,32 (m, 3H), 6,93 - 6,46 (m, 3H), 4,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,16 - 3,04 (m, 4H), 2,28 (dd, J = 8,3, 12,2 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 0,83 - 0,40 (m, 4H)			
ESI+ m/z 488 [M+H] ⁺			
(S)-(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
1g 	(D30), (D79)	2	26
¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 9,00 - 8,71 (m, 2H), 8,35 - 7,96 (m, 2H), 7,91 - 7,22 (m, 5H), 4,79 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,23 - 3,11 (m, 4H), 2,52 - 2,30 (m, 1H), 1,89 - 1,65 (m, 1H), 0,92 - 0,44 (m, 4H).			
ESI+ m/z 490 [M+H] ⁺			

(S)-6-(((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.			
1h 	(D40), (D79)	2	17
	¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 9,08 - 8,70 (m, 2H), 8,38 - 7,81 (m, 2H), 7,69 - 7,17 (m, 3H), 6,99 - 6,40 (m, 2H), 4,66 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,16 - 3,13 (m, 4H, bajo el pico del disolvente), 2,49 - 2,25 (m, 1H), 1,93 - 1,37 (m, 1H), 1,27 - 0,39 (m, 4H). ESI+ m/z 472 [M+H] ⁺		
(S)-(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
1i 	(D30), (D83)	2	30
	¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 8,99 - 8,74 (m, 2H), 8,48 - 7,80 (m, 2H), 7,63 - 6,88 (m, 5H), 4,88 - 4,68 (m, 1H), 4,25 - 3,02 (m, 4H), 2,35 (dd, J = 8,1, 12,5 Hz, 1H), 1,76 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,47 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,37 - 0,37 (m, 4H). ESI+ m/z 490 [M+H] ⁺		
(S)-(2-fluoro-6-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
1j 	(D41), (D83)	2	20
	¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 8,99 - 8,75 (m, 2H), 8,37 (dd, J = 5,9, 8,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,06 (m, 3H), 6,78 - 6,17 (m, 2H), 4,63 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,12 - 3,03 (m, 4H), 2,28 (dd, J = 8,1, 12,5 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,36 - 0,43 (m, 4H). ESI+ m/z 485-488 [M+H] ⁺		
(S)-(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
1k 	(D40), (D83)	2	25
	¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 9,03 - 8,71 (m, 2H), 8,49 - 7,86 (m, 2H), 7,51 - 7,07 (m, 3H), 7,00 - 6,41 (m, 3H), 4,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,19 - 3,03 (m, 4H), 2,28 (dd, J = 8,1, 12,5 Hz, 1H), 1,87 - 1,27 (m, 1H), 1,26 - 0,35 (m, 4H). ESI+ m/z 472 [M+H] ⁺		
(S)-(5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
1l 	(D30), (D84)	2	20
	¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 8,95 - 8,61 (m, 2H), 8,35 - 7,83 (m, 2H), 7,78 - 7,09 (m, 5H), 4,95 - 4,64 (m, 1H), 4,13 - 2,99 (m, 4H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 1,74 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 0,89 - 0,36 (m, 4H). ESI+ m/z 486 [M+H] ⁺		
(S)-6-(((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)metanona.			
	(D41), (D84)	2	13
	¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 8,97 - 8,06 (m, 3H), 7,49 - 7,01 (m, 3H), 6,88 - 6,39 (m, 2H), 4,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,18 - 2,97 (m, 4H), 2,35 - 2,26 (m,		

1m 	1H), 1,77 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,31 (sa, 1H), 1,03 - 0,28 (m, 4H).		
ESI+ m/z 482 [M+H] ⁺			
(S)-(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
1n 	(D40), (D84)	2	17
¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 8,95 - 7,89 (m, 4H), 7,47 - 7,03 (m, 3H), 7,00 - 6,37 (m, 2H), 4,67 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,13 - 3,44 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,29 (dd, $J = 8,1, 12,5$ Hz, 1H), 1,76 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 0,92 - 0,38 (m, 4H).			
ESI+ m/z 468 [M+H] ⁺			
(S)-(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
1o 	(D27), (D84)	2	25
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,97 - 8,55 (m, 2H), 8,46 - 8,09 (m, 2H), 7,60 - 7,30 (m, 2H), 7,25 - 6,92 (m, 2H), 6,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,84 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,04 - 2,73 (m, 4H), 2,29 (dd, $J = 8,3, 12,7$ Hz, 1H), 1,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 1,03 - 0,03 (m, 4H).			
ESI+ m/z 468 [M+H] ⁺			
(S)-(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona			
1p 	(D43), (D84)	2	17
¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ ppm = 8,86 - 8,83 (m, 2H), 8,56 - 8,13 (m, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,25-7,09 (m, 1H), 6,81-6,94 (m, 1H), 4,71-4,69 (m, 1H), 4,15-3,88 (m, 2H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 3H), 2,30-2,25 (m, 1H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,40-1,24 (m, 1H), 0,73-0,42 (m, 4H).			
ESI+ m/z 469 [M+H] ⁺			
(S)-(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona			
1q 	(D43), (D55)	2	25
¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ ppm = 8,88 - 8,85 (m, 2H), 8,55 - 8,23 (m, 2H), 7,59 - 7,37 (m, 3H), 6,94-6,81 (m, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,02-3,87 (m, 2H), 3,61-3,40 (m, 1H), 3,35-3,08 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H), 1,76-1,72 (m, 1H), 0,75-0,42 (m, 4H).			
ESI+ m/z 489 [M+H] ⁺			
((S)-(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona			
1r 	(D44), (D84)	2	31
¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 8,88 - 8,81 (m, 2H), 8,23 - 8,21 (m, 2H), 7,39 - 7,0 (m, 4H), 4,69-4,62 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,61-3,40 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 3,23-3,02 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 3H), 2,32-2,26 (m, 1H), 1,76-1,73 (m, 1H), 0,73-0,45 (m, 4H).			
ESI+ m/z 502 [M+H] ⁺			
(S)-(6-(((5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(5-metil-2-(pirimidin-2-il)metanona.			

il)fenil)metanona			
1s 	(D45), (D84)	2	9
	¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 8,88 - 8,83 (m, 2H), 8,64 - 8,28 (m, 2H), 8,24 - 8,13 (m, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 7,38-7,20 (m, 3H), 4,76-4,70 (m, 1H), 3,91-3,61 (m, 2H), 3,36-3,07 (m, 1H), 2,42-2,39 (m, 3H), 2,34-2,29 (m, 1H), 1,76-1,72 (m, 1H), 0,70-0,47 (m, 4H). ESI+ m/z 469 [M+H] ⁺		
(S)-(5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona			
1t 	(D44), (D55)	2	9
	¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 8,91 - 8,86 (m, 2H), 8,34 - 8,24 (m, 1H), 8,21 - 7,89 (m, 1H), 7,60-7,39 (m, 3H), 7,03-7,0 (m, 1H), 4,66-4,64 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,57-3,81 (m, 1H), 3,50-3,36 (m, 1H), 2,33-2,26 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 1H), 0,74-0,48 (m, 4H). ESI+ m/z 522-524 [patrón de Cl]		
(S)-(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona			
1u 	(D45), (D55)	2	33
	¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 8,91 - 8,88 (m, 2H), 8,64 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,35-8,33 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 4,80-4,69 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 1,78-1,75 (m, 1H), 0,74-0,49 (m, 4H). ESI+ m/z 489 [M+H] ⁺		
(S)-(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona			
1v 	(D46), (D55)	2	20
	¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 8,92 - 8,87 (m, 2H), 8,35-8,33 (m, 2H), 7,61-7,50 (m, 1H), 7,44-7,30 (m, 4H), 4,68-4,61 (m, 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,24-3,06 (m, 1H), 2,33-2,28 (m, 1H), 1,79-1,76 (m, 1H), 2,34-2,29 (m, 1H), 0,74-0,48 (m, 4H). ESI+ m/z 522-524 [patrón de Cl]		
(S)-(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((4-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona			

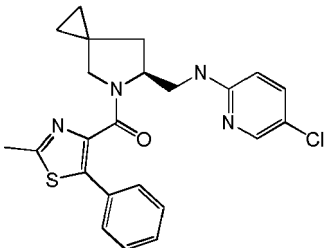
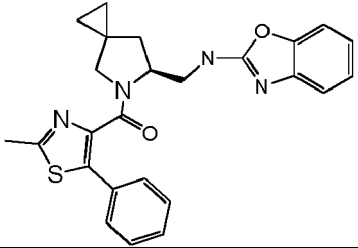
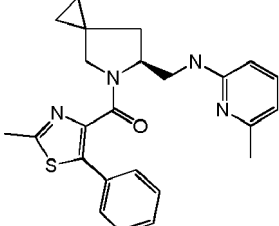
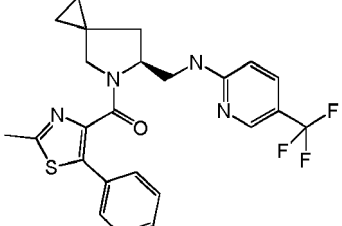
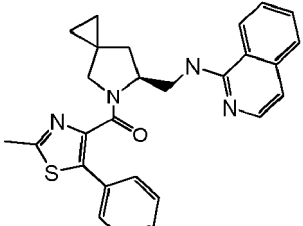
Ejemplo 2: Preparación de los compuestos 2a-k

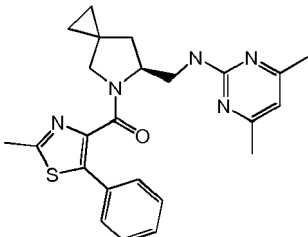
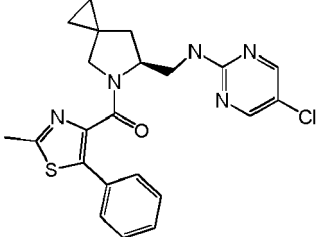
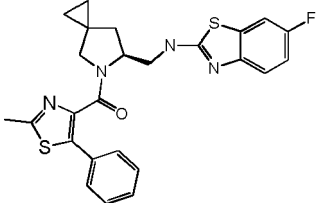
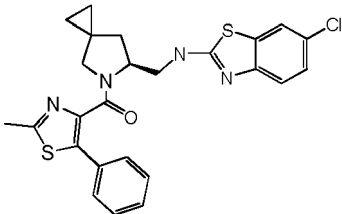
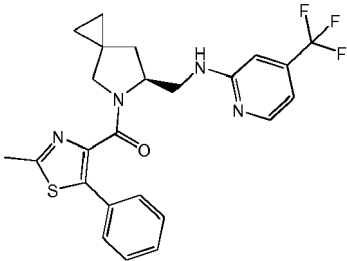
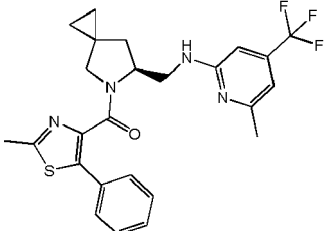


5

Los ácidos carboxílicos se prepararon según el documento US 3.282.927 para los compuestos 2a-i. Los compuestos 2a-i se prepararon según el procedimiento general 1-6 descrito en el ejemplo 1:

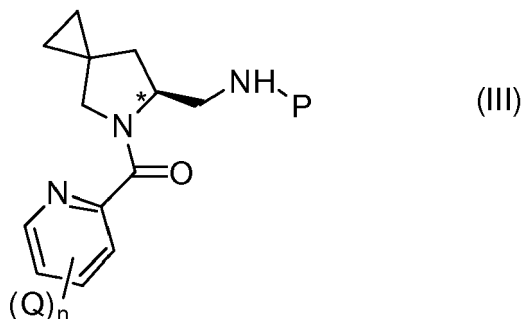
Comp.	Producto intermedio	Procedimiento	Rendimiento, %
	(D36) (D85)	3	38

2a 	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,91-8,02 (m, 1H), 7,23-7,46 (m, 6H), 6,07-6,51 (m, 2H), 4,73-4,98 (m, 1H), 3,62-4,1(m, 1H), 3,48-3,84 (m, 1H), 2,91-3,37(m, 1H), 3,28(m, 1H), 2,63-2,72(m, 3H), 2,12(m, 1H), 1,56-1,68 (m, 1H), 1,18-1,27 (m, 1H), 0,35-0,63 (m, 4H) ESI+ m/z 461 [M+Na] ⁺
(S)-6-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona.	
2b 	(D35) (D85) 6 94 ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 7,47-7,50 (m, 2H), 7,21-7,44 (m, 7 H, bajo el pico del disolvente), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 3,78-3,94 (m, 2H), 3,24-3,39 (m, 1H), 3,06-3,08 (m, 1H), 2,61-2,73 (m, 3H), 2,14-2,19 (m, 1H), 1,67-1,71 (m, 1H), 0,35-0,69 (m, 4H). ESI+ m/z 446 [M+H] ⁺
(S)-6-(((benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona.	
2c 	(D37) (D85) 3 34 ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,20-7,40 (m, 6H), 6,43 (m, 1H), 5,50-5,78 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,47-4,07(m, 1H), 3,76 (m, 1H), 2,90-3,39(m, 2H), 2,66-2,72(m, 3H), 2,32-2,38 (m, 3H), 2,08(m, 1H), 1,63-1,76 (m, 1H), 1,22-1,33 (m, 1H), 0,33-0,66 (m, 4H) ESI + m/z 419 [M+H] ⁺
(S)-6-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona.	
2d 	(D27) (D85) 1 80 ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,24-8,34 (m, 1H), 7,25-7,58 (m, 7H), 6,61 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,62-3,76(m, 1H), 2,95-3,39 (m, 2H), 2,62-2,75(m, 3H), 1,59-2,19(m, 3H), 0,38-0,67 (m, 4H). ESI+ m/z 473-474 [M+H] ⁺
(S)-6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona.	
2e 	(D28) (D85) 4 65 ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,84-8,13 (m, 2H), 7,39-7,69 (m, 6H), 6,95-7,14 (m, 4H), 5,04 (m, 1H), 3,73-3,94(m, 2H), 3,35-3,38 (m, 1H), 2,86-2,89(m, 1H), 2,76(s, 3H), 2,25-2,30 (m, 1H), 0,86-0,90 (m, 1H), 0,35-0,68 (m, 4H). ESI+ m/z 455 [M+H] ⁺
(S)-6-(((isoquinolin-1-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona.	
	(D38) (D85) 4 88 ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,35-7,54 (m, 5H), 6,32 (s, 1H), 4,07-4,67 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,33-3,55 (m, 1H), 2,96-3,22 (m, 1H), 2,70-2,74 (m, 3H), 2,26-2,31(m, 6H), 1,77-2,07(m, 1H), 0,29-0,70 (m, 5H)

2f 	ESI+ m/z 434 [M+H] ⁺		
(S)-(6-(((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona.			
2g 	(D39) (D85)	4	70
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,14-8,23 (m, 2H), 7,32-7,52 (m, 5H), 6,41 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,84-4,15 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,28-3,44 (m, 1H), 2,98-3,24(m, 1H), 2,70-2,74 (m, 3H), 2,07-2,12 (m, 1H) 1,25-1,30 (m, 1H) 0,32-0,68 (m, 4H)			
ESI+ m/z 440-442 [M+H] ⁺			
(S)-(6-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona.			
2h 	(D33) (D85)	4	79
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,26-7,54 (m, 8H), 7,02-7,08 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,81-3,96 (m, 1H), 3,26-3,38 (m, 1H), 3,01-3,03 (m, 1H), 2,69-2,75 (m, 3H), 2,15-2,21 (m, 1H), 1,67-1,70(m, 1H), 1,28-1,33(m, 1H), 0,36-0,71 (m, 4H)			
ESI+ m/z 479 [M+H] ⁺			
(S)-(6-(((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona.			
2i 	(D34) (D85)	4	72
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 7,26-7,56 (m, 9H), 4,77 (m, 1H), 3,78-3,88 (m, 1H), 3,26-3,36 (m, 1H), 3,01-3,04 (m, 1H), 2,68-2,74 (m, 3H), 2,15-2,20(m, 1H), 1,65-1,69(m, 1H), 1,27-1,33(m, 1H), 0,35-0,71 (m, 4H)			
ESI+ m/z 496 [M+H] ⁺			
(S)-(6-(((6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona.			
2j 	(D40) D(85)	7	69
¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 8,35 - 8,06 (m, 1H), 7,68 - 7,28 (m, 5H), 6,98 - 6,33 (m, 3H), 4,80 - 4,18 (m, 1H), 3,95 - 3,47 (m, 2H), 3,40 - 2,98 (m, 2H), 2,74 - 2,51 (m, 3H), 2,18 (dd, J = 7,8, 12,7 Hz, 1H), 1,94 - 1,22 (m, 1H), 0,80 - 0,21 (m, 4H).			
ESI+ m/z 472-475 [M+H] ⁺			
(S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(6-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
2k 	(D41) (D85)	7	70
¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 7,72 - 7,25 (m, 5H), 6,80 - 6,51 (m, 2H), 6,40 - 6,12 (m, 1H), 4,75 - 4,22 (m, 1H), 3,93 - 3,03 (m, 4H), 2,73 - 2,53 (m, 3H), 2,47 - 2,27 (m, 3H), 2,18 (dd, J = 8,1, 12,5 Hz, 1H), 1,87 - 1,36 (m, 1H), 0,95 - 0,35 (m, 4H)			
ESI+ m/z 486-489 [M+H] ⁺			

(S)-6-(((6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona.

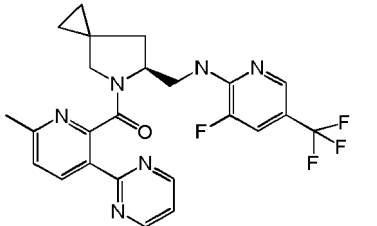
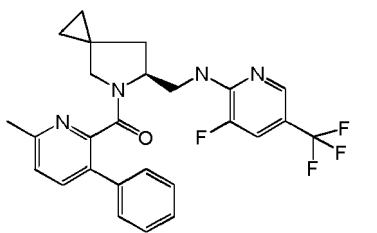
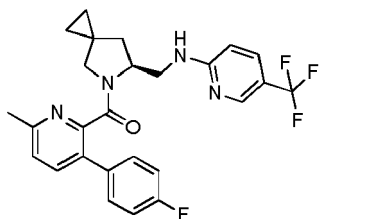
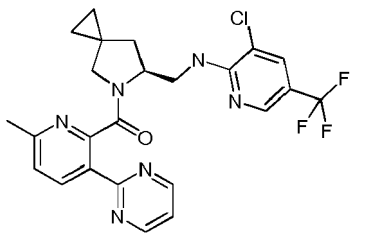
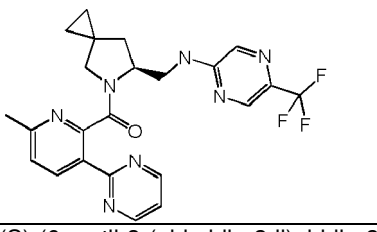
Ejemplo 3: Preparación de los compuestos 3a-r

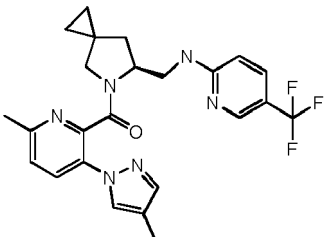
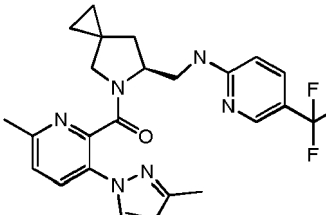
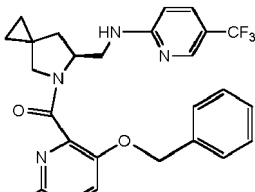
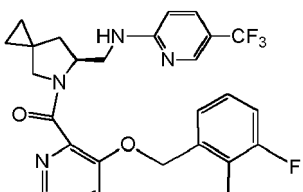
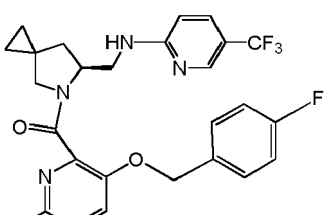


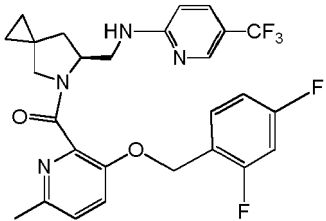
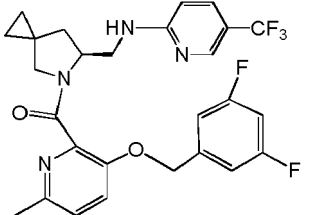
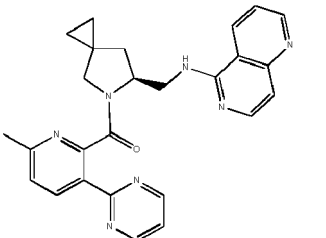
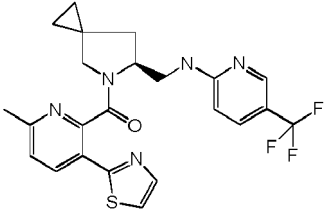
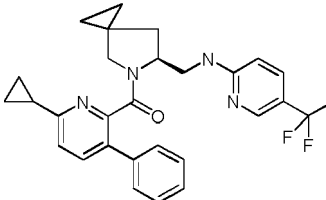
5

Los ácidos carboxílicos para los compuestos 3a-j se prepararon según el documento WO2010063663; los compuestos 3a-o se prepararon según el procedimiento general 1-6 descrito en el ejemplo 1.

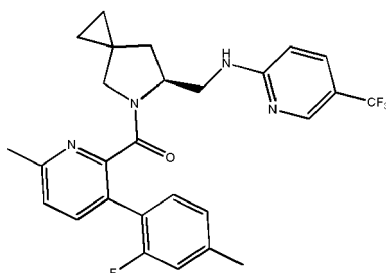
Comp.	Producto intermedio	Procedimiento	Rendimiento, %
3a 	(D27) (D96)	2	32
	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,6-8,85 (m, 1H), 8,36-8,58 (m, 1H), 8,19-8,33(m, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,08-7,19 (m, 2H), 6,01-6,50 (m, 1H), 4,73-4,87(m, 1H), 3,64-3,87 (m, 2H), 3,35-3,48 (m, 1H) 3,10-3,13 (m, 1H) 2,56-2,67 (m, 3H) 2,37-2,53 (m, 1H), 1,60-1,66 (m, 1H), 0,45-0,77 (m, 4H) ESI+ m/z 469 [M+H] ⁺		
(S)-6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
3b 	(D27) (D57)	2	43
	¹ H-RMN (DMSO) δ ppm 7,97-8,29 (m, 1H), 7,65-7,82 (m, 2H), 7,28-7,52(m, 7H), 6,21-6,65 (m, 1H), 3,71-4,28 (m, 1H), 3,41-3,58(m, 1H), 3,09-3,28 (m, 2H), 2,68-2,76(m, 1H), 2,47-2,53 (m, 3H), 1,92-1,97 (m, 1H) 1,51-1,54 (m, 1H)1,18-1,24 (m, 1H) 0,34-0,63 (m, 4H). ESI+ m/z 466-468 [M+H] ⁺		
(S)-6-metil-3-fenilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
3c 	(D29) (D96)	2	35
	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,68-8,82 (m, 2H), 8,35-8,57 (m, 1H), 7,66-7,88(m, 1H), 7,11-7,32 (m, 3H), 6,86-7,02 (m, 1H), 4,66-4,86 (m, 1H), 3,79-3,99 (m, 2H), 3,40-3,48(m, 1H), 3,11-3,37 (m, 1H), 2,57-2,77 (m, 4H) 1,57-1,67(m, 1H) 0,44-0,72 (m, 4H) ESI+ m/z 454 [M+H] ⁺		
(S)-6-(((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.			
	(D30) (D96)	2	37
	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,67-8,84 (m, 2H), 8,32-8,58 (m, 1H), 7,99-8,18(m, 1H), 7,10-7,40 (m, 4H), 4,76-4,86 (m, 1H), 3,86-4,02(m, 2H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,12-3,48(m, 1H), 2,55-2,77 (m, 1H), 2,38-2,44 (m, 1H) 1,56-1,68(m, 1H) 0,46-0,73 (m, 4H)		

<p>3d</p> 	ESI+ m/z 487 [M+H] ⁺		
(S)-6-(((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.			
<p>3e</p> 	(D30) (D57)	2	58
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 7,92-8,15 (m, 1H), 7,50-7,67 (m, 1H), 7,37-7,48(m, 3H), 7,23-7,30 (m, 4H), 6,89-7,04 (m, 1H), 4,68-4,72(m, 1H), 3,67-3,73 (m, 1H), 3,45-3,53(m, 1H), 3,12-3,28 (m, 1H), 2,75-2,77 (m, 1H) 2,55-2,64(m, 3H) 2,06-2,13 (m, 1H) 1,45-1,50(m, 1H) 0,28-0,59(m, 4H).			
ESI+ m/z 485 [M+H] ⁺			
(S)-6-(((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il(6-metil-3-fenilpiridin-2-il)metanona.			
<p>3f</p> 	(D27) (D97)	2	67
¹ H-RMN (DMSO) δ ppm 7,96-8,29 (m, 1H), 7,74-7,81 (m, 1H), 6,65-7,68 (m, 8H), 3,74-4,30 (m, 1H), 3,43-3,61 (m, 1H), 3,31-3,61 (m, 2H bajo el pico del disolvente), 2,75-3,14 (m, 2H), 2,08-2,47 (m, 3H), 1,52-1,99 (m, 1H) 1,26-1,32 (m, 1H) 0,34-0,62 (m, 4H).			
ESI+ m/z 484-486 [M+H] ⁺			
(S)-6-(((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il(6-metil-3-(4-fluorofenil)piridin-2-il)metanona.			
<p>3g</p> 	(D31) (D96)	2	27
¹ H-RMN (DMSO) δ ppm 8,80-8,90 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,90-7,96 (m, 1H), 7,68-7,78 (m, 1H), 7,35-7,46 (m, 2H), 4,54-4,80 (m, 1H) 3,87-4,09 (m, 2H), 3,24-3,62 (m, 2H), 2,55-2,79 (m, 6H), 2,32-2,46 (m, 1H), 1,61-1,79 (m, 1H), 0,55-0,82 (m, 4H).			
ESI+ m/z 502-505 [M+H] ⁺			
(S)-6-(((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona.			
<p>3h</p> 	(D32) (D96)	2	33
¹ H-RMN (DMSO) δ ppm 8,38-8,93 (m, 3H), 8,03-8,08 (m, 1H), 7,35 - 7,67 (m, 3H), 4,54-4,71 (m, 1H), 3,87-3,99 (m, 2H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 1H), 2,77-2,80 (m, 3H), 2,55-2,59 (m, 2H, bajo el pico del disolvente), 2,36-2,42 (m, 1H), 1,56-1,80 (m, 1H), 0,52-0,81 (m, 4H).			
ESI+ m/z 470 [M+H] ⁺			
(S)-6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il(6-(((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
(D27) (D99) 2 78 ¹ H-RMN (acetona-d ₆) δ ppm 8,07-8,33 (m, 1H), 7,81-7,95 (m, 2H), 7,49-7,68(m, 1H), 7,32-7,45 (m, 2H), 6,94-7,01 (m, 1H), 6,21-6,72(m, 1H), 4,40-4,60 (m, 1H), 3,64-3,85(m, 2H), 3,38-3,52(m, 1H), 3,05-3,23(m, 1H), 2,76-2,80(m, 3H), 2,50-2,56 (m, 3H), 2,19-2,28(m, 1H), 1,52-1,76(m, 1H), 0,48-0,78(m, 4H).			

3i 	ESI+ m/z 470-472 [M+H] ⁺		
(S)-6-metil-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
3j 	(D27) (D98)	2	80
¹ H-RMN (acetona-d ₆) δ ppm 8,07-8,32 (m, 1H), 7,91-7,96 (m, 2H), 7,37-7,66(m, 2H), 7,32-7,45 (m, 2H), 6,94-7,01 (m, 1H), 6,21-6,72(m, 1H), 4,40-4,60 (m, 1H), 3,64-3,85(m, 2H), 3,38-3,52(m, 1H), 3,05-3,23(m, 1H), 2,76-2,80(m, 3H), 2,50-2,56 (m, 3H), 2,19-2,28(m, 1H), 1,52-1,76(m, 1H), 0,48-0,78(m, 4H).			
ESI+ m/z 470-472 [M+H] ⁺			
(S)-6-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)-metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
3k 	(D27) (D66)	2	86
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,13-8,30 (m, 1H), 7,01-7,52 (m, 9H), 6,09-6,61 (m, 1H), 5,10-5,14 (m, 2H), 4,74-4,82 (m, 1H), 3,52-3,83 (m, 2H), 3,14-3,38 (m, 2H), 2,49-2,52(m, 3H), 2,26-2,33(m, 1H), 1,42-1,66(m, 1H), 0,44-0,71 (m, 4H)			
ESI+ m/z 497[M+H] ⁺			
(S)-3-(3-(benciloxi)-6-metilpiridin-2-il(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
3l 	(D27) (D68)	2	97
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,13-8,33(m, 1H), 7,39-7,48 (m, 1H), 7,15-7,29 (m, 2H), 7,02-7,13 (m, 2H), 6,89-6,95 (m, 1H), 6,67-6,73 (m, 1H), 6,12-6,48 (m, 1H), 5,11-5,21(m, 2H), 4,81-4,84(m, 1H), 3,98-4,07(m, 2H), 3,72-3,76 (m, 1H), 3,35-3,38 (m, 1H), 3,14-3,17(m, 1H), 2,50-2,54 (m, 3H), 2,29-2,34 (m, 1H), 1,59-1,63 (m, 1H), 0,48-0,73 (m, 4H).			
ESI+ m/z 533 [M+H] ⁺			
(S)-3-(3-((2,3-difluorobencil)oxi)-6-metilpiridin-2-il(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
3m 	(D27) (D70)	2	71
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,13-8,34(m, 1H), 7,39-7,50 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,12-7,24 (m, 2H), 6,95-7,09 (m, 2H), 6,64-6,69 (m, 1H), 6,09-6,48 (m, 1H), 5,05-5,09 (m, 2H), 4,29-4,85(m, 1H), 3,72-3,75(m, 1H), 3,14-3,40(m, 2H), 2,49-2,53 (m, 3H), 2,25-2,32(m, 1H), 1,41-1,65 (m, 1H), 0,47-0,72 (m, 4H).			
ESI+ m/z 515 [M+H] ⁺			
(S)-3-(3-((4-fluorobencil)oxi)-6-metilpiridin-2-il(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
	(D27) (D72)	2	87
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm 8,13-8,34 (m, 1H), 7,46-7,54 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,15-7,17 (m, 1H), 6,71-6,90 (m, 2H), 6,65-6,70 (m, 1H), 6,11-6,47(m, 1H), 5,04-5,14 (m, 2H), 4,31-4,86 (m, 1H), 3,54-3,73 (m, 2H), 3,34-3,36(m, 1H), 3,14-3,16 (m, 1H), 2,50-2,53 (m, 3H), 2,28-2,33 (m, 1H), 1,59-1,53 (m, 1H), 0,49-0,73 (m, 4H).			

3n 	ESI+ m/z 533 [M+H] ⁺		
(S)-3-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metilpiridin-2-il(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
3o 	(D27) (D74)	2	89
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,13-8,32 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 1H), 7,03-7,21 (m, 2H), 6,89-6,98 (m, 2H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,56-6,64 (m, 1H), 6,14-6,52 (m, 1H), 5,07-5,10 (m, 2H), 4,32-4,84 (m, 1H), 3,58-3,81 (m, 1H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,19-3,22 (m, 1H), 2,50-2,53 (m, 3H), 2,29-2,36 (m, 1H), 1,66-1,69 (m, 1H), 0,49-0,76 (m, 4H).			
ESI+ m/z 533 [M+H] ⁺			
(S)-3-((3,5-difluorobencil)oxi)-6-metilpiridin-2-il(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
3p 	(D42) (D96)	2	13
¹ H-RMN (acetona) δ ppm = 8,98 - 8,74 (m, 1H), 8,69 - 8,46 (m, 2H), 8,42 - 7,70 (m, 2H), 7,54 - 6,85 (m, 4H), 5,00 - 4,65 (m, 1H), 4,18 - 3,13 (m, 4H), 2,68 - 2,12 (m, 4H), 1,94 - 1,48 (m, 1H), 1,20 - 0,44 (m, 4H)			
ESI+ m/z 639 [M+H] ⁺			
(S)-6-(((1,6-naftiridin-5-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona			
3q 	(D27) (D100)	2	26
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,42 - 8,11 (m, 1H), 8,10 - 7,69 (m, 2H), 7,58 - 7,22 (m, 3H), 7,10 - 6,76 (m, 1H), 6,73 - 6,37 (m, 1H), 5,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,94 - 4,60 (m, 1H), 4,08 - 2,99 (m, 4H), 2,56 - 2,23 (m, 2H), 1,85 - 1,15 (m, 3H), 0,88 - 0,29 (m, 4H)			
ESI+ m/z 474 [M+H] ⁺			
(S)-6-metil-3-(tiazol-2-il)piridin-2-il(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona.			
3r 	(D27) (D95)	2	16
¹ H-RMN (CDCl ₃) δ ppm = 8,34-8,18 (m, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 4H), 6,43-6,41 (m, 2H), 4,71-4,65 (m, 1H), 3,54-3,28 (m, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 2,85-2,83 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,13-1,03 (m, 4H), 0,55-0,36 (m, 4H).			
ESI+ m/z 493 [M+H] ⁺			
(S)-6-ciclopropil-3-fenilpiridin-2-il(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona			

Ejemplo 4: Preparación del compuesto 4: (S)-3-(2-fluoro-4-metilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona. (E4)

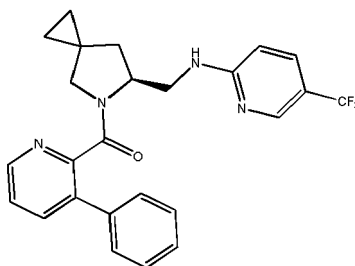


A una suspensión de (D47) (30 mg, 0,058 mmol), ácido (2-fluoro-4-metilfenil)borónico (8,93 mg, 0,058 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (6,7 mg, 0,0058 mmol) en tolueno (0,55 ml), se le añadió una disolución acuosa de K_2CO_3 (1 M; 58 μ l, 0,058 mmol). Se calentó la mezcla a 130°C (microondas) durante 1 h (6x10' ciclos), entonces se vertió en agua y se extrajo con AcOEt (3x10 ml); se evaporaron las fases orgánicas para obtener una mezcla en bruta que se purificó sobre gel de sílice (de DCM a AcOEt). Rendimiento de 20 mg.

EM (ESI) m/z: 499 [M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm= 8,16 (sa, 1H), 7,85-7,98 (m, 2H), 7,42-7,51 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,01-7,08 (m, 2H), 4,28-4,47 (m, 1H), 3,75-3,89 (m, 1H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,30-3,32 (m, 1H), 2,97-3,12 (m, 1H), 2,69-2,81 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,14-2,20 (m, 1H), 1,65-1,69 (m, 1H), 0,85-0,92 (m, 1H), 0,43-0,73 (m, 4H).

Ejemplo 5: Preparación del compuesto 5: (S)-(3-fenilpiridin-2-il)(6-(((5-trifluorometil)-piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona. (E5)

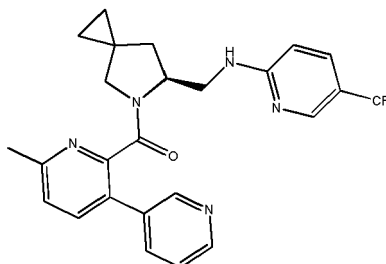


A una suspensión de (D48) (35 mg, 0,077 mmol), ácido fenilborónico (14 mg, 0,11 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (4,5 mg, 0,00383 mmol) en tolueno (0,5 ml) y agua (0,1 ml), se le añadió K_2CO_3 (16 mg, 0,11 mmol). Se calentó la mezcla a 130°C (microondas) durante 30', entonces se vertió en agua y se extrajo con AcOEt (3x10 ml); se evaporaron las fases orgánicas para obtener una mezcla en bruto que se purificó sobre gel de sílice (de DCM a AcOEt). Rendimiento de 17 mg.

EM (ESI) m/z: 453-454 [M+H]⁺.

¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm= 8,49-8,65 (m, 1H), 8,12-8,32 (m, 1H), 7,69-7,81 (m, 1H), 7,26-7,56 (m, 7H), 6,59-6,65 (m, 1H), 6,22-6,52 (m, 1H), 4,62-4,68 (m, 1H), 3,33-3,58 (m, 2H), 3,14-3,16 (m, 1H), 2,85-2,88 (m, 1H), 2,07-2,12 (m, 1H), 1,52-1,57 (m, 1H), 0,37-0,62 (m, 4H).

Ejemplo 6: Preparación del compuesto 6: (S)-(6-metil-[3,3'-bipiridin]-2-il)(6-(((5-trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona. (E6)



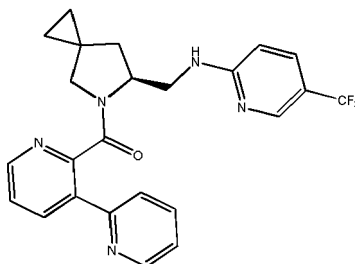
A una suspensión de (D47) (26 mg, 0,05 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (10 mg, 0,075 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1 mg, 0,001 mmol) en tolueno (0,4 ml) y agua (0,1 ml), se le añadió K_2CO_3 (11 mg, 0,075 mmol). Se calentó la mezcla a 130°C (microondas) durante 1 h (2x30' ciclos), entonces se vertió en agua y se extrajo con AcOEt (3x10 ml); se evaporaron las fases orgánicas para obtener una mezcla en bruto que se purificó

sobre gel de sílice (de DCM a AcOEt). Rendimiento de 7 mg.

EM (ESI) m/z: 468 [M+H]⁺.

- 5 ¹H-RMN (acetona-d₆) δ ppm= 8,70-8,94 (m, 1H), 8,57-8,66 (m, 1H), 8,09-8,31 (m, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H), 7,50-7,67 (m, 1H), 7,37-7,46 (m, 2H), 6,74-6,79 (m, 1H), 6,34-6,70 (m, 1H), 4,0-4,53 (m, 1H), 3,58-3,69 (m, 2H), 3,29-3,34 (m, 1H), 3,02-3,20 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,10-2,16 (m, 1H), 1,62-1,73 (m, 1H), 0,42-0,71 (m, 4H).

10 Ejemplo 7: Preparación del compuesto 7: (S)-[2,3'-bipiridin]-2'-il(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaspiro[2,4]heptan-5-il)metanona. (E7)

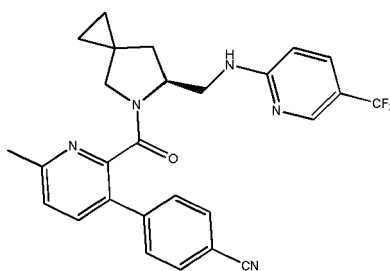


15 Se calentó una suspensión de (D48) (40 mg, 0,088 mmol), 2-(tributilestanil)piridina (52 mg, 0,143 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (10 mg, 0,001 mmol), CsF (27 mg, 0,176 mmol) y CuI (3,4 mg, 0,0176 mmol) en DMF (1 ml) a 130°C (microondas) durante 10', entonces se vertió en agua y se extrajo con DCM (3x10 ml); se evaporaron las fases orgánicas para obtener un producto en bruto que se purificó sobre gel de sílice (de DCM a DCM/MeOH=95/5). Rendimiento 14 mg.

20 EM (ESI) m/z: 454 [M+H]⁺.

¹H-RMN (acetona-d₆) δ ppm= 8,55-8,72 (m, 2H), 8,09-8,33 (m, 2H), 7,85-7,97 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,54-7,64 (m, 1H), 7,33-7,49 (m, 2H), 7,02 (sa, 1H), 6,19-6,67 (m, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 3,69-3,84 (m, 2H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,16-3,24 (m, 1H), 2,23-2,31 (m, 1H), 1,55-1,78 (m, 1H), 0,52-0,79 (m, 4H).

25 Ejemplo 8: Preparación del compuesto 8: (S)-4-(6-metil-2-(6-(((5-(trifluorometil)piridin-3-il)amino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptano-5-carbonil)piridin-3-il)benzonitrilo (E8)

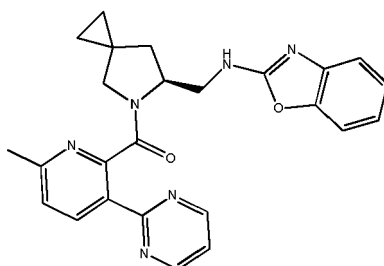


30 A una suspensión de (D47) (26 mg, 0,05 mmol), ácido 4-ciano-fenilborónico (11 mg, 0,075 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1 mg, 0,001 mmol) en tolueno (0,4 ml) y agua (0,1 ml), se le añadió K₂CO₃ (11 mg, 0,075 mmol). Se calentó la mezcla a 130°C (microondas) durante 1 h (2x30' ciclos), entonces se vertió en agua y se extrajo con AcOEt (3x10 ml); se evaporaron las fases orgánicas para obtener una mezcla en bruto que se purificó sobre gel de sílice (de DCM a AcOEt). Rendimiento 7 mg.

35 EM (ESI) m/z: 492 [M+H]⁺.

40 ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm= 8,13-8,34 (m, 1H), 7,46-7,76 (m, 6H), 7,18-7,34 (m, 1H), 6,88 (sa, 1H), 6,23-6,59 (m, 1H), 4,60-4,66 (m, 1H), 3,59-3,70 (m, 2H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,93-2,96 (m, 1H), 2,62-2,65 (m, 3H), 2,12-2,17 (m, 1H), 1,40-1,65 (m, 1H), 0,39-0,70 (m, 4H).

45 Ejemplo 9: Preparación del compuesto 9: ((S)-(6-((benzo[d]oxazol-2-ilamino)metil)-5-azaespiro[2,4]heptan-5-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona (E9)

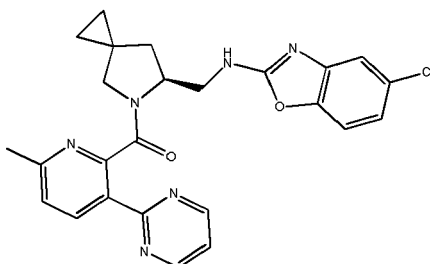


5 Se disuelven (D52) (10 mg, 0,031 mmol), K_2CO_3 (9 mg, 0,065 mmol) y 2-clorobenzo[d]oxazol (6 μ l, 0,052 mmol) en DMF (300 μ l) y se calientan a 60°C (microondas) durante 15'. Se diluyó la reacción con DCM (10 ml), se lavó con salmuera y agua, se secó y se evaporó. Se purificó el producto en bruto en una columna de sílice ultrarrápida (de ciclohexano/AcOEt=1/1 a AcOEt a AcOEt/MeOH=9/1). Se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (6 mg).

10 EM (ESI) m/z: 441 [M+H]⁺.

¹H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm= 8,32-8,87 (m, 3H), 7,02-7,51 (m, 7H), 4,85 (sa, 1H), 3,88-4,22 (m, 2H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,17-3,20 (m, 1H), 2,70 (sa, 3H), 2,40-2,57 (m, 1H), 1,59-1,86 (m, 1H), 0,46-0,78 (m, 4H).

15 Ejemplo 10: Preparación del compuesto 10: (S)-6-(((5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona (E10)

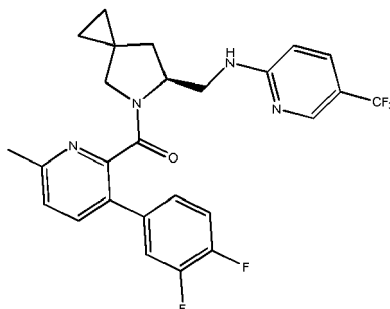


20 Se disuelven (D52) (22 mg, 0,068 mmol), K_2CO_3 (18 mg, 0,085 mmol) y 2,5-diclorobenzo[d]oxazol (16 mg, 0,085 mmol, preparado según J. Med. Chem. 1994, 37, 913-923) en DMF (0,5 ml) y se calientan a 80°C durante 1 hora. Se diluyó la reacción con AcOEt, se lavó con salmuera y agua, se secó y se evaporó. Se purificó el producto en bruto sobre una columna C18 (Isco Rediseq, 15 g) eluyendo con un gradiente desde H₂O (+ácido acético al 0,1%)/CH₃CN (+ ácido acético al 0,1%)=9/1 hasta CH₃CN (+ ácido acético al 0,1%). Se evaporaron las fracciones, se trataron con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajeron con DCM. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (16 mg).

25 EM (ESI) m/z: 475 [M+H]⁺ patrón de Cl.

30 ¹H-RMN (acetona-d₆) δ ppm= 8,66-8,94 (m, 2H), 8,38-8,56 (m, 1H), 7,74-7,81 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 6,96-7,03 (m, 1H), 4,61-4,64 (m, 1H), 3,85-4,01 (m, 2H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,19-3,28 (m, 1H), 2,55-2,58 (m, 3H), 2,37-2,50 (m, 1H), 1,62-1,84 (m, 1H), 0,52-0,86 (m, 4H).

35 Ejemplo 11: Preparación del compuesto 11: (S)-3-(3,4-difluorofenil-6-metilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona (E11)



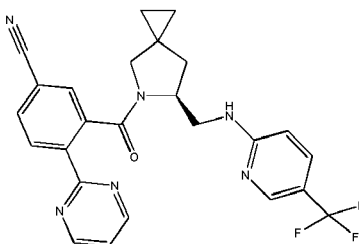
A una suspensión de (D47) (26 mg, 0,05 mmol), ácido 3,4-difluoro-fenilborónico (12 mg, 0,075 mmol) y

tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1 mg, 0,001 mmol) en tolueno (0,4 ml) y agua (0,1 ml), se le añadió K₂CO₃ (11 mg, 0,075 mmol). Se calentó la mezcla a 130°C (microondas) durante 1 h (2×30' ciclos), entonces se vertió en agua y se extrajo con AcOEt (3×10 ml); se evaporaron las fases orgánicas para obtener un producto en bruto que se purificó sobre gel de sílice (de DCM a DCM/MeOH=95/5). Rendimiento de 7 mg.

5 EM (ESI) m/z: 503 [M+H]⁺

10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm= 8,13-8,34 (m, 1H), 7,44-7,72 (m, 3H), 7,13-7,30 (m, 2H), 6,99-7,06 (m, 1H), 5,63-6,48 (m, 2H), 3,88-4,70 (m, 1H), 3,58-3,61 (m, 1H), 3,19-3,30 (m, 1H), 2,92-2,95 (m 1 H), 2,60-2,64 (m, 3H), 2,12-2,17 (m, 1H), 1,48-1,62 (m, 1H), 0,39-0,67 (m, 4H).

Ejemplo 12: Preparación del compuesto 12: (S)-4-(pirimidin-2-il)-3-(6-(((5-(trifluorometil)-piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptano-5-carbonil)benzonitrilo (E12)



15 A una disolución de (ejemplo 1e) (20 mg, 0,037 mmol), hexacianoferrato de potasio (3 mg; 0,009 mmol), acetato de paladio (II) (1 mg, 0,001 mmol) en DMF (1,5 ml), se le añadió Na₂CO₃ (5 mg, 0,047 mmol). Se calentó la mezcla a 120°C en un tubo sellado durante 18 h, entonces se vertió en agua y se extrajo con DCM (3×10 ml); se evaporaron las fases orgánicas para obtener un producto en bruto que se purificó sobre gel de sílice (ciclohexano/AcOEt=8/2). Rendimiento de 1,28 mg.

EM (ESI) m/z: 479 [M+H]⁺

25 ¹H-RMN (acetona) δ ppm = 9,01 - 8,40 (m, 3H), 8,37 - 8,01 (m, 1H), 8,00 - 7,42 (m, 4H), 7,04 - 6,67 (m, 1H), 4,66 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,99 - 3,09 (m, 4H), 2,38 - 2,24 (m, 1H), 1,87 - 1,42 (m, 1H), 0,99 - 0,40 (m, 5H).

Ejemplo 13

30 SECCIÓN BIOLÓGICA:

En un experimento típico, se determina la actividad antagonista contra receptores de OX1 y OX2 humanos usando células CHO y HEK-293 transfectadas con receptores de OX1 y OX2 recombinantes humanos, respectivamente, sembradas a una densidad de 2 y 3 × 10⁴ células/pocillo, respectivamente, en una placa de 96 pocillos para fluorimetría. Por tanto, se cargó la placa con el colorante de calcio (Fluo-4NW/probenecid en HBSS, Hepes 20 mM, pH 7,4; Invitrogen) a 37°C durante 60 min. Después de eso se equilibró la temperatura a 22°C durante 15 min y se midió la [Ca²⁺]_i directamente sobre la placa, usando un lector de placas fluorescente (Cell Lux Perkin Elmer).

40 Se disolvieron los compuestos de la invención en DMSO, se diluyeron en HBSS (DMSO, al 0,3% final) y se añadieron a los pocillos. Después de 5 minutos, se activaron las células de CHO con orexina A, 3 nM, mientras que se activaron las células HEK-293 con orexina B, 10 nM.

45 Se han analizado los compuestos, disueltos en DMSO y diluidos en el medio (DMSO, al 0,3% final), en el intervalo de concentración de 1 nM-1 μM (cada concentración por duplicado). La actividad antagonista se ha expresado como pK_b (logaritmo de la constante de disociación aparente calculada usando la ecuación modificada de Cheng Prusoff).

50 Los resultados se expresan como porcentaje de la respuesta antagonista específica control ((respuesta específica medida / respuesta agonista específica control) × 100) obtenida en presencia de los compuestos de prueba.

55 Se determinaron los valores de CI₅₀ (la concentración que provoca la mitad de la inhibición máxima de la respuesta agonista específica control) por análisis de regresión no lineal de las curvas de concentración generadas con valores replicados medios usando el ajuste de curva de la ecuación de pendiente. Los valores de CI₅₀ se obtienen por la media aritmética de al menos dos experimentos. Los compuestos del siguiente ejemplo, sometidos a prueba según este ejemplo, proporcionaron los valores de pK_b a continuación:

Compuesto	pK _b OX1	pK _b OX2
1a	8,1	7,2

ES 2 624 209 T3

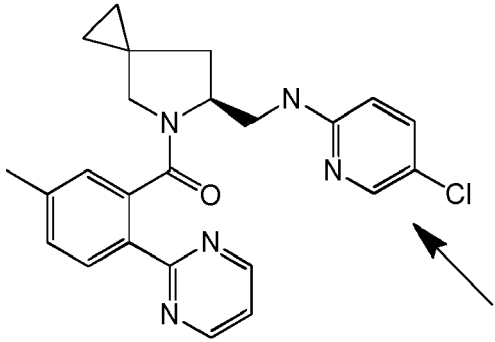
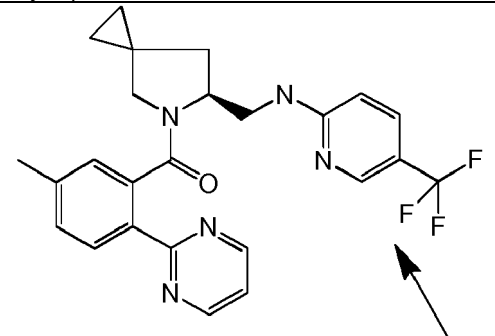
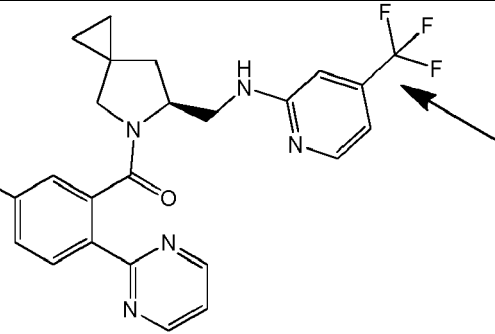
1b	7,1	7,2
1c	7,9	6,7
1d	6,7	7,1
1e	8,5	7,7
1f	8,1	7,9
1g	8,9	7,4
1h	7,4	7,9
1i	8,2	7,3
1j	7,7	8,2
1k	7,3	8,1
1l	8,3	7,6
1m	7,8	7,9
1n	7,3	7,8
1o	8,7	6,6
1p	7,1	7,7
1q	7,4	8,2
1r	8,2	8,0
1s	7,6	7,0
1t	8,1	7,7
1u	7,8	6,7
1v	8,2	8,0
2a	8,3	7,1
2b	9,1	8,6
2c	7,3	7,6
2d	8,4	7,7
2e	8,6	8,6
2f	7,5	8,6
2g	6,8	6,8
2h	8,4	8,2
2i	7,9	7,5
2j	8,2	8,5
2k	7,8	8,6
3a	8,4	7,5
3b	8,6	8,0
3c	8,2	7,4
3d	8,4	8,0
3e	8,4	8,1
3f	8,1	8,1
3g	8,3	8,0
3h	8,2	7,4
3i	8,9	8,3
3j	8,9	7,8
3k	8,6	8,6
3l	7,6	8,1
3m	7,4	7,8
3n	7,1	7,1
3o	8,2	8,3
3p	6,9	7,6
3q	8,6	8,0
3r	8,6	7,9
E4	7,4	7,5
E5	8,0	7,3
E6	7,0	6,7
E7	8,4	6,9
E8	7,7	7,5
E9	9,2	7,6
E10	8,1	7,1
E11	7,9	7,7
E12	8,0	8,1

Ejemplo 13

Datos de comparación con compuestos dados a conocer en el documento WO2011006960

El compuesto 51 dado a conocer en el documento WO2011006960 se compara con los ejemplos 1o y 1n de la presente invención. Es evidente que la sustitución específica sobre el anillo de fenilo cambia la actividad de los compuestos en el receptor de OX2.

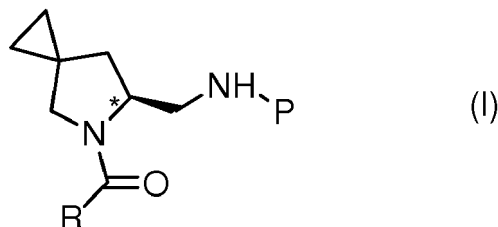
5

Ejemplo	pKb OX1	pKb OX2
 <p data-bbox="331 772 798 797">Ejemplo 51 del documento WO2011006960</p>	8,2	<5,0
 <p data-bbox="502 1131 630 1167">Ejemplo 1o</p>	8,7	6,6
 <p data-bbox="502 1500 630 1525">Ejemplo 1n</p>	7,3	7,8

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o estereoisómero, o racemato o mezcla o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



en la que:

- 10 R es un derivado de fenilo, tiazolin-4-ilo o piridin-2-ilo, en el que dichos derivados están sustituidos con n grupos Q;

15 Q se selecciona del grupo que consiste en: alquilo C1-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4, CN, SO₂CH₃ o un grupo -O[(CR₁R₂)_pQ₁]; o Q puede ser un grupo Q₂;

15

Q₁ es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con n sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C1-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4, CN o un grupo Q₂; o Q₁ corresponde a 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-ilo;

20

Q₂ es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido con n sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C1-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4 y CN;

25 P es un heteroarilo de 6 miembros o un grupo heteroarilo bicíclico de 8-11 miembros, que puede estar sustituido con n sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: alquilo C1-C4, halógeno, haloalquilo C1-C4, alcoxilo C1-C4 y CN;

25

R₁ es hidrógeno o alquilo C1-C3;

30

R₂ es hidrógeno o alquilo C1-C3;

n es 1, 2 ó 3;

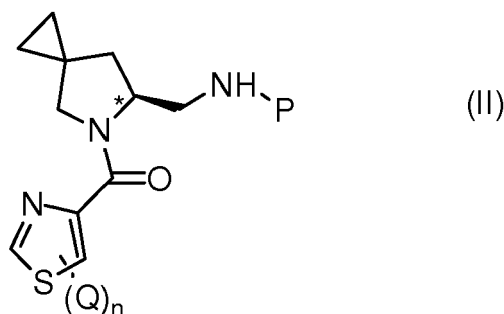
p es 0, 1 ó 2; y

35

con la condición de que cuando R corresponde a fenilo sustituido con n grupos Q, P es un derivado de piridinilo sustituido con al menos un grupo CF₃.

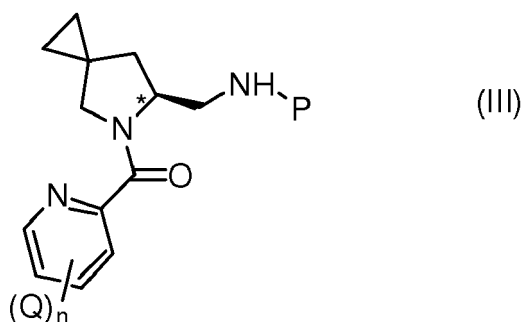
2. Compuesto, según la reivindicación 1, de fórmula (II), correspondiente a un compuesto de fórmula (I) en la que R es un derivado de tiazolinilo, P Q y n se definen como anteriormente

40

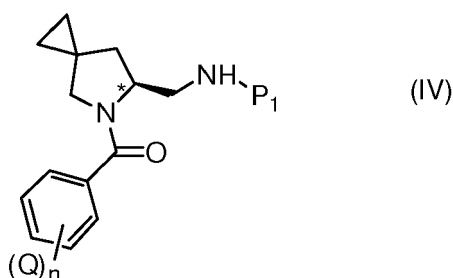


3. Compuesto, según la reivindicación 1, de fórmula (III), correspondiente a un compuesto de fórmula (I) en la que R es un derivado de piridinilo, P, Q y n se definen como anteriormente

45



4. Compuesto, según la reivindicación 1, de fórmula (IV), correspondiente a un compuesto de fórmula (I) en la que R es un derivado de fenilo, P₁ es un derivado de piridinilo que está sustituido con al menos un grupo -CF₃, Q y n se definen como anteriormente



5. Compuesto seleccionado entre los siguientes:
- (S)-(6-(((5-cloropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona;
- (S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(6-(((6-metilpiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;
- (S)-(2-metil-5-feniltiazol-4-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;
- (S)-(6-(((isoquinolin-1-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona;
- (S)-(6-(((4,6-dimetilpirimidin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona;
- (S)-(6-(((5-cloropirimidin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona;
- (S)-(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;
- (S)-(6-metil-3-fenilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;
- (S)-(6-(((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona;
- (S)-(6-(((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona;
- (S)-(6-(((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(6-metil-3-fenilpiridin-2-il)metanona;
- (S)-(3-(4-fluorofenil)-6-metilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;
- (S)-(6-(((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)metanona;
- (S)-(6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;

- (S)-(6-metil-3-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;
- 5 (S)-(6-metil-3-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;
- (S)-(3-(benciloxi)-6-metilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;
- 10 (S)-(6-(((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona;
- (S)-(6-(((6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona;
- 15 (S)-(3-((2,3-difluorobencil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;
- (S)-(3-((4-fluorobencil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;
- 20 (S)-(3-((2,4-difluorobencil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;
- (S)-(3-((3,5-difluorobencil)oxi)-6-metilpiridin-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;
- 25 (S)-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;
- 30 (S)-(5-cloro-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;
- (S)-(6-(((benzo[d]oxazol-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)(2-metil-5-feniltiazol-4-il)metanona;
- 35 (S)-(3-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona;
- (S)-(4-(metilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-2-il)(6-(((5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)metil)-5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)metanona; o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 40
6. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.
- 45
7. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un estado en un mamífero para el que la modulación del receptor de orexina-2 es beneficiosa.
- 50
8. Compuesto, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de obesidad, trastornos del sueño, trastornos compulsivos, drogadicción o esquizofrenia.
- 55
9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.