

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 895**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01) **C07D 491/056** (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01) **C07D 513/04** (2006.01)

A61K 31/4747 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2011 E 11713083 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2547679**

54 Título: **Derivados de 2,3-dihidro-1H-inden-1-il-2,7-diazaespiro[3.6]nonano y su uso como antagonistas o agonistas inversos del receptor de grelina**

30 Prioridad:

18.02.2011 US 444401 P

19.03.2010 US 315522 P

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

29.01.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BHATTACHARYA, SAMIT KUMAR;
CAMERON, KIMBERLY O'KEEFE;
FERNANDO, DILINIE PRASADHINI;
KUNG, DANIEL WEI-SHUNG;
LONDREGAN, ALLYN TIMOTHY;
MCCLURE, KIM FRANCIS y
SIMILA, SUVI TUULA MARJUKKA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 557 895 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2,3-dihidro-1H-inden-1-il-2,7-diazaspiro[3.6]nonano y su uso como antagonistas o agonistas inversos del receptor de grelina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de 2,3-dihidro-1H-inden-1-il-2,7-diazaspiro[3.5]nonano, así como a composiciones farmacéuticas y a usos de las mismas como antagonistas o agonistas inversos de grelina.

Antecedentes de la invención

10 La diabetes mellitus es una afección en la que el cuerpo no produce bastante insulina, o no responde adecuadamente a ella, una hormona producida en el páncreas. Existen dos tipos principales de diabetes. La diabetes de tipo 1 es cuando el cuerpo no produce insulina, sólo el 5-10% de las personas con diabetes sufren diabetes de tipo 1. En EE.UU. 23,6 millones de niños y adultos tienen diabetes de tipo 2 (DT2; www.diabetes.org). En la DT2, el cuerpo no produce suficiente insulina o las células del cuerpo no responden a la insulina, lo que da como resultado niveles elevados de azúcar en sangre. Las mujeres embarazadas que nunca han tenido diabetes antes pero que tienen niveles elevados de glucosa en sangre durante el embarazo se dice que tienen diabetes gestacional. La diabetes gestacional afecta a aproximadamente el 4% de todas las mujeres embarazadas y puede preceder al desarrollo de DT2. En estudios se ha demostrado que un incremento en la grasa abdominal se asocia con intolerancia a la glucosa. Un índice de masa corporal superior 40 se ha relacionado con una probabilidad mayor de desarrollar diabetes. La DT2 y la obesidad son prioridades fundamentales de salud pública por su alta prevalencia e incidencia en todo el mundo y sus implicaciones a largo plazo sobre la salud. Más adelante en el presente documento se cita la relación completa de las referencias mencionadas.

20 La patofisiología subyacente asociada tanto con la obesidad como con la diabetes se ha relacionado con la hormona natural grelina. La grelina es un péptido acilado de 28 aminoácidos que en 1999 se descubrió que era el ligando endógeno del receptor de secretagogos de la hormona de crecimiento (GHS-R; Kojima y col., 1999). El grupo n-octanoilo en la serina en posición 3 de la grelina es esencial para la unión al GHS-R y su función, mientras que la des-acil-grelina no acilada no activa el GHS-R (Kojima y col., 1999; 2001; Boglio y col., 2003b). La grelina se expresa predominantemente en células especializadas localizadas dentro de la mucosa gástrica oxíntica que proporciona la fuente fundamental de la grelina circulante (Date y col., 2000; Ariyasu y col., 2001; Dornonville de la Cour y col., 2001; Rindi y col., 2002). Además, las células epsilon productoras de grelina se han identificado en el páncreas humano en desarrollo y adulto (Wierup y col., 2002; Andralojc y col., 2009) y, en menor medida, en el intestino, los riñones, el sistema inmunitario, la placenta, los testículos, la hipófisis, los pulmones y el hipotálamo (Kojima y col., 1999; Hosoda y col., 2000; Date y col., 2000; Mori y col., 2000; Gualillo y col., 2001; Tanaka y col., 2001; Date y col., 2002; Gnanapavan y col., 2002; Hattori y col., 2001; Lu y col., 2002; Mucciolo y col., 2002; Sakata y col., 2002; Tena-Sempere y col., 2002; Volante y col., 2002 a, b; Mondal y col., 2005).

35 Hasta la fecha, la grelina es la única hormona identificada del hambre. El aumento preprandial y la disminución posprandial de los niveles plasmáticos de grelina avalan la hipótesis de que la grelina desempeña un papel fisiológico en el inicio de las comidas en seres humanos (Cumplings y col., 2001). El patrón basal y pulsátil de la grelina está inhibido en sujetos obesos tras una cirugía de derivación gástrica (Cumplings y col., 2002; Roth y col., 2008). Se ha notificado que la grelina acilada endógena está elevada en obesos con DT2 (Rodríguez y col., 2009) y estos niveles tienen una correlación inversa con la sensibilidad a la insulina (Barazzoni y col., 2007). En varios estudios genéticos humanos se ha demostrado la existencia de una asociación entre los polimorfismos de la grelina y el índice de masa corporal u otros fenotipos relacionados con la obesidad (Chung y col., 2009; Tang y col., 2008; Robitaille y col., 2007; Ando y col., 2007; Korbonits y col., 2002; Ukkola y col., 2002; Kilpelainen y col., 2008). En algunos estudios también se ha demostrado una asociación de una variante de la grelina con la DT2 (Mager y col., 2006; Poykko y col., 2003). Además de la propia grelina, los datos genéticos humanos también avalan el papel del GHS-R en la enfermedad metabólica. Recientemente se ha demostrado que el genotipo A/A (rs2922126) en el promotor está relacionado con el síndrome metabólico, incremento de la circunferencia de la cintura e incremento de los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas en mujeres. El genotipo A/A (rs509030) en el intrón también se ha asociado con menores niveles plasmáticos de lipoproteínas de alta densidad en mujeres. Estos datos sugieren que los polimorfismos dentro del GHS-R podrían ser un factor de riesgo genético del síndrome metabólico en mujeres (Li y col., 2008).

La delección de grelina en ratones ob/ob aumenta la secreción de insulina en respuesta a una exposición a glucosa (Sun y col., 2006). En contraste con ello, en un modelo de sobreexpresión de grelina en ratones ha disminuido la secreción de insulina en respuesta a una exposición a glucosa (Iwakura y col., 2009). Estos datos avalan la hipótesis de que la grelina endógena puede producir intolerancia a la glucosa.

55 La grelina exógena también aumenta los niveles de glucosa en sangre y disminuye los niveles de insulina en seres humanos y roedores (Broglia y col., 2001, 2002, 2003a, b; Arosia y col., 2003; Broglia y col., 2004; Sun y col., 2006; Dezaki y col., 2004). La hiperglucemia inducida por grelina se anula con el péptido antagonista del GHS-R [D-Lys³]-GHRP-6 (Dezaki y col., 2004). Además, la infusión de grelina en roedores y seres humanos inhibe la secreción de

insulina estimulada por glucosa in vivo (Reimer *et al.*, 2003; Dezaki *et al.*, 2007; Tong *et al.*, 2009)

Los efectos de la grelina sobre la secreción de la insulina se producen directamente dentro de los islotes pancreáticos, ya que muchos autores han confirmado que el GHS-R está presente en los islotes (Date *et al.*, 2002; Gnanapavan *et al.*, 2002; Volante *et al.*, 2002a; Wierup *et al.*, 2004; Wierup y Sunder, 2005; Kageyama *et al.* 5 2005). La grelina exógena también disminuye la liberación de insulina inducida por glucosa en los islotes de ratas y ratones y en el páncreas profundido de ratas (Egido *et al.*, 2002; Colombo *et al.*, 2003; Reimer *et al.*, 2003; Dezaki *et al.*, 2004; Dezaki *et al.*, 2006). Dezaki *et al.* (2004; 2006; 2007; 2008) proporcionaron la primera prueba que avala la hipótesis de que la grelina endógena en los islotes de roedores actúa directamente sobre las células β inhibiendo la insulina inducida por glucosa, ya que el péptido antagonista del GHS-R y un anti-suero de grelina aumentaron los niveles de calcio intracelular en respuesta a la glucosa. Además, la liberación de insulina inducida por glucosa en islotes aislados de ratones defectivos en grelina es mayor que la liberada en ratones de tipo salvaje. Los efectos 10 inhibidores de la grelina sobre los cambios inducidos por glucosa en el calcio intracelular son anulados por la toxina pertussis, un inhibidor de los subtipos $G_{i/o}$ de las proteínas de unión a GTP.

Se ha notificado que los antagonistas peptídicos del GHS-R reducen los niveles de glucosa en sangre en ayunas en ratones (Asakawa *et al.*, 2003; Dezaki *et al.*, 2004). Más recientemente, se ha demostrado que un antagonista no peptídico de moléculas pequeñas mejora la tolerancia a la glucosa en ratas estimulando la liberación de insulina sin hipoglucemia (Elser *et al.*, 2007). 15

Además de modular la secreción de insulina y la tolerancia a la glucosa, se ha demostrado que la grelina exógena modula la sensibilidad a la insulina. La infusión intravenosa de grelina en hombres aumenta los niveles plasmáticos de glucosa, aumenta los niveles de ácidos grasos libres y reduce los índices de eliminación de glucosa compatible con una alteración de la sensibilidad a la insulina (Gauna *et al.*, 2004; Lucidi *et al.*, 2005; Damjanovic *et al.*, 2006; Vestergaard *et al.*, 2007; 2008a, b). 20

Los efectos de la grelina están mediados por el GHS-R, ya que Longo *et al.* (2008) han notificado que la pérdida del receptor de la grelina en ratones mejora la sensibilidad a la insulina. En ratones defectivos para el GHS-R alimentados con una dieta rica en grasas se han realizado varias medidas de mayor sensibilidad a la insulina, incluyendo: Menores niveles de glucosa en sangre en ayunas y de insulina en plasma, menor % de HbA1c, menores niveles de insulina durante los ensayos de tolerancia a la glucosa y mejor rendimiento en estudios de pinza hiperinsulinémica—euglucémica y de pinza hiperglucémica. Los ratones defectivos alimentados con una dieta rica en grasas tampoco desarrollaron esteatosis hepática y presentaron niveles menores de colesterol total respecto a los controles. Además, los defectivos mostraron una menor tasa de secreción intestinal de triglicéridos de los lípidos de la dieta. 25 30

Está bien establecido que la grelina incrementa la ingesta de alimentos en roedores (véase Chen *et al.*, 2009). Además de los datos preclínicos, se ha demostrado que la administración aguda de grelina exógena estimula la ingesta de alimentos en seres humanos (Wren *et al.*, 2001; Druce *et al.*, 2005; Huda *et al.*, 2009). Varias series de pruebas avalan un papel de la grelina endógena en el control de la ingesta de alimentos. Los anticuerpos anti-grelina y la deficiencia del GHS-R suprimen la ingesta de alimentos en ratas (Nakazato *et al.*, 2001, Shuto *et al.*, 2002). Los ratones defectivos en grelina y NULL para GHS-R se han notificado por grupos separados (Zigman *et al.*, 2005; Wortley *et al.*, 2005). Los ratones defectivos en GHS-R fueron más delgados que los salvajes cuando recibieron alimentación con dieta normal y eran resistentes a la obesidad inducida por dietas ricas en grasas. Los ratones defectivos en grelina también tienen un menor cociente respiratorio, lo que sugiere que la grelina puede actuar como sensor de nutrientes y su ausencia puede estimular un incremento de la utilización de grasas. 35 40

Las siguientes referencias se citaron anteriormente:

Andralojc, K. M., Mercalli A., Nowak, K. W., Albarello, L., Calcagno, R., Luzi, L., *et al.* (2009); Ghrelin-producing epsilon cells in the developing and adult human pancreas; *Diabetologia* 52, 486 - 493.

45 Ando, T., Ichimaru, Y., Konjiki, F., Shoji, M & Komaki, G. (2007); Variations in the preproghrelin gene correlate with higher body mass index, fat mass, and body dissatisfaction in young Japanese women; *Am. J. Clin. Nutr.* 86, 25 - 32.

Ariyasu, H., Takaya, K., Tagami, T., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, 1., *et al.* (2001); Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 4753-4758.

50 Arosia, M., Ronchi, C.L., Gebbia, C., Cappiello, V., Beck-Peccoz, P.B., & Peracchi, M. (2003); Stimulatory Effects of Ghrelin on Circulating Somatostatin and Pancreatic Polypeptide Levels; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88,701-704.

Asakawa, A., Inui, A., Kaga, T., Katsuura, G., Fujimiya, M., Fujino, M. A., *et al.* (2003); Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice; *Gut* 52, 947-952.

55 Barazzoni, R., Zanetti, M., Ferreira, C., Vinci, P., Pirulli, A., Mucci, M. *et al.* (2007); Relationships between Desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in metabolic syndrome; *J. Clin. Endocrinol. & Met.* 92, 3935 - 3940.

- Broglio, F., Arvat, E., Benso, A., Gottero, C., Muccioli, G., Papotti, M., *y col.* (2001); Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 5083-5086.
- 5 Broglio, F., Arvat, E., Benso, A., Goltero, C., Prodam, F., Grottoli, S., *y col.* (2002); Endocrine activities of cortistatin-14 and its interaction with GHRH and ghrelin in humans; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 3783-3790.
- Broglio, F., Benso, A., Castiglioni, C., Goltero, C., Prodam, F., Destefanis, S., *y col.* (2003a); The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 1537-1542.
- 10 Broglio, F., Benso, A., Goltero, C., Prodam, F., Gauna, C., Filtri, L., *y col.* (2003b); Nonacylated ghrelin does not possess the pituitary and pancreatic endocrine activity of acylated ghrelin in humans; *J. Endocrinol. Invest.* 26, 192-196.
- Broglio, F., Goltero, C., Prodam, F., Gauna, C., Muccioli, M., Papotti, M., *y col.* (2004); Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 3062-3065.
- 15 Chen, C.Y., Asakawa, A., Fujimiya, M., Lee, S.D. & Inui A. (2009); Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility; *Pharm. Rev.* 61: 430-481.
- Chung, W.K., Patki, A., Matsuoka, N., Boyer, B.B., Liu, N., Musani, S.K., *y col.* (2009); Analysis of 30 genes (355 SNPs) related to energy homeostasis for association with adiposity in European-American and Yup'ik Eskimo populations; *Hum. Hered.* 67, 193-205.
- 20 Colombo, M., Gregersen, S., Xiao, J., & Hermansen, K. (2003); Effects of ghrelin and other neuropeptides (CART, MCH, orexin A and B, and GLP-1) on the release of insulin from isolated rat islets; *Pancreas* 27, 161-166.
- Cummings, Purnell, Frayo, Schmidova, Wisse y Weigle. (2001); A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50, 1714-1719.
- Cummings, D. E., Weigle, D. S., Frayo, R. S., Breen, P. A., Ma, M. K., Dellinger, E. P., *y col.* (2002); Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 346, 1623-1630.
- 25 Damjanovic, S.S., Lalic, N.M., Pesko, P.M., Petakov, M.S., Jotic, A., Miljic, D., *y col.* (2006). Acute effects of ghrelin on insulin secretion and glucose disposal rate in gastrectomized patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91,2574-2581.
- Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M. S., Suganuma, T., *y col.* (2000); Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans; *Endocrinology* 141, 4255 - 4261.
- 30 Date, Y., Nakazato, M., Hashiguchi, S., Dezaki, K., Mondal, M. S., Hosoda, H., *y col.* (2002). Ghrelin is present in pancreatic a-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion; *Diabetes* 51, 124-129.
- Dezaki, K., Hosoda, H., Kakei, M., Hashiguchi, S., Watanabe, M., Kangawa, K., *y col.* (2004); Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca²⁺ signaling in β -cells: implication in the glycemic control in rodents; *Diabetes*; 53, 3142-3151.
- 35 Dezaki, K., Sone, H., Koizumi, M., Nakata, M., Kakei, M., Nagai, H., *y col.* (2006); Blockade of pancreatic islet-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat diet-induced glucose intolerance. *Diabetes* 55, 3486 - 3493.
- Dezaki, K., Kakei, M., & Yada, T. (2007); Ghrelin uses Gai2 and activates Kv channels to attenuate glucose-induced Ca²⁺ signaling and insulin release in islet β -cells: novel signal transduction of ghrelin; *Diabetes* 56,2319-2327.
- 40 Dezaki, Sone & Yada (2008); Ghrelin is a physiological regulator of insulin release in pancreatic islets and glucose homeostasis; *Pharmacology & Therapeutics* 118, 239-249.
- Dornonville de la Cour, C., Björkqvist, M., Sandvik, AX, Bakke, I., Zhao, C.M., Chen, D. & Håkanson, R. (2001); A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Reg. Pept.* 99, 141-150.
- 45 Druce, M.R., Wren, A.M., Park, A.J., Milton, J.E., Patterson, M., Frost, G. *y col.* (2005); Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects; *Int. J. Obes.* 29,1130-1136.
- Egido, E. M., Rodriguez-Gallardo, J., Silvestre, R. A., y Marco, J. (2002). Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion; *Eur. J. Endocrinol.* 146,241-244.
- 50 Esler, W. P., Rudolph, J., Claus, T. H., Tang,W., Barucci, N., Brown, S. E., *y col.* (2007). Small molecule ghrelin receptor antagonists improve glucose tolerance, suppress appetite, and promote weight loss. *Endocrinology* 148, 5175 - 5185.

- Gnanapavan, S., Kola, B., Bustin, S. A., Morris, D. G., McGee, P., Fairclough, P., *y col.* (2002); The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 2988-2991.
- Gualillo, O., Caminos, J., Blanco, M., Garcia-Caballero, T., Kojima, M., Kangawa, K., *y col.* (2001); Ghrelin, a novel placental-derived hormone; *Endocrinology* 142, 788-794.
- 5 Gauna, C., Meyler, FM., Janssen, J.A., Delhanty, P.J., Aribat, T., van koetsveld, P., *y col.* (2004); Administration of acylated ghrelin reduces insulin sensitivity, whereas the combination of acylated plus unacylated ghrelin strongly improves insulin sensitivity; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 5035 - 5042.
- Hattori, N., Saito, T., Yagyu, T., Jiang, B. H., Kitagawa, K., & Inagaki, C. (2001); GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 4284-4291.
- 10 Hosoda, H., Kojima, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (2000); Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 279, 909-913.
- Huda. M.S.B., Dovey, T., Wong, S.P., English, P.J., Halford, J., McCulloch, P., *y col.* (2009). Ghrelin restores 'lean-type' hunger and energy expenditure profiles in morbidly obese subjects but has no effect on postgastrectomy sSubjects; *Int. J. Obesity* 33,317-325.
- 15 Iwakura, H., Ariyasu, H., Li, Y. • Kanamoto, N., Bando, M., Yamada. G. Hosoda. H., *y col.* (2009); A mouse model of ghrelinoma exhibited activated growth hormone-insulin-like growth factor I axis and glucose intolerance; *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297, 802-811.
- Kilpelainen, T.O., Lakka, TA, Laaksonen, D.E., Mager, U., Salopuro, T., Kubaszek, A., *y col.* (2008); Interaction of single nucleotide polymorphisms in ADRB2, ADRB3, TNF, IL6, IGFIR, L1PC, LEPR, and GHRL with physical activity on the risk of type 2 diabetes mellitus and changes in characteristics of the metabolic syndrome: the Finnish Diabetes Prevention Study; *Metabolism* 57, 428-436.
- 20 Kojima. M., Hosoda. H., Date, Y., Nakazato, M. • Matsuo, H. • & Kangawa. K. (1999); Ghrelin is a growth-hormone-releasing peptide from stomach; *Nature* 402.656 - 660.
- Korbonits, M., Gueorguiev. M., O'Grady, E., Lecoqeur. C., Swan, D.C., Mein, CA, *y col.* (2002); A variation in the ghrelin gene increases weight and decreases insulin secretion in tall. obese children; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87.4005 - 4008.
- 25 Li, W.J., Zhen, Y.S., Sun, K., Xue, H., song. X.D., Wang, Y.B., Fan, X.H., Han, Y.F. & Hui, R.T. (2008); Ghrelin receptor gene polymorphisms are associated with female metabolic syndrome in Chinese population; *Chin. Med. J.* 121. 1666 - 1669.
- 30 Longo, K.A., Charoenthongtrakul, S., Giuliana. D.J., Govek, E.K., McDonagh, T., Qi, T., *y col.* (2008); Improved insulin sensitivity and metabolic flexibility in ghrelin receptor knockout mice. *Reg Peptides* 150. 55 - 61.
- Lu, S., Guan, JL., Wang, a.p., Uehara, K., Yamada, S., Goto, N., *y col.* (2002). Immunocytochemical observation of ghrelin-containing neurons in the rat arcuate nucleus. *Neuroscience Lett.* 321,157-160.
- 35 Lucidi, P., Murdolo, G., Di Loreto, C., Parlanti, N., De Cicco, A., Fatone, C. (2005); Metabolic and endocrine effects of physiological increments in plasma ghrelin concentrations. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 15, 410-417.
- Mager, U., Kolehmainen, M., Lindstrom, J., Eriksson, J.G., Valle, T.T. & Hamalainen H., *y col.* (2006); Association of the Leu72Met polymorphism of the ghrelin gene with the risk .of Type 2 diabetes in subjects with impaired glucose tolerance in the Finnish Diabetes Prevention Study; *Diabet Med.* 23(6): 685 - 689.
- 40 Mondal, M.E, Date, Y., Yamaguchi, H., Toshinai, K., Tsuruta, T., Kangawa, K. & Nakazato, M. (2005); Identification of ghrelin and its receptor in neurons of the rat arcuate nucleus. *Regul Pept* 126, 55 - 59.
- Mori, K., Yoshimoto, A., Takaya, K., Hosoda, K., Ariyasu, H., Yahata, K., *y col.* (2000); Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin; *FEBS Lett.* 486, 213-216.
- 45 Muccioli, G., Tschop, M., Papotti, M., Deghenghi, R., Heiman, M., & Ghigo, E. (2002); Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. *Eur. J. Pharmacol.* 440, 235 - 254.
- Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., *y col.* (2001); A role for ghrelin in the central regulation of feeding; *Nature* 409, 194-198.
- Poykko, S., Ukkola, O., Kauma, H., Savolainen, M.J. & Kesaniemi, YA *y col.* (2003); Ghrelin Arg51 Gin mutation is a risk factor for Type 2 diabetes and hypertension in a random sample of middle-aged subjects; *Diabetologia*; 46, 455 - 458.
- 50

- Reimer, M.K., Pacini, G., & Ahren, B. (2003); Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse; *Endocrinology*; 144, 916 - 921.
- 5 Rindi, G., Necchi, V., Savio, A., Torsello, A., Zoli, M., Locatelli, V., Raimondo, F., Cocchi, D. & Solcia E. (2002); Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: study in adult and fetal tissues. *Histochem Cell Bioi* 117, 511-519.
- Robitaille, J., Perusse, L., Bouchard, C. & Vohl, M.C. (2007) ; Genes, fat intake, and cardiovascular disease risk factors in the Quebec Family Study; *Obesity* 15, 2336 - 2347.
- Rodriguez, A., Gomez-Ambrosi, J., Catalan, Gil, M.J., Becerril, S., Sainz, N., Silva, C. *y col.*, (2009); Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes. *Int. J. Obes.* 33, 541-552.
- 10 Roth, C.L., Reinehr, T., Schernthaner, g.H., Kopp, H.P., Kriwanek, S & Schernthaner, G. (2008); Ghrelin and obestatin levels in severely obese women before and after weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery; *Obes. Surg.*; 19, 29-35.
- Sakata, I., Nakamura, K., Yamazaki, M., Matsubara, M., Hayashi, Y., Kangawa, K., & Sakai, T. (2002); Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed-and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides*; 23, 531-536.
- 15 Shuto, Y., Shibasaki, T., Otagiri, A., Kuriyama, H., Ohata, H., Tamura, H., *y col.* (2002). Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity; *J. Clin. Invest.*; 109, 1429-1436.
- Sun, Y., Asnicar, M., Saha, P.K., Chan, L., & Smith, R.G. (2006); Ablation of ghrelin improves the diabetic but not obese phenotype of ob/ob mice; *Cell Metab.*; 3, 379-386.
- 20 Tanaka, M., Hayashida, Y., Nakao, N., Nakai, N., & Nakashima, K. (2001). Testis specific and developmentally induced expression of a ghrelin gene-derived transcript that encodes a novel polypeptide in the mouse; *Biochim Biophys Acta*; 1522, 62-65.
- Tang, N.P., Wang, L.S., Yang, L., Gu, H.J., Zhu, H.J., Zhou, B., *y col.* (2008); Preproghrelin Leu72Met polymorphism in Chinese sUBjects with coronary artery disease and controls; *Clin. Chim Acta*; 387, 42-47.
- 25 Tena-Sempere, M., Barreiro, M. L., Gonzalez, L. C., Gaytan, F., Zhang, F. P., Caminos, J.E., *y col.* (2002); Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis; *Endocrinology*; 143,717-725.
- Tong, J., Prigeon, R.L., Salehi, M., Davis, H.W., Kahn, S.E., Cummings, D.E., *y col.* (2009); Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion in healthy volunteers. (Conferencia ADA).
- 30 Ukkola, O., Ravussin, E., Jacobson, P., Pérusse, L., Rankinen, T., Tschöp, M., *y col.* (2002); Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies; *Obes. Res.*; 10, 782-791.
- Vestergaard, E.T., Hansen, T.K., Gormsen, L.C., Jakobsen, P., Moller, N., Christiansen, J.S., *y col.*, (2007); Clinical pharmacokinetics and metabolic effects; *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 292, E1829-E1836.
- 35 Vestergaard, E.T., Djurhuus, C.B., Gjedsted, J., Nielsen, S., M011er, N., Holst, J.J., *y col.* (2008a); Acute effects of ghrelin administration on glucose and lipid metabolism; *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 93, 438-444.
- Vestergaard, E.T., Gormsen LC, Jessen N, Lund S, Hansen TK, Moller N., *y col.* (2008b); Ghrelin infusion in humans induces acute insulin resistance and lipolysis independent of growth hormone signaling; *Diabetes* 57,3205 - 3210.
- 40 Volante, M., Allia, E., Gugliotta, P., Funaro, A., Broglio, F., Deghenghi, R., *y col.* (2002a). Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87,1300-1308.
- Volante, M., Fulcheri, E., Allia, E., Cerrato, M., Pucci, A., & Papotti, M. (2002b); Ghrelin expression in fetal, infant, and adult human lung; *J. Histochem. Cytochem.* 50,1013-1021.
- Wierup, N., Svensson H., Mulder, H. & Sundler, F (2002); The ghrelin cell: a novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas; *Regul. Pept.* 107, 63-69.
- 45 Wierup, N., Yang, S., McEvelly, R.J., Mulder, H., & Sundler, F. (2004). Ghrelin is expressed in a novel endocrine cell type in developing rat islets and inhibits insulin secretion from INS-1 (832/13) cells; *J. Histochem. Cytochem.* 52, 301-310.
- Wierup, N., & Sundler, F. (2005); Ultrastructure of islet ghrelin cells in the human fetus; *Cell Tissue Res.* 319,423-428.

Wortley, K., del Rincon, J.P., Murray, J.D., Garcia, K., Lida, K., Thorner, M.O., y col. (2005); Absence of ghrelin protects against early-onset obesity; *J. Clin. Invest.* 115, 3573-3578.

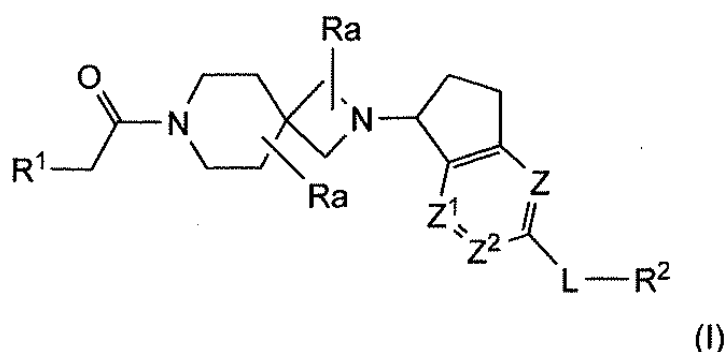
Wren, A.M., Seal, L.J., Cohen, M. A., Brynes, A. E., Frost, G. S., Murphy, K. G., y col. (2001); Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 5992-5995.

5 Zigman, J.M., Nakano, Y., Coppari R, Balthasar, N., Marcus, J.N., Lee, C.E., y col. (2005); *J. Clin Invest* 115, 3564-3572.

Sumario de la invención

10 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) que actúa en forma de agonistas inversos o antagonistas de la grelina y, por tanto, se puede usar en el tratamiento de enfermedades mediadas por dicho antagonismo o agonismo inverso (p. ej., enfermedades relacionadas con la diabetes de tipo 2 y co-morbididades relacionadas con la diabetes y relacionadas con la obesidad).

Una forma de realización de la presente invención es el compuesto de fórmula (I)



en la que:

15 R^1 es $-L^1-R^1$, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionado cada uno de forma independiente de N, O o S, en la que dicho fenilo o dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente condensado a un cicloalquilo (C_4-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_6), fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O o S, o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O, o S, en el que dicho fenilo opcionalmente condensado y dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente condensado está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) sustituido con halógeno, alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_3)-S(O) n -, cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), alquilo- $(C_0-C_3)NR_xR^y$, alquilo- $(C_0-C_3)NR_xC(O)R^y$, y alquilo- $(C_0-C_3)C(O)NR_xR^y$;

25 R^1 es fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionado cada uno de forma independiente de N, O o S, en la que dicho fenilo o dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente condensado a un cicloalquilo (C_4-C_7), cicloalquenilo (C_5-C_6), fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O o S, o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O, o S, en el que dicho fenilo opcionalmente condensado y dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente condensado está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) sustituido con halógeno, alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_3) S(O) n -, cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), alquilo- $(C_0-C_3)NR_xR^y$, alquilo- $(C_0-C_3)NR_xC(O)R^y$, y alquilo- $(C_0-C_3)C(O)NR_xR^y$;

35 L^1 es O, S, NH, N(alquilo C_1-C_3) o alquilenilo (C_1-C_3);

R^a cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_3) y halógeno;

Z, Z^1 y Z^2 son cada uno de forma independiente N o CH opcionalmente sustituido con halo, alcoxi(C_1-C_3) o alquilo(C_1-C_3);

L es un enlace directo, O, S, NH, N(alquilo C_1-C_3) o alquilenilo (C_1-C_3);

40 R^2 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N,

O o S, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O, o S, en el que dicho alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado o heteroarilo de 5 a 6 miembros saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃) sustituido con halo, alcoxi (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) sustituido con halo, alquilo (C₁-C₃)-S(O)_n, cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), alquilo (C₀-C₃)-NR^xR^y, alquilo-(C₀-C₃)NR_xC(O)R^y y alquilo-(C₀-C₃)C(O)NR_xR^y; con la condición de que cuando L es O, S, NH o N(alquilo(C₁-C₃)), y R² no es halo;

n, cada vez que aparece es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y

R^x y R^y se seleccionan, cada vez que aparece, de forma independiente de hidrógeno y alquilo (C₁-C₆), en el que dicho alquilo(C₁-C₆) está opcionalmente interrumpido con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente de NH, N alquilo (C₁-C₃), O y S; y está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halo; o R^x y R^y tomados juntos son un alquilenos(C₂-C₆) que está opcionalmente interrumpido con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente de NH, N alquilo (C₁-C₃), O y S;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Otra forma de realización de la presente invención es el compuesto de Fórmula (I) en el que R¹ es fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O o S, en el que dicho fenilo o dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros está condensado opcionalmente a un cicloalquilo(C₄-C₇), cicloalqueno(C₅-C₆), fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O o S, o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O o S, en el que dicho fenilo opcionalmente condensado y dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente condensado está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo(C₁-C₃), alquilo(C₁-C₃) sustituido con halo, alcoxi(C₁-C₃), alcoxi(C₁-C₃) sustituido con halo, alquilo(C₁-C₃)-S(O)_n, cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalcoxi(C₃-C₆), alquilo(C₀-C₃)NR^xR^y, -alquilo(C₀-C₃)NR^xC(O)R^y y alquilo(C₀-C₃)C(O)NR^xR^y; R^a se selecciona cada vez de forma independiente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₃) y halógeno; Z, Z¹ y Z² son, cada uno de forma independiente, N o CH sustituidos opcionalmente con halo, alcoxi(C₁-C₃) o alquilo (C₁-C₃); L es un enlace directo, O, S NH, N(alquilo(C₁-C₃)) o alquilenos(C₁-C₃); R² es hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada vez de forma independiente de N, O o S, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O o S, en el que dicho alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado, o heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃) sustituido con halo, alcoxi (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) sustituido con halo, alquilo (C₁-C₃)-S(O)_n, cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), alquilo (C₀-C₃)NR^xR^y, alquilo (C₀-C₃)C(O)NR^xR^y y alquilo (C₀-C₃)C(O)NR^xR^y; con la condición de que cuando L es O, S, NH o N(alquilo(C₁-C₃)), R² no es halo; n, cada vez que aparece es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y R^x y R^y cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo(C₁-C₆) en el que dicho alquilo(C₁-C₆) está opcionalmente interrumpido con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente de NH, N(alquilo(C₁-C₃)), O y S, y está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halo; o R^x y R^y juntos son un alquilenos(C₂-C₆) que está opcionalmente interrumpido con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente de NH, N(alquilo(C₁-C₃)), O y S; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

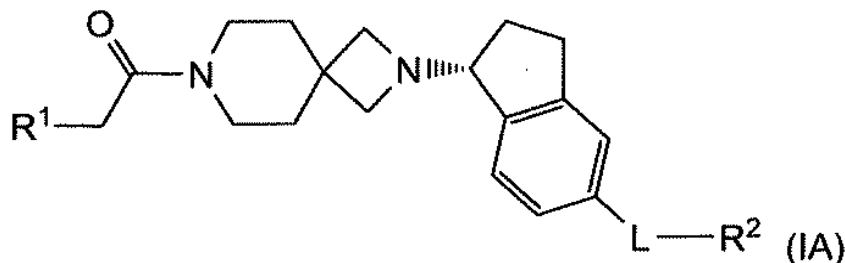
Otra forma de realización de la presente invención es el compuesto de Fórmula (I) en el que R¹ es fenilo, naftilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benciazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, cromanilo, 3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridinilo, 2,3-dihidrofurano[3,2-b]piridinilo, indolilo, 5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazolilo, [1,2,4]triazolol[4,3-a]piridina, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, 1H-indazolilo, piridazinilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridinilo, oxadiazolilo o imidazo[1,2-a]piridinilo; cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de flúor, cloro, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, ciclopropilo, -C(O)NR^xR^y y -alquilo(C₀-C₁)NHC(O)CH₃; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra forma de realización de la presente invención es el compuesto de Fórmula (I) en el que R¹ es fenilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, 1H-indazolilo, piridazinilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridinilo, oxadiazolilo o imidazo[1,2-a]piridinilo; cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de metilo, metoxi, ciano, ciclopropilo, -C(O)NH₂ y -NHC(O)CH₃; R^a cada vez que aparece es hidrógeno; y Z, Z¹ y Z² son cada uno CH; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra forma de realización de la presente invención es el compuesto de Fórmula (I) en el que L es un enlace directo; y R² es hidrógeno, fenilo, fenoxi, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, piridazinilo, triazinilo o pirazinilo; cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3

sustituyentes seleccionados de forma independiente de metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, ciano o $-C(O)NH_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra forma de realización más de la presente invención es el compuesto de fórmula (IA)



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 , R^2 y L son como se describe en la presente memoria descriptiva.

Otra forma de realización de la presente invención es el compuesto de Fórmula (IA) en el que R^1 es fenilo, naftilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, bentiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, cromanilo, 3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridinilo, 2,3-dihidrofurano[3,2-b]piridinilo, indolilo, 5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazolilo, [1,2,4]-triazolo[4,3-1]piridina, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, 1H-indazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridinilo o imidazo[1,2-1]piridinilo; cada uno sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de flúor, cloro, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, ciclopropilo, $-C(O)NH_2$, γ -NHC(O)CH₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra forma de realización más de la presente invención es el compuesto de Fórmula (IA) en el que R^2 es fenilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, piridazinilo, triazinilo o pirazinilo; cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de metilo, etilo, metoxi, ciano o $-C(O)NH_2$; y L es un enlace directo u O; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra forma de realización más de la presente invención es el compuesto de Fórmula (IA) en el que R^2 es fenilo, pirimidinilo, triazolilo, tiazolilo, piridinilo, oxazolilo, pirimidinilo, pirazolilo o pirazinilo; cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de metilo, etilo, metoxi, ciano o $-C(O)NH_2$; y L es un enlace directo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Otra forma de realización de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

5-[1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirazina-2-carboxamida;

5-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirazina-2-carboxamida;

5-[1-{7-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetil}-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirazina-2-carboxamida;

30 6-[1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirimidina-4-carboxamida;

5-[1-{7-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridina-2-carboxamida;

5-[1-{7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridina-2-carboxamida;

35 6-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirimidina-4-carboxamida;

5-[1-{7-[(5-etilpiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirazina-2-carboxamida;

6-[1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]nicotinamida;

7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

40 3-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil)-1H-indazol;

- 7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-(5-pirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-[5-(5-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 5 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiazol-6-il)acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-(5-fenoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-[5-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 10 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2-[5-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(5-metoxipiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(2-metilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 2-[1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]isonicotinonitrilo;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(5-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 15 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(5-metoxipirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(6-metoxipirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(4-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-(5-pirazin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 2-[4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 20 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 2-[5-(5-etilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 2-[5-(6-etilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 2-(2-[2-[5-(6-etilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-2-oxoetil)-5-metoxibenzonitrilo;
- 6-[1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirimidina-4-carbonitrilo;
- 25 7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-[5-(1,3-oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-pirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(1,3-oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 2-(5-pirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-7-[(4-(trifluorometil)fenil)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 30 5-metoxi-2-(2-[2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-2-oxoetil)benzonitrilo;
- 2-[2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(4-metoxifenil)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)acetil]-2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 35 2-[5-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 5-metoxi-2-(2-[2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-2-oxoetil)benzonitrilo;
- 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetil]-2-[5-(5-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 2-[5-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetil]-2,7-

diazaspiro[3.5]nonano;

6-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirimidina-4-carbonitrilo;

5 N-[5-metoxi-2-(2-{2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)fenilacetamida;

7-[(2,3-dimetilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

10 1-metil-3-(2-{2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

1-etil-3-(2-{2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;

7-[(1-fenil-1H-imidazol-4-il)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-(diifluorometil)piridin-2-il)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

15 7-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

6-(2-{2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina;

6-[1-{7-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirimidina-4-carbonitrilo;

7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

20 6-(2-{2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

6-(2-{2-[5-(2-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

25 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(5-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metilpiridin-2-il)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(5-metilpiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

30 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(2-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-(2-{2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridina;

7-[(5-metilpiridin-2-il)acetil]-2-[5-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metilpiridin-2-il)acetil]-2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

35 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

N-[5-metoxi-2-(2-oxo-{2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)fenil]acetamida;

2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)imidazo[1,2-a]piridina;

40 6-(2-oxo-2-(2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il)etil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

- 7-[(5-metilpiridin-2-il)acetil]-2-[5-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 6-(2-{2-[5-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(6-metoxipirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 5 2-[5-(5-etilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(4-metoxifenil)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-metil-2-(2-oxo-2-(2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il)etil)imidazo[1,2-a]piridina;
- 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetil]-2-[5-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 10 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetil]-2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 4-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]benzamida;
- 5-[1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridina-2-carbonitrilo;
- 4-[1-{7-[(5-etilpiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]benzamida;
- 4-[1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]benzamida;
- 15 4-{1-[7-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]benzamida;
- 7-[(4-ciclopropilbencil)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(4-ciclopropilfenil)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-etilpiridin-2-il)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metilpiridin-2-il)acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 20 7-[(5-etilpiridin-2-il)acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(4-metilfenil)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(4-etilfenil)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 2-[2,6-dimetilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 2-{2-oxo-2-[2-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-etil}pirazolo[1,5-a]piridina;
- 25 2-{2-oxo-2-[2-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-etil}-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
- 7-metil-2-(2-oxo-2-{2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil)imidazo[1,2-a]piridina;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 30 7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-etoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 35 N-[5-metoksi-2-(2-oxo-2-{2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil)fenil]acetamida;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 5-metil-2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil)benzamida;
- 5-metoksi-2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil)benzamida;
- 40 5-metoksi-2-(2-{2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)benzamida;

- 5-metoxi-2-(3-{2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-3-oxopropil)benzamida;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-[5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 5 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(1H-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 5-{1-[7-(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}piridina-2-carboxamida;
- 5-[1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridina-2-carboxamida;
- 5-[1-{7-[(5-metilpiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridina-2-carboxamida;
- 10 5-[1-{7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridina-2-carboxamida;
- 5-{1-[7-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il]-2,3-dihidro-1 H-inden-5-il}piridina-2-carboxamida;
- y
- 15 5-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridina-2-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- Otra forma de realización de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:
- 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2-[(1R)-5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 20 7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-[(1R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[(1R)-5-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 2-[(1R)-5-(5-etilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[(1R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[(1R)-5-(5-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 25 7-[(5-etilpiridin-2-il)acetil]-2-[(1R)-5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 7-[(5-metilpiridin-2-il)acetil]-2-[(1R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 2-[(1R)-5-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 30 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 6-(2-{2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
- 5-[(1R)-1-[7-(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridina-2-carboxamida;
- 35 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[(1R)-5-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 2-(2-{2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridina;
- 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 40 5-metoxi-2-(2-oxo-2-{2-[(1R)-5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil)benzamida;
- 5-metoxi-2-(2-{2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)benzamida;

N-[5-metoxi-2-(2-oxo-2-{2-[(1R)-5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)fenil]acetamida; y

6-(2-{2-[(1R)-5-(2-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

5 Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de la presente invención y (2) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. La composición puede también contener al menos un agente farmacéutico adicional (descrito en la presente memoria descriptiva). Agentes preferidos incluyen agentes antiobesidad y/o agentes antidiabéticos (descritos más adelante en la presente memoria descriptiva).

10 En otro aspecto más de la presente invención, un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad, afección o trastorno mediado por el receptor de grelina, en particular por el antagonismo de dicho receptor, en un mamífero.

15 Enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por el receptor de grelina incluyen, entre otros, diabetes de tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico, alteración de la tolerancia a la glucosa, glucosuria, cataratas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, obesidad, dislipidemia, hipertensión, hiperinsulinemia y síndrome de resistencia a la insulina. Enfermedades, trastornos o afecciones preferidos incluyen diabetes de tipo II, hiperglucemia, alteración de la tolerancia a la glucosa y síndrome de resistencia a la insulina. más preferidos son diabetes de tipo II, hiperglucemia y obesidad. La más preferida es la diabetes de tipo II.

20 Otro aspecto más de la presente invención es un compuesto de la presente invención, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en un procedimiento para reducir el nivel de glucosa en sangre en un mamífero.

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

Definiciones

35 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de la fórmula general C_nH_{2n+1} . El radical alcano puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, el término "alquilo (C_1-C_6)" se refiere a un grupo alifático, monovalente, lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (p. ej., metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares). El término "alquilo (C_0-C_3)" indica que el resto alquilo no está presente cuando es " C_0 " o puede tener hasta tres carbonos presentes. De forma similar, la porción alquilo (es decir, resto alquilo) de un grupo alcoxi, acilo (p. ej., alcanilo), alquilamino, dialquilamino, alquilsulfonilo y alquiltio tienen la misma definición que anteriormente. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el radical alcano o resto alquilo puede estar insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (en general, de uno a tres sustituyentes excepto en el caso de sustituyentes halógeno tales como preclaro o perfluoroalquilos) seleccionados de forma independiente del grupo de sustituyentes indicados más adelante en la definición de "sustituido". "Alquilo sustituido con halo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno (p. ej., fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, perfluoroetilo, 1,1-difluoroetilo y similares). Cuando se indica " C_0 ", el carbono está ausente y, por tanto, representa un enlace directo.

50 El término "cicloalquilo" se refiere a anillos carbocíclicos no aromáticos que están completamente saturados y pueden existir en forma de un único anillo, un anillo bicíclico o un anillo espiro. A menos que se especifique lo contrario, el anillo carbocíclico es, en general, un anillo de 3 a 8 miembros. Por ejemplo, cicloalquilo incluye grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo (biciclo[2.2.1]heptilo), biciclo[2.2.2]octilo y similares.

55 El término "cicloalqueno" se refiere a anillos carbocíclicos no aromáticos que no están completamente saturados y pueden existir en forma de un único anillo, un anillo bicíclico o un anillo espiro. A menos que se especifique lo contrario, el anillo carbocíclico es, en general, un anillo de 5 a 8 miembros. Por ejemplo, cicloalqueno incluye grupos tales como ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo y similares.

El término “heterociclilo” se refiere a anillos carbocíclicos no aromáticos que están completamente saturados o parcialmente insaturados (pero no un heteroaromático completamente insaturado) y puede existir en forma de un único anillo, un anillo bicíclico o un anillo espiro. A menos que se especifique lo contrario, el anillo heterocíclico es, en general, un anillo de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos (preferentemente de 1 o 2 heteroátomos) seleccionados de forma independiente de azufre, oxígeno y/o nitrógeno. Anillos heterocíclicos incluyen grupos tales como epoxi, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolidinilo, 4H-piranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotienilo, 1,1-dióxido y similares.

La expresión “heteroarilo de 5 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos” se refiere a un radical de un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de dichos grupos incluyen, entre otros, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, tiadiazolilo, triazolilo o tetrazolilo. El “heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos” está opcionalmente condensado a un cicloalquilo saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado o un heterociclo de 5 a 6 miembros saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado. En este contexto, el grupo cicloalquilo condensado puede, por tanto, contener dobles enlaces y estar parcialmente insaturado. Por ejemplo, el grupo cicloalquilo condensado puede derivar de un anillo saturado tal como ciclopentano o ciclohexano. El cicloalqueno opcionalmente condensado puede ser un anillo parcialmente insaturado tal como ciclopenteno o ciclohexeno. Como alternativa, el grupo opcionalmente condensado puede ser un grupo fenilo. Asimismo, el grupo heterociclilo condensado puede derivar de un heterociclo saturado tal como pirrolidina, un heterociclo parcialmente insaturado tal como dihidropirrol. El grupo opcionalmente condensado puede ser un grupo heteroarilo completamente insaturado tal como pirrol.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” quiere decir una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno concreto, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno concreto o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno concreto descrito en la presente memoria descriptivas

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

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

Los términos “que trata”, “tratar” o “tratamiento” abarcan tratamiento tanto preventivo, es decir profiláctico, como paliativo. El término “antagonista” incluye los antagonistas completos y los antagonistas parciales, así como los agonistas inversos.

Los términos “mediado” o “que media” o “media”, como se usa en la presente memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario, se refiere al tratamiento o prevención de la enfermedad, afección o trastorno concreto, (ii) atenuación, mejora o eliminación de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno concreto o (iii) prevención o retraso del inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno concreto descrito en la presente memoria descriptiva, actuando como antagonista o agonista inverso en el receptor de grelina.

La expresión “compuestos de la presente invención” (a menos que específicamente se identifique lo contrario) se refiere a compuestos de Fórmulas (I) y (IA) y a todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, así como a todos los estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros, isómeros conformacionales y compuestos isotópicamente marcados. Los hidratos y solvatos de los compuestos de la presente invención se consideran composiciones de la presente invención, en las que el compuesto está asociado con agua o disolvente, respectivamente. Debe entenderse que los compuestos de la invención se pueden citar usando diferentes sistemas de nomenclatura y, por tanto, pueden existir diferentes sinónimos para el mismo compuesto.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 proporciona resultados del ensayo de células de islotes dispersos humanos. Los resultados del ensayo muestran la concentración de insulina medida cuando el ensayo se realiza en presencia de glucosa 3 mM, glucosa 11 mM, glucosa 11 mM + compuesto de ensayo, glucosa 16 mM y glucosa 22 mM. Los compuestos de ensayo denominados compuestos A, B y C son los compuestos de los Ejemplos 3A, 3B y 6E, respectivamente. Para los datos proporcionados se usó un ANOVA de una vía para probar la hipótesis nula de medios de tratamiento iguales. Los valores P de las comparaciones pareadas post-hoc no estaban ajustados.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar por vías sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en la

5 presente memoria descriptiva. En general, los materiales de partida disponibles en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica (p. ej., preparados mediante procedimientos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluidos los suplementos (también disponibles a través de la base de datos online de Beilstein)).

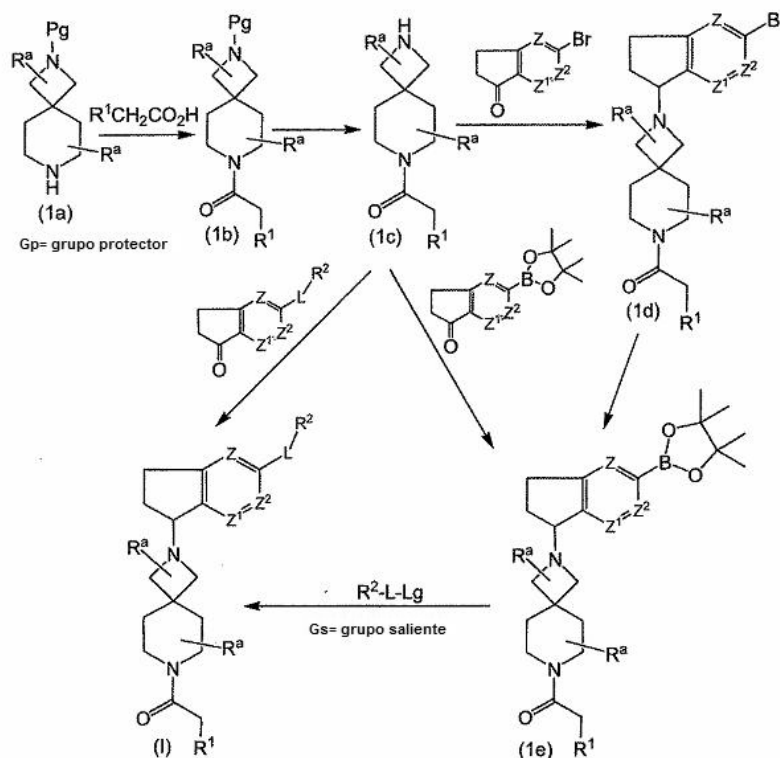
10 Para fines ilustrativos, los esquemas de reacción representados más adelante proporcionan posibles vías para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como los intermedios claves. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección Ejemplos que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

15 En la preparación de compuestos de la presente invención puede ser necesaria la protección de la funcionalidad remota (p. ej., amina primaria o secundaria) de los intermedios. La necesidad de dicha protección variará en función de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. Grupos amino-protectores (N-Pg) adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). Un experto en la técnica determina con facilidad la necesidad de dicha protección. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

20 Con los esquemas de reacción descritos más adelante se pretende proporcionar una descripción general de la metodología empleada en la preparación de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de la presente invención contienen un único centro quiral con designación estereoquímica *R*. En los siguientes esquemas, los procedimientos generales para la preparación de los compuestos se muestran en forma racémica o enantioenriquecida. Será evidente para un experto en la técnica que todas las transformaciones sintéticas se pueden realizar de un modo exactamente similar sean los materiales enantioenriquecidos o racémicos. Además, la resolución del material ópticamente activo deseado puede tener lugar en cualquier punto deseado en la secuencia usando procedimientos bien conocidos tales como los descritos en la presente memoria descriptiva y en la literatura de química.

25 El esquema de reacción I subraya los procedimientos generales que se pueden usar para proporcionar compuestos de la presente invención que tienen la Fórmula (I).

Esquema de reacción I



El intermedio (1a) se puede preparar incorporando el grupo amino-protector deseado en el 2,7-diazaspiro[3.4]nonano. Un grupo amino-protector preferido es un grupo carbamato tal como *t*-butoxicarbonilo (BOC) o benciloxicarbonilo (Cbz). El intermedio (1b) se puede fabricar a partir del intermedio (1a) mediante reacción con un ácido carboxílico de la fórmula R¹CH₂CO₂H, en la que R¹ es como se ha descrito en lo que antecede. Las condiciones adecuadas incluyen combinar el ácido y la amina con un reactivo carbodiimida tal como dicitlohexilcarbodiimida (DCC) o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) en un disolvente de reacción inerte tal como diclorometano o acetonitrilo a una temperatura entre -10°C a 30°C, preferentemente 0°C. Otros agentes de acoplamiento adecuados incluyen hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de *O*-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio de metilmetanamino (HATU), anhídrido de ácido propanofosfónico (T3P) o 1,1'-carbonildiidimidazol (CDI) en un disolvente de reacción inerte tal como diclorometano o dimetilformamida (DMF) en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, a una temperatura entre -10°C a 30°C, preferentemente a temperatura ambiente. Muchos otros reactivos para crear un enlace amida son bien conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo como se describe en L.A. Paquette (Ed), Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Chichester, Inglaterra, 1995

El intermedio (1c) se puede preparar a partir del intermedio (1b) mediante eliminación del grupo protector. Si el grupo protector es *t*-butoxicarbonilo (BOC), este se puede eliminar mediante tratamiento con ácido trifluoroacético en un disolvente tal como cloruro de metileno a una temperatura entre aproximadamente 0°C a 30°C, normalmente a temperatura ambiente, durante un periodo de aproximadamente de 10 minutos a 3 horas. Como alternativa, el grupo BOC se puede eliminar mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno en un disolvente de reacción inerte tal como acetato de etilo, éter dietílico o dioxano a una temperatura entre aproximadamente -78°C a 60°C durante un periodo de aproximadamente de 10 minutos a 24 horas. Cuando el producto protector es benciloxicarbonilo (Cbz), el grupo Cbz se puede eliminar mediante hidrogenación de transferencia en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio y formiato amónico en un disolvente de reacción inerte tal como acetato de etilo, metanol o etanol a una temperatura entre 20°C a 60°C, durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a 24 horas.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir del intermedio (1c) mediante aminación reductora con la indanona deseada y un agente reductor adecuado tal como borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, en un disolvente adecuado tal como THF, cloruro de metileno, dioxano o tolueno. Cuando la amina está en forma de una sal es beneficioso añadir un equivalente de una base, tal como trietilamina o

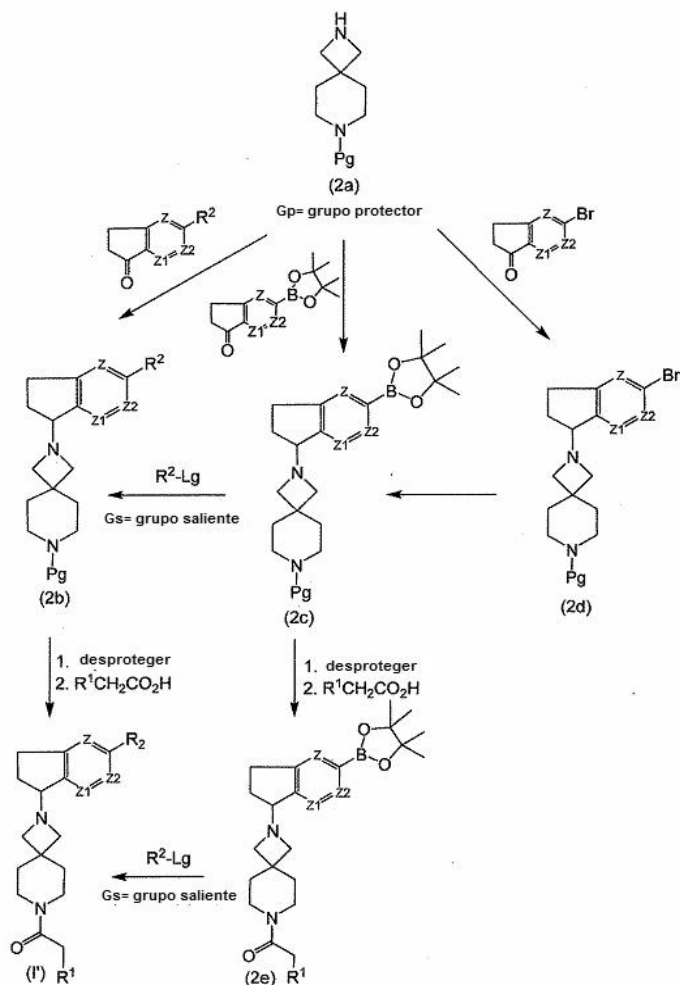
diisopropiletilamina para generar la amina libre *in situ*. La reacción progresa mediante la formación de una imina que se puede facilitar mediante un agente de deshidratación tal como tamices moleculares de 4Å en tolueno a una temperatura entre 20°C y 111°C, preferentemente entre 100°C y 111°C, seguido por eliminación del disolvente. Como alternativa, se puede emplear un compuesto de titanio, preferentemente tetraisopropóxido de titanio, preferentemente en un disolvente de reacción inerte tal como dicloroetano o diclorometano a temperatura ambiente. A continuación, la imina se reduce en un disolvente polar adecuado, preferentemente etanol, con un agente reductor de hidruro adecuado, preferentemente triacetoxiborohidruro sódico, a una temperatura entre 0°C y 80°C, preferentemente entre 20°C y 50°C.

Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir del intermedio (1e) mediante una reacción de Suzuki con un compuesto arilo o heteroarilo R²-L-Gs (en la que L normalmente es un enlace directo y Gs es un grupo saliente adecuado tal como Cl, Br, I o triflato) en un disolvente de reacción inerte tal como dioxano, dimetoxietano, tolueno o acetonitrilo en presencia de agua, un catalizador de paladio adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina) de paladio, complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno de paladio diclorometano y una base adecuada tal como trietilamina, carbonato sódico, bicarbonato sódico o acetato potásico a una temperatura entre 25°C y 120°C, preferentemente entre 25°C y 100°C. El intermedio (1e) puede prepararse a partir del intermedio (1c) mediante aminación reductora con 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-ona usando las condiciones descritas con anterioridad. Como alternativa, el intermedio (1e) se puede preparar formando, en primer lugar, el intermedio (1d) mediante aminación reductora del intermedio (1c) con 5-bromo-indan-1-ona usando las condiciones descritas con anterioridad. La borilación del intermedio (1d) con (bispinacolato)diborano (también conocido como 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil]) normalmente se consigue en un disolvente de reacción inerte tal como dioxano, dimetoxietano, tolueno o acetonitrilo, preferentemente dioxano, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno diclorometano y una base adecuada tal como acetato de potasio a una temperatura entre 25°C y 120°C, preferentemente entre 25°C y 100°C. El intermedio (1d) se puede suspender en compuestos de Fórmula I usando las condiciones descritas con anterioridad.

Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir del intermedio (1d) mediante una reacción de Suzuki con un compuesto arilo R²B(OR)₂ en el que R es H o en el que ambos grupos OR se toman juntos para formar un grupo pinacol. El acoplamiento se realiza en un disolvente de reacción inerte tal como dioxano, dimetoxietano, tolueno o acetonitrilo en presencia de agua, un catalizador de paladio adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina) de paladio, el complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno de paladio diclorometano y una base adecuada tal como trietilamina, carbonato sódico, bicarbonato sódico o acetato potásico a una temperatura entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 120°C, preferentemente entre 100°C y 120°C.

El esquema de reacción II representa la síntesis de los compuestos dentro de la Fórmula (I) de Fórmula (I') en la que L es un enlace directo, Z, Z¹ y Z² son, cada uno, CH y cada Ra es hidrógeno. El intermedio (2b) se puede preparar a partir del intermedio (2a) mediante aminación reductora con la indanona deseada y un agente reductor adecuado tal como los descritos con anterioridad en el Esquema I. Como alternativa, el intermedio (2b) se puede preparar a partir del intermedio (2c), descrito más adelante, mediante una reacción de Suzuki con un compuesto arilo R²-L-Gs (en la que Gs es un grupo saliente) en un disolvente de reacción inerte tal como dioxano, dimetoxietano, tolueno o acetonitrilo en presencia de agua, un catalizador de paladio adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina) de paladio, el complejo dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno de paladio diclorometano y una base adecuada tal como trietilamina, carbonato sódico, bicarbonato sódico o acetato de potasio, a una temperatura entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 125°C, preferentemente entre 100°C y 125°C.

Esquema de reacción II



Los compuestos de Fórmula (I') se pueden preparar a partir del intermedio (2b) mediante una secuencia de dos etapas. En primer lugar, el grupo protector (Gp) se elimina usando las condiciones descritas con anterioridad. Después, el intermedio amina se hace reaccionar con un ácido carboxílico de la fórmula R¹CO₂H (en la que R¹ es como se ha descrito con anterioridad) para dar el compuesto deseado de Fórmula (I) usando las condiciones descritas con anterioridad en el Esquema I.

Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I') se pueden preparar por medio del intermedio (2c). El intermedio (2c) se puede preparar a partir del intermedio (2a) mediante aminación reductora con (5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-ona) usando las condiciones descritas con anterioridad en el Esquema I. El intermedio (2e) se puede preparar a partir del intermedio (2c) mediante una secuencia de dos etapas. El grupo protector (Gp) se elimina primero, seguido por la reacción de la amina libre con un ácido carboxílico de la fórmula R¹CO₂H (en la que R¹ es como se ha descrito en lo que antecede). El intermedio (2e) se puede convertir en un compuesto de Fórmula (I') usando las condiciones descritas con anterioridad en el Esquema de reacción I.

El intermedio (2c) también se puede preparar a partir del intermedio (2d) mediante borilación con (bispinacolato)diborano (también conocido como 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil])) en un disolvente de reacción inerte tal como dioxano, dimetoxietano, tolueno o acetonitrilo, preferentemente dioxano, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno diclorometano y una base adecuada tal como acetato de potasio a una temperatura entre 25°C y 120°C, preferentemente entre 100°C y 120°C. El intermedio (2d) se puede preparar a partir del intermedio (2a) mediante aminación reductora con 5-bromo-indan-1-ona y un agente reductor adecuado usando las condiciones descritas con anterioridad en el Esquema I.

Los intermedios (1a) y (2a), en el Esquema I y II respectivamente, se pueden interconvertir para proporcionar vías sintéticas alternativas y preferibles cuando se desee. Esto se puede conseguir cuando los grupos protectores son distintos y ortogonales, Tales como los grupos terc-butiloxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz). Por ejemplo, cuando el material de partida porta el grupo Boc, se puede hacer reaccionar la amina libre con cloroformiato de

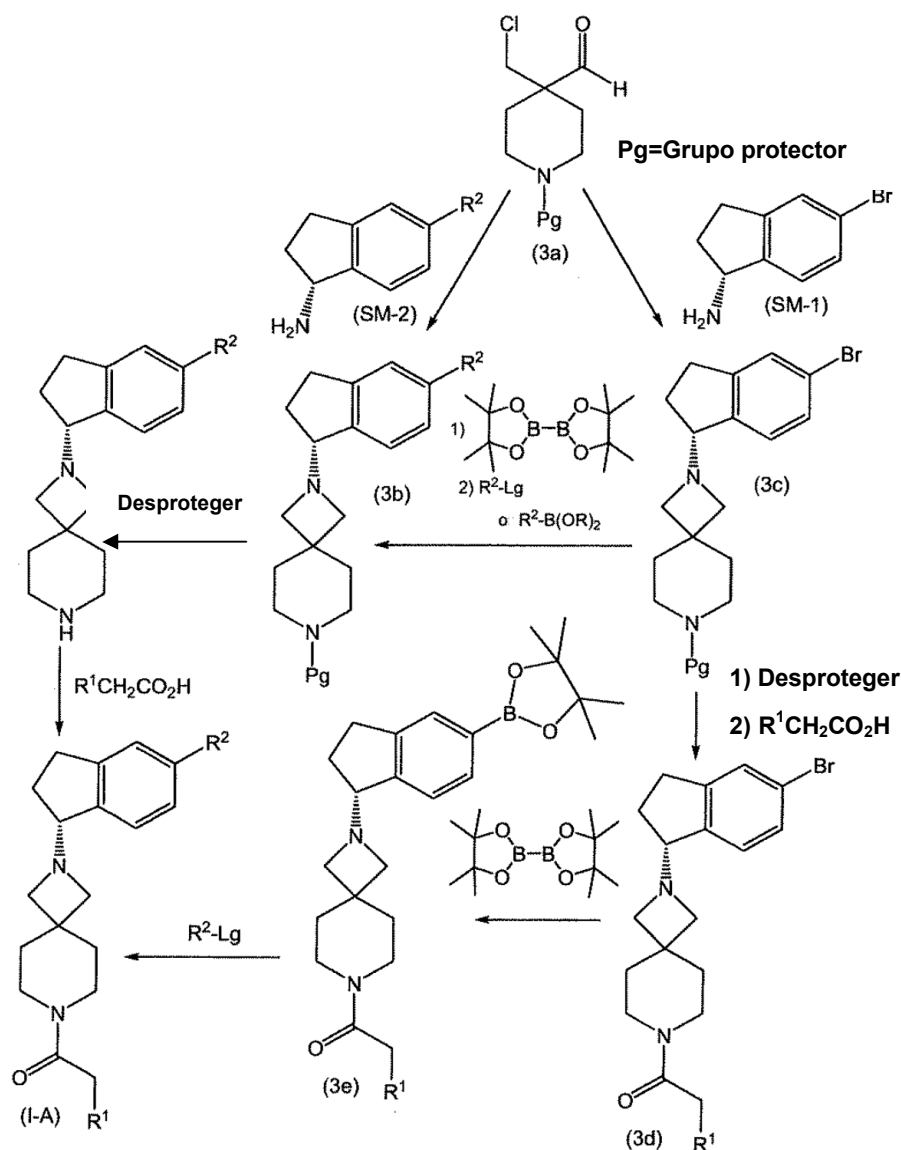
5 bencilo en un disolvente de reacción inerte tal como diclorometano en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, a una temperatura entre -10°C a 30°C, preferentemente a temperatura ambiente. Después, el grupo Boc puede eliminarse usando condiciones estándar tal como se ha descrito con anterioridad. Como alternativa, cuando el material de partida porta el grupo Cbz, se puede hacer reaccionar la amina libre con di(terc-butil)dicarbonato (anhídrido de Boc) en un disolvente de reacción inerte tal como diclorometano en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, a una temperatura entre -10°C a 30°C, preferentemente a temperatura ambiente. Después, el grupo Cbz puede eliminarse usando condiciones estándar tal como se ha descrito con anterioridad.

10 El Esquema de Reacción III siguiente proporciona una vía específica para la formación de compuestos enantioméricos de Fórmula (I-A) (que son compuestos de Fórmula (IA) en la que L es un enlace directo.

15 Los compuestos de Fórmula (I-A) se pueden preparar usando el intermedio (3b) o (3c). El intermedio (3c) se puede preparar a partir del aldehído (3a) mediante la reacción con (R)-5-bromo-indan-1-ilamina (SM-1: véase el Esquema IV más adelante) en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol con un agente reductor tal como borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico en presencia de un ácido acético a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, preferentemente entre 30°C y 80°C. El intermedio (3d) se puede preparar a partir del intermedio (3c) mediante una secuencia de dos etapas. El grupo protector se elimina primero y la amina libre se hace reaccionar con un ácido carboxílico de la fórmula $R^1CH_2CO_2H$ (en la que R^1 es como se ha descrito en la presente memoria descriptiva). Las condiciones adecuadas son como se ha descrito en el Esquema I anterior. El intermedio (3e) puede prepararse a partir del intermedio (3d) mediante borilación con (bispinacolato)diborano (también conocido como (4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil]) usando las condiciones de reacción descritas con anterioridad en el Esquema I. Los compuestos de Fórmula (I-A) se pueden preparar a partir del intermedio (3e) mediante una reacción de Suzuki con un compuesto arilo R^2 -Gs (en el que Gs es un grupo saliente adecuado) como se ha descrito anteriormente en el Esquema I.

20

Esquema de reacción III

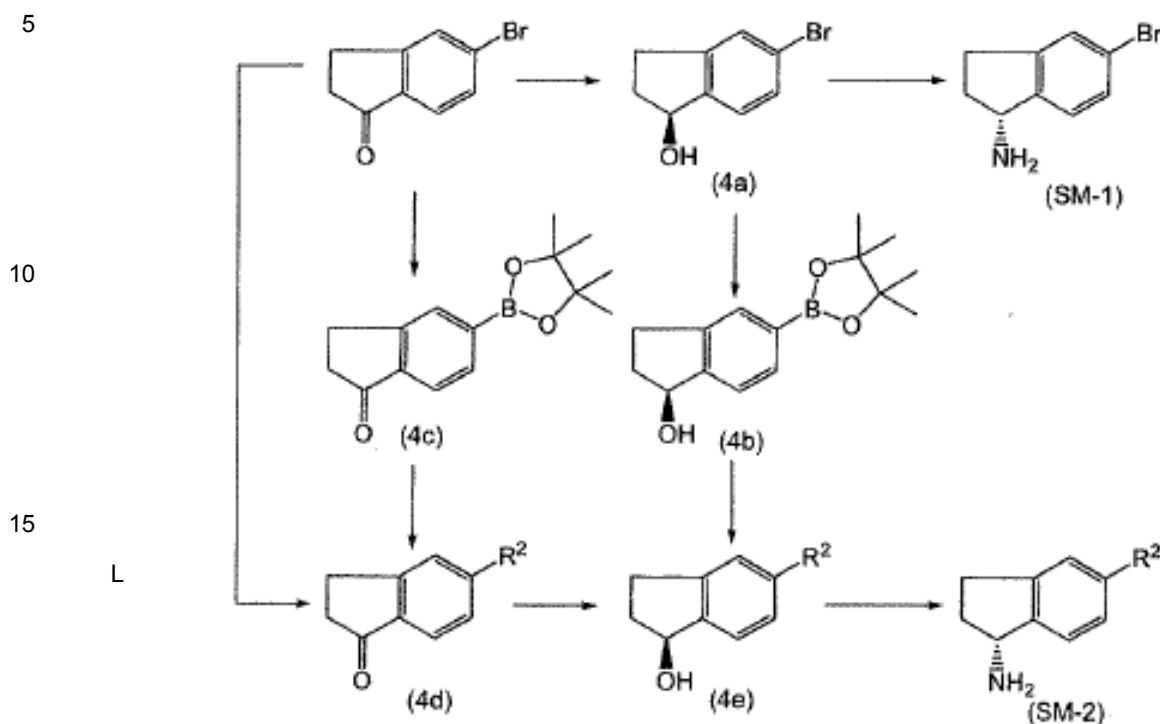


5 Como alternativa, los compuestos de Fórmula (1-A) se pueden preparar usando el intermedio (3b). El intermedio (3b) se puede preparar a partir del aldehído (3a) mediante reacción con la indan-1-ilamina (SM-2) deseada en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol con un agente reductor tal como borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico en presencia de un ácido tal como ácido acético a una temperatura entre 0°C a 100°C, preferentemente entre 30°C y 80°C. Como alternativa, el intermedio (3b) se puede preparar a partir del aldehído (3c) mediante una reacción de Suzuki con un ácido arilborónico de fórmula $R^2B(OR)_2$. El acoplamiento normalmente se realiza en un disolvente de reacción inerte tal como dioxano, dimetoxietano, tolueno o acetonitrilo en presencia de agua, un catalizador de paladio adecuado tal como tetrakis(trifenilfosfina) de paladio, el complejo dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) de paladio diclorometano y una base adecuada tal como trietilamina, carbonato sódico, bicarbonato sódico o acetato de potasio a una temperatura entre aproximadamente 25°C y 120°C, preferentemente entre 100°C y 120°C. Como alternativa, el intermedio (3b) se puede preparar a partir del intermedio (3c) a través de una borilación *in situ* (con (bispinacolato)diborano usando las condiciones de reacción descritas con anterioridad en el Esquema de reacción I), seguido por una reacción de Suzuki con un compuesto arilo R^2-L (en el que L es un grupo saliente tal como Cl, Br, I o triflato) usando las condiciones de reacción descritas con anterioridad en el Esquema de Reacción I).

20 Los compuestos de Fórmula (1-A) se pueden preparar a partir del intermedio (3b) eliminando primero el grupo protector, seguido por reacción con un ácido carboxílico de la fórmula $R^1CH_2CO_2H$ (en la que R^1 es como se ha descrito en la presente memoria descriptiva) usando las condiciones descritas en el Esquema de Reacción I.

El Esquema IV siguiente describe la síntesis de las indanilaminas enantioenriquecidas usadas en el Esquema III anterior a partir de la 5-bromo-indan-1-ona disponible comercialmente.

Esquema de reacción IV



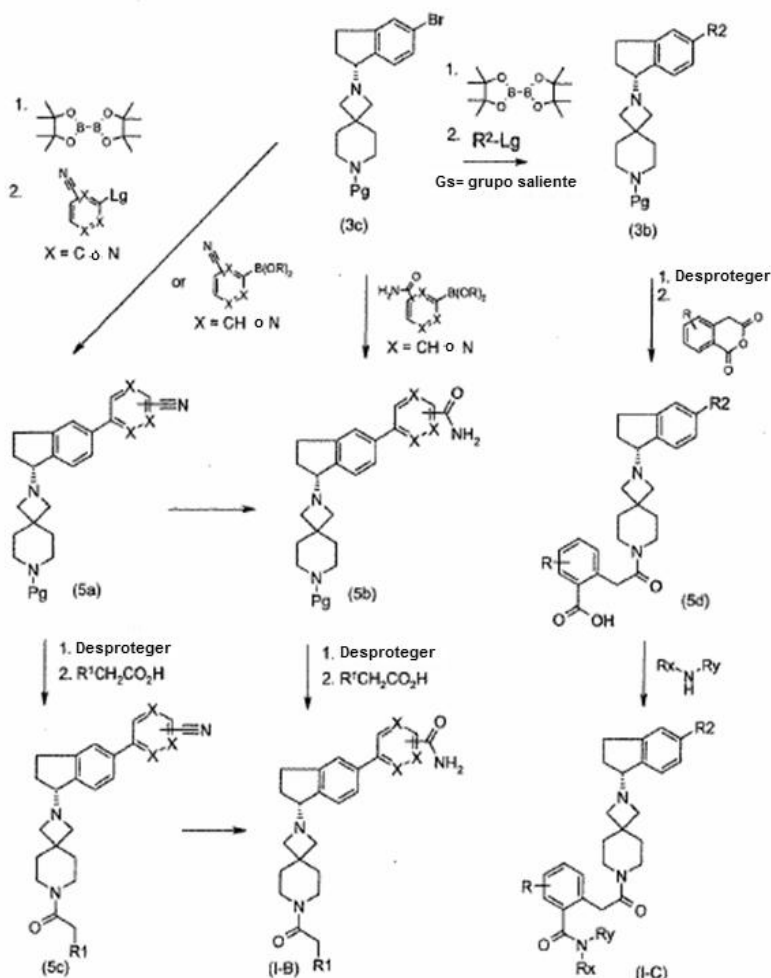
Los materiales de partida SM-1 y SM-2 (del esquema de reacción III anterior) se pueden preparar a partir de los alcoholes (4a) y (4e) respectivamente mediante una serie de transformaciones que implican la inversión de la estereoquímica en el centro quiral. En una secuencia adecuada, el alcohol se trata con fosforoazidato de difenilo (DPPA) en un disolvente de reacción inerte tal como diclorometano, 2-metiltetrahidrofurano o tolueno en presencia de una base, tal como DBU, a una temperatura entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 30°C , preferentemente temperatura ambiente, para producir el intermedio azidoindano de la estereoquímica opuesta. Como alternativa, la azida se puede preparar a partir de los alcoholes (4a) y (4e) mediante conversión del alcohol en un grupo saliente tal como mesilato, tosilato o triflato, seguido por tratamiento con una azida, tal como azida sódica, en un disolvente de reacción inerte, tal como DMF, DMSO, acetonitrilo o acetona, usando procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo tal como se describe en L.A. Paquette (Ed), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Chichester, Inglaterra, 1995. Después, la azida se reduce en la correspondiente amina mediante tratamiento con una fosfina, tal como trifenilfosfina o trimetilfosfina, seguido por hidrólisis acuosa a una temperatura entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 30°C , preferentemente a temperatura ambiente. Como alternativa, la azida se puede reducir mediante tratamiento con cloruro de estaño (II) en un disolvente de reacción inerte tal como metanol o tolueno o una mezcla de los mismos a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 60°C , preferentemente a aproximadamente 23°C durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a 24 horas. Como alternativa, la azida se puede reducir mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de hidrogenación adecuado tal como paladio sobre carbono o hidróxido de paladio en un disolvente de reacción inerte tal como acetato de etilo, metanol o etanol a una temperatura entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 60°C , preferentemente a temperatura ambiente, durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a 24 horas.

Los alcoholes (4a) y (4e) se pueden preparar mediante reducción de 5-bromo-indan-1-ona y cetona (4d), respectivamente, usando un procedimiento de reducción enantioselectiva. El procedimiento preferido usa complejo de borano-sulfuro de metilo en presencia del catalizador *R*-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina (también conocido como (3*aR*)-tetrahydro-1-metil-3,3-difenil-1*H*,3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol) en un disolvente de reacción inerte tal como tetrahydrofurano a una temperatura entre -10°C y 0°C .

Ciertos compuestos de Fórmula (I-B) se pueden preparar usando el intermedio (5b) o (5c). El intermedio (5b) se puede preparar a partir del intermedio (3c) mediante una reacción de Suzuki con carbamoil-aril-B(OR)₂ o carbamoil-heteroaril-B(OR)₂ (en la que carbamoil-arilo y carbamoil-heteroarilo están dentro de la definición de R² tal como se ha proporcionado en la presente memoria descriptiva) usando las condiciones de reacción descritas con anterioridad en el Esquema de Reacción I. Como alternativa, el intermedio (5b) se puede preparar a partir del intermedio (5a)

mediante hidratación del grupo ciano en un disolvente adecuado tal como agua, con un agente reductor tal como urea-peróxido de hidrógeno, en presencia de una base tal como hidróxido sódico a una temperatura entre 0°C y 30°C, preferentemente a aproximadamente 23°C, durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a 24 horas.

Esquema de reacción V



5

10

15

20

25

El intermedio (5c) se puede preparar a partir del intermedio (5a) mediante una secuencia de dos etapas. El grupo protector se elimina primero y después la amina libre se hace reaccionar con un ácido carboxílico de la fórmula R¹CH₂CO₂H (en la que R¹ es como se ha descrito en la presente memoria descriptiva). Las condiciones adecuadas son como se ha descrito en el Esquema I anterior. El intermedio (5a) se puede preparar a partir del intermedio (3c) (Esquema III anterior) mediante una reacción de Suzuki con ciano-arilo-B(OR)₂ o ciano-heteroarilo-B(OR)₂ (en la que el ciano-arilo y el ciano-heteroarilo están dentro de la definición de R² como se proporciona en la presente memoria descriptiva). Como alternativa, el intermedio (5a) se puede preparar a partir del intermedio (3c) a través de una borilación *in situ* (con (bispinacolato)diborano usando las condiciones de reacción descritas con anterioridad en el Esquema de reacción I), seguido por una reacción de Suzuki con ciano-arilo-Gs o ciano-heteroarilo-Gs (en la que Gs un grupo saliente tal como Cl, Br, I o triflato, y ciano-arilo y ciano-heteroarilo con como se ha definido con anterioridad) usando las condiciones de reacción descritas con anterioridad.

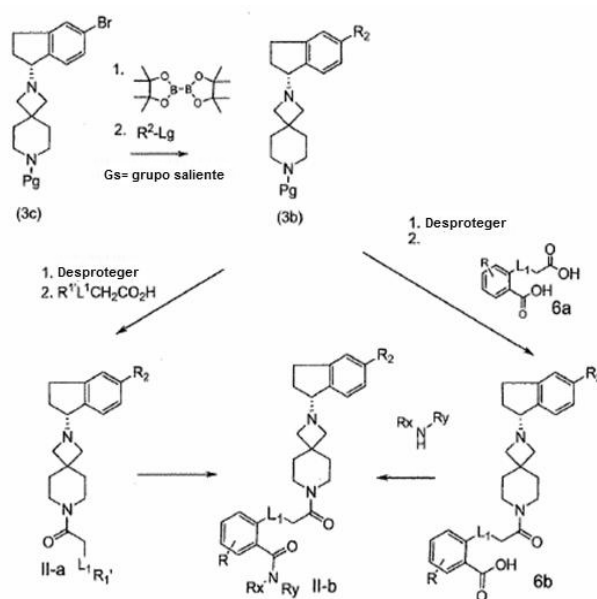
Los compuestos de Fórmula (I-B) se pueden preparar a partir del intermedio (5b) mediante una secuencia de dos etapas. El grupo protector se elimina primero y después la amina libre se hace reaccionar con un ácido carboxílico de la fórmula R¹CH₂CO₂H (en la que R¹ es como se ha descrito con anterioridad). Las condiciones adecuadas son como se ha descrito en el Esquema I anterior. Los compuestos de Fórmula (I-B) se pueden preparar a partir del intermedio (5c) mediante hidrólisis del grupo ciano usando las condiciones descritas con anterioridad.

Los compuestos de Fórmula (I-C) se pueden preparar usando el intermedio (5d). El intermedio (5d) se puede preparar mediante tratamiento del intermedio (3b) (como se ha preparado con anterioridad en el Esquema III) con una isocroman-1,3-diona opcionalmente sustituida (en la que R es un sustituyente adecuado tal como se

proporciona en la definición de R^1) en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, en presencia de una base tal como trietilamina a una temperatura entre 0°C y 80°C , preferentemente a 23°C , durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a 24 horas.

5 Los compuestos de Fórmula (1-C) se pueden preparar mediante una aminólisis del intermedio (5d) con una amina de fórmula $R^x\text{NHR}^y$ (en la que R^x y R^y son un grupo adecuado tal como se proporciona en la definición de R^1) usando las condiciones descritas con anterioridad en el Esquema 1. El intermedio (5d) se puede preparar a partir del intermedio (3b) mediante una secuencia de dos etapas. El grupo protector se elimina primero y la amina libre se hace reaccionar con un derivado de homofalida (en el que R es metilo o metoxilo) en un disolvente de reacción inerte tal como acetonitrilo y en presencia de una base tal como trietilamina a una temperatura entre 0°C y 50°C , preferentemente a temperatura ambiente, durante un periodo de aproximadamente 10 minutos a 24 horas.

Esquema de reacción VI



15 El esquema de reacción VI proporciona un esquema de reacción adicional que representa la preparación de compuestos dentro de la Fórmula I en la que R^1 es $-\text{L}^1-\text{R}^1$. Los compuestos de Fórmula (II-a) se pueden preparar a partir del intermedio (3b) mediante una secuencia de dos etapas. El grupo protector se elimina primero y después la amina libre se hace reaccionar con un ácido carboxílico de la fórmula $R^1\text{L}^1\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (en la que R^1 es como se ha descrito con anterioridad). Las condiciones adecuadas son como se ha descrito en el Esquema I anterior. Los compuestos de Fórmula (II-B) se pueden preparar a partir de compuestos IIa mediante transformación de grupos funcionales clave, por ejemplo hidrólisis del nitrilo en amida .

20 Los compuestos de Fórmula (II-b) se pueden preparar usando el intermedio (6b). El intermedio (6b) se puede preparar mediante tratamiento del intermedio (3b) (como se ha preparado con anterioridad en el Esquema III) con un diácido 6a opcionalmente sustituido (en la que R es un sustituyente adecuado tal como se proporciona en la definición de R^1) en un disolvente adecuado tal como diclorometano, en presencia de una base tal como trietilamina usando un reactivo de acoplamiento de amida tal como 1,1'-carbonildiimidazol.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden aislar y usar *per se* o, cuando sea posible, en forma de su sal farmacéuticamente aceptable. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de un compuesto, o por separado, haciendo reaccionar el compuesto con un ácido o base orgánico o inorgánico y aislando la sal formada de este modo. Sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitiato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, benceno sulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptanoato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. Estas pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalino-térreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y de amina, incluidos, entre otros, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina

y similares. Véase, por ejemplo, Berge, y col., *J. Pharm. Sci.* **66**, 1-19 (1977).

Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por tanto, existir en formas estereoisoméricas diferentes. A menos que se especifique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la presente invención, así como las mezclas de los mismos, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de la presente invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, las formas tanto *cis* como *trans*, así como las mezclas, entran dentro del alcance de la invención.

Las mezclas diaestereoméricas se pueden separar en sus diaestereoisómeros individuales sobre la base de sus diferencias físico-químicas mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica, tal como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diaestereomérica mediante la reacción con un compuesto adecuado ópticamente activo (p. ej., auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diaestereoisómeros y convirtiendo (p. ej., hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Asimismo, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropoisómeros (p. ej., biarilos sustituidos) y se consideran parte de la presente invención. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna HPLC quiral. Como alternativa, se pueden sintetizar los estereoisómeros específicos usando un material de partida ópticamente activo mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolvente ópticamente activos, o mediante conversión de un estereoisómero en el otro mediante transformación asimétrica.

También es posible que los intermedios y compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas y todas estas formas están abarcadas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles *a través de* una barrera de energía baja. Por ejemplo, tautómeros por transferencia de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones *mediante* la migración de un protón, tal como isomerizaciones de ceto-enol e imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero por transferencia de protones es el resto imidazol en el que el protón puede migrar entre los dos nitrógenos del anillo. Los tautómeros por valencia incluyen interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones de unión.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas conformacionales estables diferentes que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a rotación restringida sobre un enlace individual asimétrico, por ejemplo debido a su impedimento estérico o tensión de anillo, puede permitir la separación de conformadores diferentes.

La presente invención también abarca compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la presente memoria descriptiva excepto por el hecho de que uno o más átomos pueden sustituirse con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico más habitual en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, fósforo, azufre, flúor, yodo y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I y ^{36}Cl , respectivamente.

Ciertos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente (p. ej., los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad son los isótopos tritados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C). Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (p. ej., incremento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. Los isótopos de emisión de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación por el sustrato. Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención generalmente se pueden preparar mediante los procedimientos siguientes análogos a los divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos siguientes de la presente memoria sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en más de una forma de cristal (en general denominados "polimorfos"). Los polimorfos se pueden preparar mediante cristalización en varias condiciones usando, por ejemplo, diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; y/o varios modos de enfriamiento, que varía desde enfriamiento muy rápido a muy lento durante la cristalización. Los polimorfos también se pueden obtener mediante calentamiento o fundido del compuesto de la presente invención, seguido por enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos se puede determinar mediante espectroscopia de RMN con sonda sólida, espectroscopia IR, calorimetría de barrido diferencial, difracción de polvo en rayos X u otras técnicas de este tipo.

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos que están mediados por el antagonismo o el agonismo inverso del receptor de grelina; por tanto, otra forma de realización de la

presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la presente invención (incluidas las composiciones y procedimientos usados en ésta) también se pueden usar en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente memoria descriptiva.

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

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos convencionales de disolución y mezclado. Por ejemplo, la sustancia farmacológica voluminosa (es decir, el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (p. ej., complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de formación de complejo conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos con anterioridad. Normalmente, el compuesto de la presente invención se formula en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación de fácil control del fármaco y para dar al paciente un producto elegante y de fácil manipulación.

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

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

La presente invención proporciona de forma adicional un procedimiento para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos que están mediados por el antagonismo del receptor de grelina en un animal, que incluye administrar a un animal que necesite dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención es el tratamiento de la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad (p. ej., sobrepeso, ganancia de peso o mantenimiento de peso).

En general, la obesidad y el sobrepeso se definen mediante el índice de masa corporal (IMC), que se correlaciona con la grasa corporal total y estima el riesgo relativo de enfermedad. El IMC se calcula con el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados (kg/m^2). Normalmente, el sobrepeso se define como un IMC de 25-29,9 kg/m^2 y habitualmente, la obesidad se define como un IMC de 30 kg/m^2 . Véase, por ejemplo, las directrices clínicas del National Heart, Lung, and Blood Institute sobre la Identificación, Evaluación y Tratamiento del sobrepeso y la obesidad en adultos, The Evidence Report, Washington, DC: Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU., publicación del NIH n° 98-4083 (1998).

Otro aspecto de la presente invención es para el tratamiento o retraso de la progresión o inicio de la diabetes o trastornos relacionados con la diabetes, incluyendo la diabetes de tipo 1 (diabetes mellitus dependiente de insulina,

también denominada "DMDI") y la diabetes de tipo 2 (diabetes mellitus no dependiente de insulina, también denominada "DMNDI"), alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia y complicaciones diabéticas (tales como aterosclerosis, cardiopatía coronaria, ictus, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hipertensión, neuropatía y retinopatía).

5 Otro aspecto más de la presente invención es el tratamiento de la diabetes o las co-morbididades relacionados con la obesidad, tal como el síndrome metabólico. El síndrome metabólico incluye enfermedades, afecciones o trastornos tales como dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes (p. ej., diabetes de tipo 2), ganancia de peso, arteriopatía coronaria e insuficiencia cardíaca. Para información más detallada sobre el síndrome metabólico, véase, por ejemplo, Zimmet, P.Z., y col., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth -Where Does the International Diabetes Federation Stand?," *Diabetes & Endocrinology*, 7(2), (2005); y Alberti, K.G., y col., "The Metabolic Syndrome . A New Worldwide Definition," *Lancet*, 366, 1059-62 (2005).
 10 Preferentemente, la administración de los compuestos de la presente invención proporciona una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, tal como disminución de los niveles plasmáticos de leptina, proteína C reactiva (CRP) y/o colesterol, en comparación con un vehículo control que no contiene fármaco. La administración de compuestos de la presente invención también puede proporcionar una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en los niveles de glucosa en suero.

La presente invención también se refiere a procedimientos terapéuticos para tratar las afecciones descritas con anterioridad en un mamífero, incluido un ser humano, en los que un compuesto de Fórmula (I) de la presente invención se administra como parte de un régimen de dosificación adecuado diseñado para obtener los beneficios de la terapia. El régimen de dosificación adecuado, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos entre dosis del compuesto dependerán del compuesto de Fórmula (I) de la presente invención que se esté usando, del tipo de composición farmacéutica que se esté usando, de las características del sujeto que se esté tratando y de la gravedad de las afecciones.

25 En general, una dosificación eficaz para los compuestos de la presente invención está en el intervalo de 0,01 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, preferentemente de 0,01 mg/kg/día a 5 mg/kg/día de compuesto activo en dosis únicas o divididas. No obstante, se puede requerir alguna variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y el peso del sujeto que se esté tratando, la vía de administración prevista, el compuesto concreto que se esté administrando y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y las dosificaciones óptimas para un paciente concreto está bien dentro de la capacidad de un experto en la técnica que tenga el beneficio de la presente divulgación. Aquéllos que practican la técnica apreciarán que "kg" se refiere al peso del paciente medido en kilogramos.

Los compuestos o composiciones de la presente invención se pueden administrar en dosis únicas (p. ej., una vez al día) o múltiples o mediante infusión constante. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar solos o en combinación con transportadores, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, bien en dosis únicas o múltiples. Entre los transportadores, vehículos y diluyentes farmacéuticos adecuados se incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes, soluciones acuosas estériles y varios disolventes orgánicos.

Los compuestos o composiciones de la presente invención se pueden administrar a un sujeto que necesite el tratamiento mediante varias vías de administración convencionales, incluidas las vías oral y parenteral (p. ej., intravenosa, subcutánea o intramedular). Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía intranasal, como un supositorio o usando una formulación "ultrarrápida", es decir permitiendo que la medicación se disuelva en la boca sin necesidad de usar agua.

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

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

Agentes hipolipemiantes adecuados que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los descritos en la página 30, línea 20 a página 31, línea 30, del documento WO 2011005611. Los agentes hipolipemiantes incluyen secuestrantes de ácido biliar, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la HMG-CoA sintasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la acil coenzima A-colesterol acil transferasa (ACAT), inhibidores de CETP, inhibidores de la escualeno sintetasa, agonistas de PPAR α , moduladores del receptor FXR, moduladores del receptor LXR, inhibidores de la síntesis de lipoproteínas, inhibidores del sistema renina-angiotensina, agonistas parciales de PPAR δ , inhibidores de la reabsorción de ácido biliar, agonistas de PPAR γ , inhibidores de la síntesis de triglicéridos, inhibidores del transporte microsomal de triglicéridos, moduladores

de la transcripción, inhibidores de la escualeno epoxidasa, inductores del receptor de lipoproteínas de baja densidad, inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores de 5-LO o FLAP, cromógeno unido a niacina y otros agentes que afectan a la composición de lípidos.

5 Agentes antihipertensores adecuados que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los descritos en la página 31, línea 31, a página 32, línea 18, del documento WO 2011005611. Los agentes antihipertensores incluyen diuréticos, bloqueantes beta-adrenérgicos, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), inhibidores de la endopeptidasa neutra, antagonistas de endotelina, vasodilatadores, antagonistas del receptor de angiotensina II, bloqueantes α/β adrenérgicos, alfa-1 bloqueantes, agonistas alfa-2, inhibidores de aldosterona, inhibidores del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de renina y agentes de unión a angiotensina-2.

10 Agentes antidiabéticos adecuados incluyen un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) tal como los descritos en los documentos WO2009144554, WO2003072197, WO2009144555 y WO2008065508, un inhibidor de la diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT-1), tal como los descritos en el documento WO09016462 o WO2010086820, AZD7687 o LCQ908, inhibidor de la diacilglicerol O-aciltransferasa 2 (DGAT-2), inhibidores de la monoacilglicerol-O-aciltransferasa, un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE)-10, un activador de la AMPK, una sulfonilurea (p. ej., acetohexamida, clorpropamida, diabinesa, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida y tolbutamida), una meglitinida, un inhibidor de la α -amilasa (p. ej., tendamistat, trestatina y AL-3688), un inhibidor de la α -glucosidasa hidrolasa (p. ej., acarbosa), un inhibidor de la α -glucosidasa (p. ej., adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q y salbostatina), un agonista de PPAR γ (p. ej., balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona), un agonista de PPAR α/γ (p. ej. CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), una biguanida (p. ej., metformina), un modulador del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) tal como un agonista (p. ej., exendina-3 y exendina-4), liraglutida, albiglutida, exenatida (Byetta®), albiglutida, taspoglutida, lixisenatida, dulaglutida, semaglutida, NN-9924, TTP-054, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) (p. ej., trodusquemina, extracto de hirtiosal y compuestos divulgados por Zhang, S., y col., Drug Discovery Today, 12(9/10),373-381 (2007)), inhibidor de SIRT-1 (p.ej., resveratrol, GSK2245840 o GSK184072), un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (p.ej., los del documento W02005116014, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina), un secretagogo de insulina, un inhibidor de la oxidación de ácidos grasos, un antagonista de A2, un inhibidor de la c-jun amino-terminal quinasa (JNK), activadores de la glucoquinasa (GKa) tales como los descritos en los documentos W02010103437, W02010103438, W02010013161, W02007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 o GKM-001, insulina, un mimético de la insulina, un inhibidor de la glicógeno fosforilasa (p.ej. GSK1362885), un agonista del receptor de VPAC2, inhibidores de SGLT2, tal como los descritos en E.C. Chao y col. *Nature Reviews Drug Discovery* 9, 551-559 (Julio de 2010) incluyendo dapagliflozina, canagliflozina, BI-10733, tofogliflozina (CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 y LX4211, así como los del documento W02010023594, un modulador del receptor del glucagón tal como los descritos en Demong, D.E. y col. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2008, 43, 119-137, moduladores de GPR119, particularmente agonistas, tales como los descritos en los documentos WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. y col. en *Medicinal Chemistry* 2009,44, 149-170 (p. ej., MBX-2982, GSK1292263, APD597 y PSN821), derivados o análogos de FGF21 tales como los descritos en Kharitonov, A. y col., y col., *Current Opinion in Investigational Drugs* 2009, 10(4)359-364, moduladores del receptor de TGR5 (también denominado GPBAR1), particularmente agonistas, tales como los descritos en Zhong, M., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10(4), 386-396 and INT777, agonistas de GPR40, tales como los descritos en Medina, J.C., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008,43, 75-85, incluyendo, entre otros, moduladores de TAK-875, GPR120, particularmente agonistas, activadores del receptor de ácido nicotínico de alta afinidad (HM74A) e inhibidores de SGLT1 tales como GSK1614235. Se puede encontrar una lista adicional representativa de agentes antidiabéticos que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención en, por ejemplo, la página 28, línea 35 a página 30, línea 19, del documento WO2011005611. Agentes antidiabéticos preferidos son metformina e inhibidores de DPP-IV (p. ej., sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina). Otros agentes antidiabéticos podrían incluir inhibidores o moduladores de las enzimas carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de la fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de la aldosa reductasa, inhibidores del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2 y/o inhibidores de CCR5, inhibidores de la isoformas de PKC (p. ej., PKC α , PKC β , PKC γ), inhibidores de la ácido graso sintetasa, inhibidores de la serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína 4 de unión a retinol, receptor de glucocorticoides, receptores de somatostatina (p.ej. SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5), inhibidores o moduladores de PDHK2 o PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de la familia de la IL1 incluyendo la IL1-beta, moduladores de RXR alpha. Además, los agentes antidiabéticos adecuados incluyen mecanismos indicados por Carpino, P.A., Goodwin, B. *Expert Opin. Ther. Pat.*, 2010,20(12),1627-51.

60 Agentes antiobesidad adecuados (algunos de los cuales pueden también actuar como agentes antidiabéticos) incluyen inhibidores de la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-1 (11 β -HSD de tipo 1), inhibidor de la esteroil-CoA-desaturasa-1 (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoamina (tales como sibutamina), agentes simpaticomiméticos, agonistas β_3 adrenérgicos, agonistas de dopamina (tales como bromocriptina), análogos de la hormona estimulante de melanocitos, agonistas de 5HT2c, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas de

leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tal como tetrahidrolipstatina, es decir orlistat), agentes anorécticos (tal como un agonista de bombesina), antagonistas del neuropéptido Y (p. ej., antagonistas de NPY Y5 tal como velneperit), PYY₃₋₃₆ (incluyendo análogos del mismo), modulador de BRS3, antagonistas mixtos de los subtipos del receptor de opioides, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, 5 agonistas o antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de orexina, agonistas del péptido 1 similar al glucagón, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible en Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibidores de la proteína relacionada con agouti humano (AGRP), antagonistas o agonistas inversos de la histamina 3, agonistas de la neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (p. 10 ej., inhibidores de MTP selectivos del intestino, tal como dirilotapida, JTT130, Usistapide, SLx4090), antagonista de opioides, moduladores del receptor mu de opioides, incluyendo, entre otros, inhibidores de GSK1521498, MetAp2, incluyendo, entre otros, ZGN-433, agentes con actividad moduladora mixta en 2 o más de los receptores de glucagón, GIP y GLP1, tales como MAR-701 o ZP2929, inhibidores del transportador de norepinefrina, antagonistas/agonistas inversos del receptor 1 de cannabinoides, agonistas/antagonistas de grelina, oxintomodulina y análogos, inhibidores de la captación de monoamina, tales como, entre otros, tesofensiba, un antagonista de orexina, agentes de combinación (tales como bupropion más zonisamida, pramlintida más metreleptina, bupropion 15 más naltrexona, fentermina más topiramato), y similares.

Agentes antiobesidad preferidos para usar en los aspectos de combinación de la presente invención incluyen inhibidores de MTP selectivos del intestino (p. ej., dirilotapida, mitratapida e implitapida, R56918 (N° CAS 403987) y 20 N° CAS 913541-47-6), agonistas de CCKa (p.ej., N-bencil-2-[4-(1 H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida descrito en la publicación PCT N° WO 2005/116034 o la publicación de EE.UU. n° 2005-0267100 A1), agonistas de 5HT_{2c} (p.ej., lorcaserina), agonista de MCR4 (p.ej., compuestos descritos en el documento US 6.818.658), inhibidor de la lipasa (p.ej., Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (como se usa en la presente memoria descriptiva "PYY₃₋₃₆" incluye análogos, tales como PYY₃₋₃₆ pegilado, por ejemplo los descritos en la publicación de EE.UU. 2006/0178501), antagonistas de opioides (p.ej., naltrexona), oleoil-estrone (N° 25 CAS 180003-17-2), obinipitida (TM30338), pramlintida (Symlin®), tesofensina (NS2330), leptina, bromocriptina, orlistat, AOD-9604 (N° CAS 221231-10-3) y sibutramina. Preferentemente, los compuestos de la presente invención y las terapias de combinación se administran junto con ejercicio y una dieta sensible.

Las formas de realización de la presente invención se ilustran mediante los ejemplos siguientes. No obstante, debe 30 entenderse que las formas de realización de la invención no deben interpretarse de un modo limitante ni están limitadas a los detalles específicos de estos Ejemplos, ya que se conocerán otras variaciones de las mismas o serán evidentes a la luz de la presente divulgación, para un experto en la técnica.

A menos que se especifique lo contrario, los materiales de partida normalmente están disponibles de fuentes 35 comerciales tales como Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, England), Tyger Scientific (Princeton, NJ), and AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres, Inglaterra). Se han empleado ciertas abreviaturas y acrónimos comunes, que pueden incluir: AcOH (ácido acético), AIBN (azoisobutilnitrilo), CDMT (2-cloro-4,6-dimetiloxi-1,3,5-triazina), DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DCM (diclorometano), DMAP (4-dimetilaminopiridina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), Et₂O (éter dietílico), EtOAc (acetato de etilo), EtOH (etanol), IPA (alcohol isopropílico), HBTU (O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato), KHMDS (hexametildisilazano potásico), MeOH (metanol), MTBE (*tert*-butilmetiléter), NaBH(OAc)₃ (triacetoxiborohidruro sódico), NaHMDS (hexametildisilazano sódico), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirolidino- 40 fosfonio), TFA (ácido trifluoroacético) y THF (tetrahidrofurano).

Procedimientos experimentales generales

Se registraron los espectros de RMN en una Varian Unity™ 400 (disponible en Varian Inc., Palo Alto, CA) a 45 temperatura ambiente a 400 y 500 MHz 1H, respectivamente. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (δ) respecto al disolvente residual como referencia interna. Las formas de los picos se indican del siguiente modo: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; m, multiplete; s a, singlete ancho; s m a, singlete muy ancho; m a, multiplete ancho. En algunos casos sólo se dan los picos de RMN de ¹H representativos.

Los espectros de masas se registraron mediante análisis de flujo directo usando modos de barrido de ionización 50 química a presión atmosférica positiva y negativa (APCl). Para llevar a cabo los experimentos se usó un espectrómetro de masas Waters APCl/MS modelo ZMD equipado con un sistema de manipulación de líquidos Gilson 215.

El análisis de espectrometría de masas también se obtuvo mediante el procedimiento del gradiente de RP-HPLC 55 para separación cromatográfica. La identificación del peso molecular se registró mediante modos de barrido de ionización por electropulverización positiva y negativa (ESI). Para llevar a cabo los experimentos se usó un espectrómetro de masas Waters/Micromass ESI/MS modelo ZMD o LCZ (Waters Corp., Milford, MA) equipado con un sistema de manipulación de líquidos Gilson 215 (Gilson, Inc., Middleton, WI) y HP 1100 DAD (Hewlett Packard).

Cuando se describe la intensidad de los iones que contienen cloro o bromo, se observó la proporción de intensidad prevista (aproximadamente 3;1 para los iones que contienen ³⁵Cl/³⁷Cl y 1:1 para los iones que contienen ⁷⁹Br/⁸¹Br) y

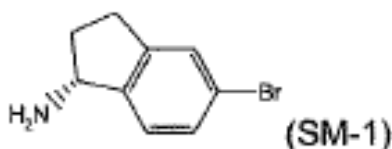
sólo se da el ion de masa menor. Se determinaron las rotaciones ópticas en un polarímetro PerkinElmer™ 241 (disponible en PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) usando la línea D de sodio (longitud de onda= 589 nm) a la temperatura indicada y se registran del siguiente modo $[\alpha]_D^{temp}$, concentración (c= g/100 ml) y disolvente.

5 La cromatografía en columna se puede realizar con gel de sílice Baker™ (40 μ m, J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) o gel de sílice 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) en columnas de cristal, en columnas Biotage™ (Biotage, Inc., Charlottesville, EE.UU.) o usando un Isco Combiflash Separation System (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE) a presión de nitrógeno baja. Se realizaron purificaciones seleccionadas usando cromatografía de líquidos de preparación Shimadzu. Las separaciones quirales se pueden realizar usando una columna Chiralpak AD, (S,S)-Whelk-O 1 o Chiralcel OD. Las referencias al "enantiómero 1" o al "enantiómero 2" simplemente se refieren al orden en el que los compuestos eluyen de la columna y no implican una esteoquímica absoluta relativa. Celite® es una marca registrada para una forma de tierra de diatomeas disponible en JT Baker, Phillipsburg, NJ.

Preparación de materiales de partida e intermedios

Preparación de (1R)-5-Bromoindan-1-amina (SM-1):

15

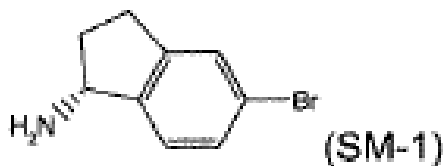


20 Un matraz de fondo redondo de 5 bocas y 22 l se cargó con 5-bromo-1-indanona (1,0 kg, 4,72 mol), THF anhidro (8 l) y (R)-metil-CBS-oxazaborolidina (730 ml, 0,73 mol) y se enfrió hasta -10°C en N₂. Gota a gota se añadió borano-metilsulfuro (10,0M, 650 ml, 6,5 mol) durante 1 hora manteniendo la temperatura por debajo de -5°C. La mezcla se agitó a -10°C a 0°C durante 3 horas y se inactivó con agua (4 l) a una velocidad tal que se mantenga la temperatura de reacción por debajo de 5 °C. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 3 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 l), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, para dar un sólido amarillo. El producto en bruto se pasó a través de una columna corta en gel de sílice (gel de sílice de 3 l empaquetada con 1% de Et₃N en hexanos) y se eluyó con EtOAc/hexanos (1/3). El filtrado se concentró y el residuo se suspendió con 10% de EtOAc en hexanos, se filtró y se secó, para dar 585 g de un sólido blancuzco en forma de (S)-5-bromo-indan-1-ol. Los licores madre se reconcentraron, se suspendieron con 10% de EtOAc en hexanos y se filtraron para dar otros 200 g de sólido amarillo en forma de (S)-5-bromo-indan-1-ol. Los lotes combinados (785 g, 78%) se pasaron a la etapa siguiente sin purificación adicional.

30 Una solución de (S)-5-bromo-indan-1-ol (288 g, 1,35 mol) en tolueno (2 l) se enfrió en un baño de hielo en N₂ y se trató con azuda difenilfosfórica (DPPA, 400 ml, 1,85 mol) en una porción, seguido por una solución de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (300 ml, 2,01 mol) en tolueno (600 ml). La temperatura de reacción se mantuvo entre 3 y 10°C durante la adición de 3 horas y la mezcla se calentó hasta 15°C durante 3 horas (la TLC indicó ausencia de material de partida). La mezcla se diluyó con EtOAc (1 l) y se lavó con agua (3 x 2 l). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 516 g de un aceite oscuro. El producto en bruto se purificó mediante columna en gel de sílice (empaquetada con 1% de Et₃N en hexanos, eluyente hexano) para dar (R)-1-azido-5-bromo-indano (291 g, 90%) en forma de un aceite que se usó directamente en la etapa siguiente.

40 Una solución de (R)-1-azido-5-bromo-indano (154 g, 0,645 mol) se disolvió en metanol (2,4 l) y se añadió SnCl₂·2H₂O (265 g, 1,18 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche (la TLC indicó ausencia de material de partida) y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se trató con NaOH 2N acuoso (2,5 l) y EtOAc (1,5 l). La mezcla se agitó durante 1 hora y se filtró a través de Celite® con la ayuda de EtOAc (3 x 250 ml). Se separó la solución orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 2 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1N (2 x 2 l), seguido por agua (2 l). El pH de las capas acuosas combinadas se ajustó a 11 con una solución de NaOH saturada fría y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 2 l). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar (87,5 g, 64,0%) (1R)-5-bromoindan-1-amina en forma de un aceite amarillo oscuro que solidificó tras refrigeración. EM (ES+) 213.9 (M + H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,70-1,75 (m, 1 H), 2,40-2,45 (m, 1 H), 2,77-2,82 (m, 1 H), 2,93-2,97 (m, 1 H), 4,28-4,33 (m, 1 H), 7,18-7,23 (m, 1 H), 7,36-7,41 (m, 2 H).

Preparación alternativa del material de partida (1R)-5-Bromoindan-1-amina (SM-1):

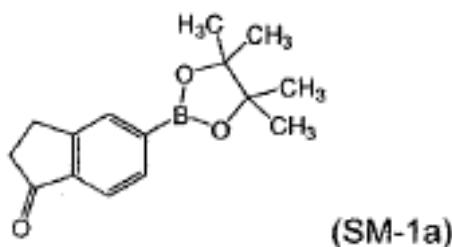


Un matraz de fondo redondo se cargó con 5-bromo-1-indanona (50,0 g, 0,24 mol), THF anhidro (500 ml) y (*R*)-metil-CBS-oxazaborolidina (10,0 g, 0,04 mol) y la solución se calentó hasta 35°C en N₂. Gota a gota se añadió metilsulfuro de borano (10,0M, 650 ml, 6,5 mol) durante 1,5 horas. La mezcla se agitó a 35°C durante 1 hora. Una vez consumido el material de partida (análisis TLC), la reacción se enfrió hasta 0°C y se inactivó con agua (200 ml) a una velocidad tal que se mantiene la temperatura de reacción por debajo de 5°C. La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, para dar un sólido amarillo. Los sólidos se disolvieron en CHCl₃ caliente (150 ml) y hexano (300 ml) y después de enfriar hasta la temperatura ambiente los sólidos precipitaron en la solución. Después de enfriar más a 0°C, los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío para dar (*S*)-5-bromo-indan-1-ol (22 g, 44%) en forma de un sólido amarillo claro. Este material se pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una solución de (*S*)-5-bromo-indan-1-ol (15,0 g, 70,4 mmol) en tolueno (150 ml) se enfrió en un baño de hielo en N₂ y se trató con azida difenilfosfórica (DPPA, 22,0 g, 91,5 mmol) en una porción, seguido por 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (15,0 g, 98,6 mmol). La temperatura de reacción se mantuvo entre 3 y 10°C durante la adición de 3 horas y la mezcla se calentó hasta 15°C durante la siguiente hora (la TLC indicó ausencia de material de partida). La mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite oscuro. El producto en bruto se purificó mediante columna en gel de sílice (empaquetada con 1% en Et₃N en hexanos, eluyente hexano) para dar (*R*)-1-azido-5-bromo-indano (14 g, 83%) en forma de un aceite que se usó directamente en la etapa siguiente.

Una solución de (*R*)-1-azido-5-bromo-indano (14,0 g, 58,8 mmol) se disolvió en metanol (2,4 ml) y se trató con SnCl₂·2H₂O (23,0 g, 106 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche (la TLC indicó ausencia de material de partida) y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se trató con NaOH 2N acuoso (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1N, seguido por agua (2 l). El pH de las capas acuosas combinadas se ajustó a 11 con una solución de NaOH saturada fría y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar 10,0 g (80%) (1*R*)-5-bromoindan-1-amina en forma de un aceite amarillo oscuro que solidificó tras refrigeración. EM (ES⁺) 213,9 (M + H)⁺, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,70-1,75 (m, 1 H), 2,40-2,45 (m, 1 H), 2,77-2,82 (m, 1 H), 2,93-2,97 (m, 1 H), 4,28-4,33 (m, 1 H), 7,18-7,23 (m, 1 H), 7,36-7,41 (m, 2 H).

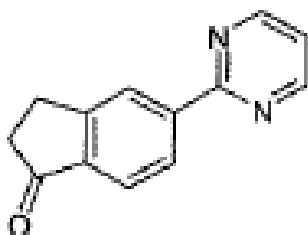
Preparación de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-indan-1-ona (SM-1a):



Un matraz de fondo redondo secado en horno se cargó con 5-bromo-1-indanona (9,75 g, 46,2 mmol), bis(pinacolato)diboro (12,9 g, 50,8 mmol), acetato potásico (13,6 g, 139 mmol) y 150 ml de dioxano anhidro. La mezcla resultante se purgó de oxígeno con una corriente de gas nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió más Pd(dppf)Cl₂ (1,89 g, 5 mol%) y la purga de nitrógeno continuó durante 15 minutos adicionales. La reacción se calentó en atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 4 horas (temperatura del baño de aceite de silicona de 95°C). El análisis CLEM de la mezcla de reacción mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (200 ml). Se formó una mezcla oscura, casi negra. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite® con un lavado de acetato de etilo. La mezcla se transfirió hasta un embudo de separación. Se separó la fase orgánica y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se decoloraron con carbono mientras estaban calientes. La filtración y la eliminación del disolvente dieron 14,5 g de un sólido pegajoso marrón. Este sólido se trituró con una mezcla de éter dietílico/heptanos. El polvo marrón claro se filtró y se secó a alto vacío (4,35 g). El filtrado se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en

silíce en un sistema de purificación Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE) (heptanos/acetato de etilo) para dar otros 6,6 g de producto (SM-1a) en forma de un sólido marrón/naranja (11,0 g, 91%). EM (ES+) 259.3 (M + H)⁺ RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,36 (s, 12H), 2,69 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 7,75-7,78 (m, 2H), 7,93 (s, 1H).

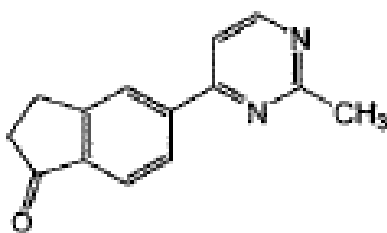
5 Preparación del material de partida 5-pirimidin-2-ilindan-1-ona (SM-1b):



(SM-1b)

10 A un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indan-1-ona (SM-1a, 12,9 g, 35,0 mmol), 2-cloropirimidina (4,00 g, 35,0 mmol) y 400 ml de dimetoxietano. Se introdujeron burbujas de gas nitrógeno seco en la solución durante 10 minutos.
 15 Se añadió carbonato sódico acuoso (2M en agua, 140 mmol), seguido por catalizador de Pd(dppg)Cl₂ (100 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos adicionales. La reacción se calentó hasta 95°C (temperatura del baño de aceite de silicio) durante 2 horas. A la reacción se añadieron un segundo alícuota de 2-cloropirimidina (1 g, 8,73 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (100 mg, 0,12 mmol) y el calentamiento continuó durante otras 2
 20 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente durante la noche y se añadieron 200 ml de agua. La mezcla se filtró a través de una lámina de CELITE® y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se evaporaron para dar 13,2 g de un sólido marrón anaranjado. Este material se trituró con hexano para dar 6,72 g de un sólido marrón claro (SM-1b). El filtrado se concentró hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía en silíce (acetato de etilo/heptanos) en un sistema de purificación Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE)
 25 para dar otros 600 mg de producto (7,32 g, 98%) EM (ES+) 211.2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) 2,77 (t, 2 H), 3,24 (t, 2 H), 7,28 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,87 (d, 2 H).

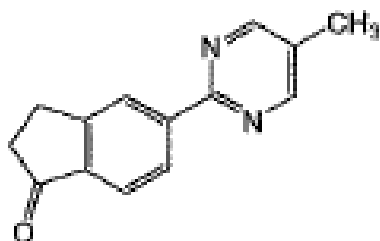
Preparación de 5-(2-metil-pirimidin-4-il)indan-1-ona (SM-1c)



(SM-1c)

30 A un matraz de fondo redondo de 50 ml que contiene 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indan-1-ona (SM-1a, 600 mg, 2,32 mmol) se añadió 2-metil-6-cloropirimidina (298 mg, 2,32 mmol) y carbonato sódico (984 mg, 9,28 mmol). La mezcla se disolvió en 20 ml de 1,4-dioxano y 2,2 ml de agua. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (53,2 mg, 0,046 mmol) y la solución se desgasificó durante 15 minutos adicionales. La reacción se calentó a reflujo durante 16 horas y se concentró hasta sequedad. El residuo
 35 se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera. La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, para dar 550 mg de un sólido naranja. El material se suspendió en una cantidad mínima de acetato de etilo y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, para dar un sólido amarillo claro (SM-1c, 253 mg, 49%). EM(ES) 225,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,74-2,78 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,23 (t, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,018,04 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,72 (d, 1H).

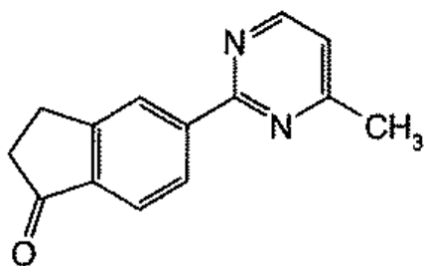
Preparación de 5-(5-metil-pirimidin-2-il)-indan-1-ona (SM-1d):



(SM-1d)

5 A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indan-1-ona (SM-1a, 1,50 g, 5,81 mmol), 2-cloro-5-metilpirimidina (747 mg, 5,81 mmol), carbonato sódico (2,47 g, 23,3 mmol), 27 ml de dioxano y 3 ml de agua. La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (356 mg, 0,31 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos adicionales. La reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto final se purificó mediante cromatografía en sílice en un sistema de purificación Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE) eluyendo con 20-35% de acetato de etilo en heptanos para proporcionar un sólido blanco (SM-1d, 1,2 g, 86%). EM(ES⁺) 225,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,38 (s, 3H), 2,74-2,78 (m, 2H), 3,23 (t, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,68 (s, 2H).

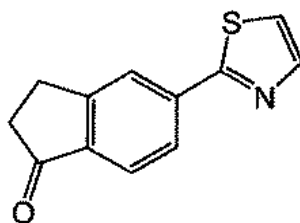
15 Preparación de 5-(4-metil-pirimidin-2-il)-indan-1-ona (SM-1e):



(SM-1e)

20 A un matraz de 25 ml que contiene 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indan-1-ona (SM-1a, 50,0 mg, 0,19 mmol) se añadió 2-bromo-4-metil-pirimidina (33,6 mg, 0,16 mmol) y carbonato sódico (23 mg, 0,76 mmol). La mezcla se disolvió en 2 ml de DME y 0,5 ml de agua. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió más Pd(dppf)Cl₂ (2,9 mg, 5 mol%) y la solución se desgasificó durante 15 minutos adicionales. La reacción se calentó hasta reflujo durante 16 horas. La reacción se concentró hasta sequedad y se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera. La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto final se purificó mediante cromatografía en sílice en un sistema de purificación Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE) eluyendo con 0-50% de acetato de etilo en heptanos. El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco (SM-1e, 8,7 mg, 20%). EM(ES⁺) 225,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,61 (s, 3 H), 2,74-2,78 (m, 2 H), 3,20 (t, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H).

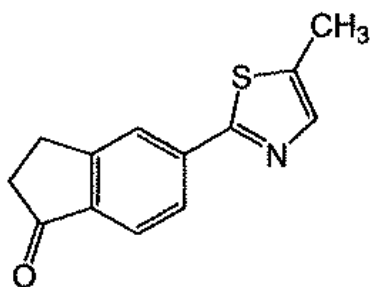
30 Preparación de 5-(1,3-tiazol-2-il)indan-1-ona (SM-1f):



(SM-1f)

5 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indan-1-ona (SM-1a, 350 mg, 0,95 mmol) y 2-bromotiazol (156 mg, 0,95 mmol) se combinaron en DME (10 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió una solución de carbonato sódico acuoso (2M, 0,95 ml) y Pd(dppf)Cl₂ (34 mg, 5%mol). La solución se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y se calentó a reflujo durante 5 horas. La reacción se enfrió y se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo y se separó. La capa acuosa se lavó con 15 ml de acetato de etilo (2x) y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. La filtración y la eliminación del disolvente dio el producto en bruto en forma de una pasta marrón que se purificó mediante cromatografía en sílice en un sistema de purificación Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE) eluyendo con un gradiente de heptanos/acetato de etilo. El producto final se obtuvo en forma de un sólido en copos amarillo claro (SM-1f, 195 mg, 95%). EM (ES+) 216,2, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,72-2,75 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,94-7,97 (m, 1H), 8,10 (s a, 1H)

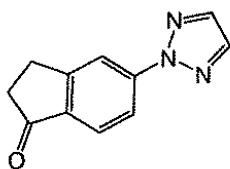
15 Preparación de 5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)indan-1-ona (SM-1g):



(SM-1g)

20 En un matraz de 200 ml una mezcla de 2-cloro-5-metiltiazol (1,00, 7,48 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indan-1-ona (SM-1a, 1,93 g, 7,48 mmol) y carbonato sódico (3,18 g, 30 mmol) se disolvió en 68 ml de dioxano y 6,8 ml de agua. La solución se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (174 mg, 0,15 mmol) y la solución se desgasificó durante 15 minutos adicionales. La reacción se calentó hasta reflujo durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La evaporación dio el producto en bruto en forma de sólido naranja (1,96 g). El material se suspendió en una cantidad mínima de acetato de etilo y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (609 mg, 35%). EM (ES+) 230,2 (M+H⁺). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,53 (s, 3H), 2,71-2,75 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 7,56-7,57 (m, 1H), 7,76-7,79 (m, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 8,02 (s a, 1H).

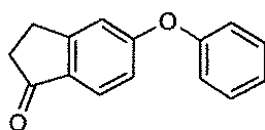
30 Preparación de 5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)indan-1-ona (SM-1h):



(SM-1h)

A una solución de 5-bromo-1-indanona (5,0 g, 24 mmol) y 1H-triazol (4,90 g, 71,1 mmol) en 20 ml de DMF se añadió Fe(acac)₃ (838 mg, 2,37 mmol), óxido de cobre (II) (188 mg, 2,36 mmol) y carbonato potásico (3,27 g, 23,7 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 90°C durante 6,5 horas y a 80°C durante 15 horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y acetato de etilo. La mezcla bifásica se pasó a través de una lámina fina de Celite®, que se lavó abundantemente con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. La filtración y la eliminación del disolvente dio el producto en bruto en forma de una pasta marrón que se purificó mediante cromatografía en sílice usando una columna ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE) eluyendo con un gradiente de heptanos/acetato de etilo de 0-40% para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo claro (2,60 g, 55%).
EM (ES+) 200.1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,85 (t, 2H), 3,24 (t, 2H), 7,83-7,90 (m, 3H), 8,15 (d, 1H), 8,21 (s, 1H),

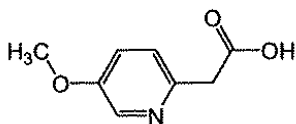
Preparación de 5-fenoxi-indan-1-ona (SM-1i):



(SM-1i)

En un matraz de fondo redondo secado en horno se combinaron 5-hidroxi-1-indanona (112 mg, 0,76 mmol), ácido fenilborónico (170 mg, 1,51 mmol) y acetato de cobre (II) anhidro (195 mg, 1,13 mmol) en 2,5 ml de diclorometano. Se añadió piridina anhidra (0,11 ml, 1,5 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta sequedad y se purificó con cromatografía en columna ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE) (gradiente de heptanos/acetato de etilo de 0-40%) para dar el producto deseado (SM-1i), 170 mg, 97% en forma de un aceite transparente que solidificó con el reposo. EM (ES+) 225.3 (M+H)⁺ RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,48 - 2,70 (m, 2 H), 2,87 -3,08 (m, 2 H), 6,78 -7,01 (m, 2 H), 7,03 -7,11 (m, 2 H), 7,157,30 (m, 1 H), 7,32 -7,53 (m, 2 H), 7,70 (d, 1 H).

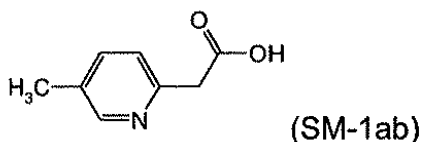
Preparación de ácido (5-metoxipiridin-2-il)acético (SM-1aa):



(SM-1aa)

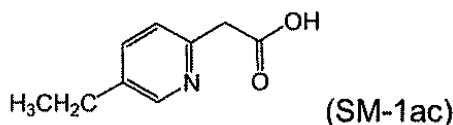
Una solución de *tert*-butilcianoacetato (3,75 ml, 26,2 mmol) en 20 ml de dioxano anhidro se purgó con nitrógeno. A la solución se añadieron 21,5 ml de *tert*-butóxido de potasio (21,5 mmol, 1M en THFA). Después de agitar durante 5 minutos se añadió 2-bromo-5-metoxipiridina (2 g, 10,7 mmol) disuelta en 4 ml de dioxano, seguido por dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno de paladio-CH₂Cl₂ (complejo a 1:1) (239 mg, 0,29 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante la noche, tras lo cual se añadió un segundo alícuota del catalizador (120 mg, 0,15 mmol). Después de calentar durante 3 horas adicionales, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió ácido acético 2N (80 ml). La mezcla se filtró, lavando con agua (2x) y el producto en bruto obtenido se secó en una corriente de aire (1,22 g). El filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron hasta obtener un aceite negro que se combinó con los sólidos anteriores para dar 3,46 g del material en bruto. Este material se usó directamente en la etapa siguiente.

El ciano(5-metoxipiridin-2-il)acetato de *tert*-butilo (3,46 g) se suspendió en una mezcla de 45 ml de agua y 45 ml de HCl concentrado. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 hora y a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió y el agua se eliminó a vacío. El residuo sólido oleoso se redisolvió en una cantidad mínima de agua (~50-70 ml) y se añadió NaOH 2N para ajustar el pH hasta aproximadamente 14. La solución se lavó con éter dietílico y se reacidificó hasta un pH de 4 con HCl 2N y se concentró hasta sequedad, para dar un sólido blanco. Este sólido se trituroó en THF caliente (3x) y los sobrenadantes combinados se enfriaron en un baño de hielo para iniciar la cristalización. Tras 20 minutos, el sólido se recogió mediante filtración lavando con heptanos, para dar ácido (5-metoxipiridin-2-il)acético (1,25 g). Una segunda cosecha de producto precipitó en el filtrado (0,39 g). El filtrado se concentró y el material se trituroó con acetato de etilo caliente y heptanos para proporcionar una tercera cosecha de producto en forma de un sólido marrón (0,11 g de pureza menor). El rendimiento total del SM-1aa fue 1,75 g (98%). EM (ES+) 168,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 3,66 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,337,36 (m, 1H), 8,18 (d, 1H).

Preparación de ácido (5-metilpiridin-2-il)acético (SM-1ab):

5 Se preparó ácido (5-metilpiridin-2-il)acético usando procedimientos análogos a los usados para la preparación de ácido (5-metoxipiridin-2-il)acético (SM-1ab) sustituyendo 2-bromo-5-metilpiridina por 2-bromo-5-metoxipiridina. *Nota: El compuesto del título es propenso a la descarboxilación mediada por bases y deberá almacenarse en el refrigerador. Se deben tomar precauciones cuando se manipule el material. EM (ES+) 152,1 (M+H)⁺.RMN de ¹H DMSO-d₆ δ 2,21-2,30 (m, 3 H), 3,67 (s, 2 H), 7,22 (d, 1 H), 7,52 -7,67 (m, 1 H), 8,29 (s, 1 H).

10

Preparación de ácido (5-etilpiridin-2-il)acético (SM-1ac):

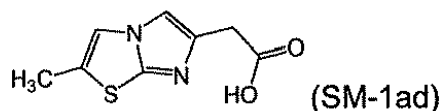
15 Una solución de cianoacetato de *tert*-butilo (11,6 ml, 81,2 mmol) en 110 ml de dioxano anhidro se purgó con nitrógeno. A la solución se añadieron 164 ml de *tert*-butóxido de potasio (164 mmol, 1M en THF). Después de agitar durante 5 minutos se añadió 2,5-dibromopiridina (19,4 g, 82,9 mmol), seguido por Pd(dppf)₂ (1,86 g, 2,27 mmol). La mezcla naranja se calentó a 70°C y se convirtió en muy espesa. Después de 20 minutos, se retiró el baño de calentamiento y la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se introdujo en un baño de enfriamiento y se añadieron 380 ml de AcOH 2N. La mezcla se agitó durante 10 minutos y los sólidos se eliminaron mediante filtración. La torta residual de filtro naranja se lavó varias veces con agua, seguida por heptanos. El sólido naranja se disolvió en diclorometano y la solución se lavó con agua y salmuera (Na₂SO₄) y se concentró para dar un sólido naranja oscuro (20,1 g) que se usó directamente en el siguiente procedimiento.

25 El éster de *tert*-butilo de ácido (5-bromo-piridin-2-il)-ciano acético en bruto (20,1 g) se disolvió en THF anhidro (300 ml) y la solución rojo oscuro se enfrió en un baño de hielo-agua. Después de purgar en una corriente de nitrógeno, lentamente se añadió dietilzinc (88,0 ml, 88,0 mmol, 1M en hexano) durante 50 minutos. La temperatura interna se mantuvo por debajo de 4°C. Se añadió el catalizador dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno de paladio-CH₂Cl₂ (complejo 1:1) (1,61 g, 1,97 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 35 minutos. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloruro amónico acuoso saturado. La mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió EtOAc. La mezcla se filtró a través de Celite® con la ayuda de EtOAc. Las capas del filtrado se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución orgánica se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó con cromatografía en columna ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln (gradiente de EtOAc/heptanos) para dar éster *tert*-butílico de ácido ciano-(5-etil-piridin-2-il)acético en forma de un sólido amarillo oscuro (7,31 g). Este material se usó directamente en la etapa siguiente.

35 El éster *tert*-butílico de ácido ciano-(5-etil-piridin-2-il)acético (7,3 g) se mezcló con 70 ml de agua y 70 ml de HCl 12N y se calentó a 104°C durante 3 horas antes de eliminar los volátiles *al vacío*. Se añadió agua para disolver los sólidos y el pH de la solución se ajustó hasta 9-10 con NaOH 2N. La solución se lavó con 2-metil-THF (2x). La solución acuosa se ajustó a un pH de 4 con HCl 2N y se concentró al vacío para dar un sólido oleoso. El residuo se trituró con cloroformo y heptanos calientes para dar ácido (5-etilpiridin-2-il)acético (SM-1ac) en forma de un sólido color canela (3,88 g, 31%, 3 etapas). EM(ES+) 166,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 1,16 (t, 3 H), 2,57 (c, 2 H), 3,66 (s, 2 H), 7,22 (d, 1 H), 7,56 (dd, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 12,44 (s a, 1 H).

40

Preparación de clorhidrato de ácido (2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acético (SM-1ad):



5 A una solución de etil-3-oxobutanoato (355 g, 2,73 mol) en ácido acético (1000 ml) se añadió una solución de bromo (436 g, 2,73 mol) en ácido acético (750 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y se concentró a presión reducida a 45°C para eliminar el ácido acético. El residuo se repartió entre cloruro de metileno (400 ml) y agua (250 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x 300 ml), agua (300 ml), salmuera (125 ml) y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. La solución se filtró y se concentró para dar etil-4-bromo-3-oxobutanoato de etilo en forma de un aceite amarillo (421 g).

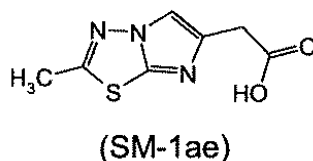
10 A una solución de 2-amino-metil-tiazol (150 g, 1,31 mol) en acetona (1500 ml) se añadió lentamente 4-bromo-3-oxobutanoato de etilo (345 g, 1,65 mmol). La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo entre 22-40°C. La mezcla se convirtió en una pasta espesa y se añadió acetona (300 ml) para facilitar la agitación. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con acetona para proporcionar un sólido blanco. El sólido se lavó con hexanos y se secó en un horno de vacío a 40°C durante 4 horas para dar bromhidrato del éster etílico de ácido 4-(2-amino-5-metil-tiazol)-3-oxobutírico (272 g).

15 Al bromhidrato del éster etílico de ácido 4-(2-amino-5-metil-tiazol)-3-oxobutírico (272 g, 0,84 mol) se añadió etano anhidro (675 ml) y la mezcla espesa se calentó a 90°C durante 2 horas. Durante este tiempo, los sólidos se convierten en solución. La mezcla de reacción se concentró para dar un semisólido marrón que se trituró con etanol para proporcionar un sólido suave blanco que se recogió mediante filtración. Los sólidos se lavaron con Et₂O y se secó al vacío a 40°C durante 4 horas para dar bromhidrato de (2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetato (226 g).

20 El bromhidrato de (2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetato de etilo (226 g, 0,74 mol) se disolvió en agua (350 ml) y la solución se ajustó a un pH de 7 mediante la adición de carbonato potásico (51,0 g, 0,37 mol). La solución acuosa se extrajo con cloruro de metileno (300 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró para dar (2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetato de etilo en forma de un aceite marrón (151,3 g).

25 El (2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetato de etilo (151,3 g, 0,67 mol) se disolvió en HCl acuoso al 10% (435 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró *al vacío* para dar un aceite amarillo. Se añadió etanol (100 ml) y éter dietílico (200 ml) y el precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 144,3 g (93%) del producto final, clorhidrato de ácido (2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acético. EM(ES⁺) 197,1 (M+H)⁺. RMN-¹H (CD₃OD): δ 2,48 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

30 Preparación de ácido 2-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acético (SM-1ae):



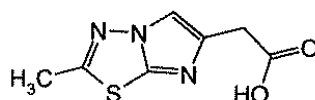
35 A una solución de éster etílico de ácido 3-oxo-butírico (10,0 g, 78 mmol) en 100 ml de cloroformo se añadió, gota a gota, bromo (2,02 ml, 78 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas sin tapar el matraz (la agitación prolongada a temperatura ambiente en un sistema abierto con flujo de oxígeno facilitó la migración de bromo de C-2 a C-4). La mezcla de reacción se repartió entre cloroformo y agua y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La solución orgánica se concentró para proporcionar éster etílico de ácido 4-bromo-3-oxo-butírico (12,5 g, 45%). El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación.

40 Una mezcla de 5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (300 mg, 2,6 mmol), éster etílico de ácido 4-bromo-3-oxo-butírico (908 mg, 2,6 mmol) y 5 ml de MeOH se combinó en un tubo sellado y se calentó hasta 80°C durante 3 horas. La reacción se enfrió y el MeOH se eliminó *a vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano y la solución orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (2x). La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía Combiflash (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) usando 0-100% de EtOAc/heptanos. Se obtuvieron tanto el producto deseado y éster metílico de ácido (2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acético (formado mediante transesterificación con el disolvente MeOH) con una masa total de 333 mg (54%). La mezcla bruta se usó en la siguiente etapa directamente.

45 Al éster etílico/éster metílico de ácido (2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acético (600 mg, 2,84 mmol) en 5

ml de MeOH se añadió NaOH acuoso (3M, 2,8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió una resina de intercambio iónico Amberlyst 15 (húmeda) (Aldrich) hasta que el pH alcanzó el valor de 5. La resina se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró para obtener el compuesto del título (300 mg, 56%) SM-1ae, que no requirió purificación adicional. EM (ES+) 198.1 (M+H)⁺ RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,66 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 12,31 (s a, 1H).

Preparación alternativa de ácido 2-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acético (SM-1ae):

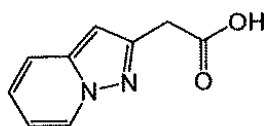


(SM-1ae)

Una mezcla de 5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (10 g, 86,8 mmol), éster etílico de ácido 4-cloro-3-oxo-butírico (42,9 g, 261 mmol) y 50 ml de EtOH se combinó en un tubo sellado y se calentó hasta 90°C durante la noche. La reacción se enfrió y se eliminó el EtOH *al vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano y la solución orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ acuoso saturado (2x). La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía Combiflash (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) usando 0-100% de EtOAc/heptanos para dar 4,1 g de éster etílico de ácido (2-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acético.

Al éster etílico de ácido (2-metil-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acético (4,0 g, 17,76 mmol) en 30 ml de EtOH se añadió NaOH acuoso (1M, 19,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora o hasta que la CLEM mostró consumo completo del material de partida. A la mezcla se añadió una resina de intercambio iónico Amberlyst 15 (húmeda) (Aldrich) hasta que el pH alcanzó el valor de 5. La resina se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró para obtener 1,7 g (50%) del compuesto del título (SM-1ae). Se realizó purificación adicional mediante trituración con agua y éster etílico para obtener un sólido blanco. EM (ES+) 198.1 (M+H)⁺ RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 22,66 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 12,31 (s a, 1H).

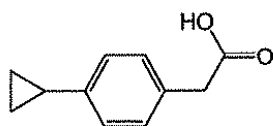
Preparación de ácido pirazolo[1,5-a]piridin-2-ilacético (SM-1af):



(SM-1af)

El compuesto anterior (SM-1af) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Stefan Löber, S.; Hübner, H.; Gmeiner B.; *Biorg. Med. Chem. Lett.* **12**(17), 2377 (2002).

Preparación de ácido (4-ciclopropilfenil)acético (SM-1ag):



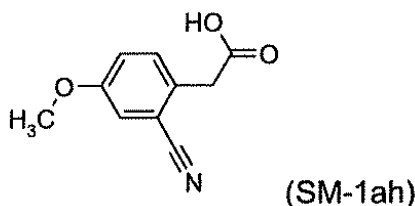
(SM-1ag)

A una solución de (4-yodofenil)acetato de metilo (1,5 g, 5,4 mmol), ácido ciclopropilborónico (607 mg, 7,06 mmol), fosfato potásico (4,04 g, 29,7 mmol) y triciclohexilfosfina (152 mg, 10%mol) en 35 ml de tolueno en nitrógeno se añadió agua (1,25 ml) y acetato de paladio (61 mg, 5 %mol). La mezcla se calentó hasta 100°C durante 10 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente se añadió agua y acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de una lámina de Celite® para eliminar el material insoluble. Se separaron las capas y la capa acuosa se lavó 2 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron salmuera y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. La eliminación del disolvente dio 1,5 g de una pasta amarillo oscuro que se purificó mediante cromatografía en sílice en una columna ISCO (Teledyne Corp., Thousand Oaks, CA) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/heptanos de 0/100 a 30/70 para dar (4-ciclopropilfenil)acetato de metilo en forma de un semisólido amarillo (718

mg, 69%).

5 El (4-ciclopropilfenil)acetato de metilo (710 mg, 3,73 mmol) se disolvió en 5 ml de THF, 5 ml de MeOH y NaOH acuoso 1N (7,46 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 45°C durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente la reacción se concentró *al vacío* y el residuo se diluyó con agua (50 ml). El material acuoso se acidificó con HCl 1N hasta un pH ~ 3. Se formó un precipitado marrón claro que se recogió mediante filtración y se secó en un horno de vacío durante 3 días, para dar ácido (4-ciclopropilfenil)acético (SM1-ag, 395 mg, 60%). EM(ES-) 175,2 (M-H). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,57-0,61 (m, 2H), 0,86-0,91 (m, 2H), 1,81-1,88 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 12,20 (s a, 1H).

10 Preparación de ácido 2-(2-ciano-4-metoxifenil)acético (SM-1ah):



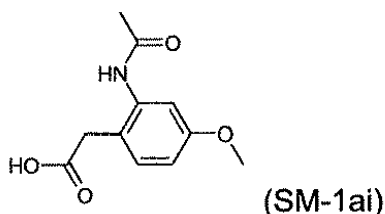
15 A una solución de ácido (2-bromo-4-metoxi-fenil)acético (1,07 g, 4,37 mmol) en 25 ml de MeOH se añadieron dos gotas de H₂SO₄ concentrado y la reacción se calentó hasta reflujo. Después de 18 horas se eliminó el disolvente *al vacío*, para dar 920 mg de éster metílico de ácido (2-bromo-4-metoxi-fenil)-acético. Este material se usó directamente sin más purificación en la etapa siguiente.

20 A un vial para microondas se añadió éster metílico de ácido (2-bromo-4-metoxi-fenil)acético (200 mg, 0,77 mmol), cianuro de cobre (I) (138 mg, 1,54 mmol), una barra de agitación y 1 ml de N-metilpirrolidiona. El vial se tapó y se calentó a 170°C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La solución oscura resultante se purificó directamente en una columna ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) de 12 g usando un gradiente de 0-20% de MeOH en diclorometano. El producto deseado eluyó en 100% de diclorometano, para dar 120 mg (76%) de éster metílico de ácido (2-ciano-4-metoxi-fenil)-acético en forma de un aceite naranja.

25 El éster metílico de ácido (2-ciano-4-metoxi-fenil)acético (120 mg, 0,585 mmol) se disolvió en 10 ml de THF y 2 ml de agua y se añadió LiOH monohidrato (101 mg, 2,34 mmol). La mezcla se calentó hasta a 55°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo se disolvió en 30 ml de agua y se ajustó a un pH ~14 con NaOH acuoso 1N. La capa acuosa se lavó con 50 ml de acetato de etilo. El extracto orgánico se desechó y la fase acuosa se trató con HCl 1N (ac.) hasta un pH ~ 2-3. La solución acuosa se lavó con 75 ml de acetato de etilo y la solución orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, para dar 86 mg (77%) del compuesto del título (SM-1ah) en forma de un sólido amarillo. EM (ES+) 192,2 (M+H)⁺.RMN de ¹H (CDCl₃) 3,81 (s, 3 H), 3,84 (s, 2 H), 7,09 (dd, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 10,22 (s a, 1 H).

30

Preparación de ácido (2-acetilamino-4-metoxifenil)acético (SM-1ai):



35 A una suspensión de 959 mg de NaH (60%, 24,0 mmol) en 10 ml de DMF gota a gota se añadió cianoacetato de etilo (2,56 ml, 24,0 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió CsF (61 mg, 0,4 mmol) y una solución de 4-cloro-3-nitro-anisol (1,5 g, 8,0 mmol) en 2 ml de DMF y la mezcla se agitó durante la noche a 70°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de 5 ml de agua. Se alació HCl 1N acuoso (5 ml) para ajustar el pH a 3-4 y la mezcla se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se secó *al vacío*. El producto bruto se purificó en una columna de sílice Biotage (Biotage Inc.) 50 g, eluyendo con 0-40% de EtOAc en heptano durante 40 minutos

40

para proporcionar 1,83 g (87%) de éster etílico de ácido ciano-(4-metoxi-2-nitro-fenil)acético.

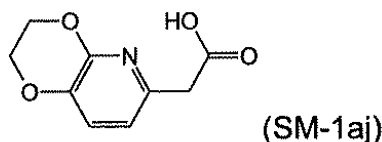
Al éster etílico de ácido ciano-(4-metoxi-2-nitro-fenil)acético (945 mg, 3,58 mmol) se añadieron 30 ml de una solución saturada de carbonato sódico acuoso. La mezcla se agitó durante la noche a 55°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó en una columna de sílice Biotage (Biotage Inc.) 10 g, eluyendo con 0-40% de EtOAc en heptanos para proporcionar 258 mg (37%) de (4-metoxi-2-nitro-fenil)-acetonitrilo.

A una suspensión de (4-metoxi-2-nitro-fenil)-acetonitrilo (258 mg, 1,34 mmol) en 3 ml de agua se añadieron 2 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después de 20 minutos, la mezcla de reacción se trató con hielo, lo que dió como resultado la precipitación de sólidos marrones. Tras la filtración se obtuvieron 149 mg de ácido (4-metoxi-2-nitro-fenil)acético en forma de un sólido marrón. El ácido se disolvió en metanol (2 ml) y se añadió cloruro de tionilo (0,15 ml, 2,05 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre 50 ml y de acetato de etilo y 10 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío* para dar 154 mg (97%) de éster metílico de ácido (4-metoxi-2-nitro-fenil)acético.

A una suspensión de éster metílico de ácido (4-metoxi-2-nitro-fenil)-acético (154 mg, 0,68 mmol) en 3 ml de ácido acético se añadió anhídrido acético (3,0 ml, 30,0 mmol) y cinc (nanopolvo, 220 mg, 3,36 mmol) en porciones durante 5 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se mantuvo durante 30 minutos a 0°C y 1,5 hora a temperatura ambiente. Se añadió polvo de cinc adicional (110 mg, 1,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras la filtración, la mezcla se repartió entre 50 ml y de acetato de etilo y 10 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó en una columna de sílice Biotage (Biotage Inc.) 10 g, se eluyó con 0-40% de EtOAc en heptanos para proporcionar 49 mg (68%) de éster metílico de ácido (2-acetilamino-4-metoxi-2-nitro-fenil)-acético. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,23 (s, 3 H), 3,57 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 6,66 (dd, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H).

A una solución de éster metílico de ácido (2-acetilamino-4-metoxi-fenil)-acético (49 mg, 0,21 mmol) en 1,5 ml de metanol se añadió NaOH acuoso 1N (1,5 ml, 1,5 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y el pH se ajustó a ~ 4 mediante la adición de la resina de intercambio iónico Amberlyst 15. Tras la filtración, el filtrado se concentró, para dar 46 mg (100%) de ácido 2-acetilamino-4-metoxi-fenil)acético, que se usó sin purificación adicional.

Preparación de ácido 2-(2,3-dihidro-[1,4][2,3-b]piridin-6-il)acético (SM-1aj):



A una mezcla de 6-metilpiridin-3-ol (235 g, 2,75 mol) y agua (5,28 l) a 0°C se añadió Na₂CO₃ (440 g, 5,5 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la reacción se añadió una solución de I₂ (760 g, 3,85 mol) y KI (760 g, 5,83 mol) en agua (5,28 l) durante un periodo de 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para dar 2-yodo-6-metilpiridin-3-ol (390 g, 77,0%) en forma de un sólido amarillo, que se usó sin purificación adicional.

A una mezcla agitada de 2-yodo-6-metilpiridin-3-ol (530 g, 2,25 mol), Cs₂CO₃ (876 g, 2,7 mol) y DMF (2,5 l) se añadió 2-bromo-etanol (560 g, 4,51 mol) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 90°C durante la noche. La reacción se enfrió y el disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo se diluyó con agua (2 l) y la solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 350 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 x 150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar 2-(2-yodo-6-metilpiridin-3-iloxi)etanol (630 mg) en forma de un sólido marrón que se usó directamente en la siguiente etapa sin posterior purificación.

A una solución agitada de 2-(2-yodo-6-metilpiridin-3-iloxi)etanol (350 g, 1,25 mol), en DMF anhidro (3,5 l) se añadió NaH (60 g, 1,5 mol), Cu (33,7 g, 0,53 mol) y CuSO₄ (100 g, 0,63 mol) a 0°C. Tras la adición, la mezcla se agitó a 100°C durante la noche. Después de enfriar, el disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se diluyó con agua (1,5 l). La solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 350 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice EtOAc/éter de petróleo, 1:20) para dar 6-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (30,0 g, 16%) en forma de un aceite amarillo.

A una solución a 0°C de 6-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (19 g, 0,12 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (250 ml) se

añadió m-CPBA (32 g, 0,15 mol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice EtOAc/éter de petróleo, 1:1) para dar 5-óxido de 6-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (15,0 g, 72%) en forma de un sólido blanco.

5 Una solución de 5-óxido de 6-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (60 g, 0,36 mol) en Ac₂O (500 ml) se agitó a reflujo durante 5 horas. La reacción se enfrió y el disolvente se eliminó al vacío para dar acetato de (2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)metilo (75 g, 99%) en forma de un aceite oscuro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

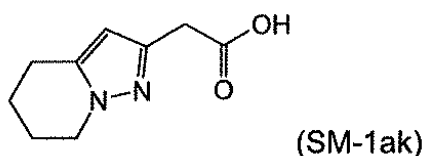
10 A una solución agitada de acetato de (2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)metilo (75,0 g, 0,36 mmol) en MeOH (500 ml) se añadió NaOH acuoso (2M, 350 ml, 0,72 mol), gota a gota a 0°C. Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se diluyó con agua (250 ml). La solución acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar (2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)metanol (48,0 g, 80%) en forma de un sólido gris. El material en bruto se usó en la siguiente etapa directamente.

15 A una solución agitada de (2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-il)metanol (24 g, 0,14 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (500 ml) se añadió MnO₂ activado (25,0 g, 0,28 mol) a 0°C en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y del mismo modo se añadió otro lote de MnO₂ activado (25,0 g, 0,28 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una lámina de Celite® y se concentró el filtrado. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice EtOAc/éter de petróleo, 1:15 a 1:10) para dar 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-carbaldehído (16,0 g, 67%) en forma de un sólido amarillo. EM (ES+) 166,2 (M+H)⁺ RMN de ¹H δ (CDCl₃) 4,40 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 9,65 (s, 1H).

25 A una solución a 0°C de 1,3-ditian-2-ilfosfonato de dietilo (12,0 g, 46,8 mmol, preparado como se ha descrito en Saito, T. y col., *J. Am. Chem. Soc.* **1998** 120 (45) 11633-11644) en THF (300 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (20,0 ml, 49,9 mmol, 2,5M en hexanos). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 minutos y se enfrió hasta -78°C. A la solución de fosfonato se añadió, gota a gota, una solución de 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-carbaldehído (5,15 g, 31,2 mmol) en THF (50 ml). Lentamente, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió NH₄Cl saturado y la solución acuosa se lavó con EtOAc. La solución orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró *al vacío* para proporcionar el ditioacetal ceteno en bruto. A una solución del ceteno en bruto en MeOH (400 ml) se añadió nitrato de plata (17,2, 101 mmol). La reacción se calentó hasta 60°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. La torta del filtro se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró para dar 2-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)acetato de metilo (5,50 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

35 A 2-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-il)acetato de metilo (5,50 g, 25,1 mmol) en metanol (100 ml) se añadió NaOH 1N acuoso (50,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua (200 ml). La solución acuosa se lavó con 2-metil-THF (2 x 200 ml). La capa acuosa se ajustó a un pH ~ 5 y se concentró. Los sólidos resultantes se suspendieron en cloroformo (200 ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo con agitación. La mezcla se calentó a reflujo durante 10 minutos y se filtró mientras estaba caliente. El filtrado resultante se concentró *al vacío* para dar ácido 2-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridina-6-il)acético (SM-1aj, 2,5 g, 57%). EM (ES+) 196,2 RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,23 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,08 (d, 1H).

Preparación de clorhidrato de ácido (4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)acético (SM-1ak):

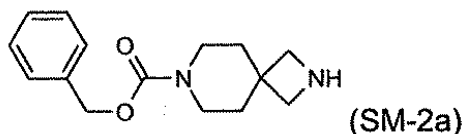


45 El 2-(2-metoxi-2-oxoetil)pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxilato de metilo (42,0 mg, 0,17 mmol), preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Stefan Löber, S.; Hübner, H.; Gmeiner S.; *Biorg. Med. Chem. Lett.* **12**(17), 2377 (2002), se disolvió en MeOH (5 ml) y se hidrogenó en un aparato de hidrogenación H-Cube® con 10% de Pd/C a 40°C durante 1 hora. La solución de metanol se eliminó *al vacío* para dar 2-(2-metoxi-2-oxoetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxilato (39 mg, 91%), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

El 2-(2-metoxi-2-oxoetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-a]piridin-3-carboxilato en bruto (39 mg, 0,16 mmol) se suspendió en HCl concentrado (5 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió y concentró *al vacío* para dar el compuesto del título (30 mg, 88%). El material se usó directamente sin purificación adicional. EM(ES+) 181,2 (M+H)⁺. Tiempo de retención: 1,26 min XBridge C18 4,6x50 mm 5um, 5-100% acetonitrilo:agua (0,1 % de ácido fórmico).

5

Preparación de 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de bencilo (SM-2a):



Los compuestos 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo (21,0 g, 92,8 mmol) y trietilamina (20 ml, 186 mmol) se disolvieron en diclorometano (200 ml). La reacción se enfrió hasta 0°C y, gota a gota, se añadió una solución de 2,5-dioxopirrolidin-1-il-carbonato de bencilo (23,1 g, 92,8 mmol) en diclorometano (25 ml). Se retiró el baño de hielo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La reacción se diluyó con diclorometano (100 ml), se lavó con una solución de ácido cítrico acuoso al 10%, (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). La solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 2-*tert*-butil-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2,7-dicarboxilato de 7-bencilo (33,5 g, 100%) en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación.

10

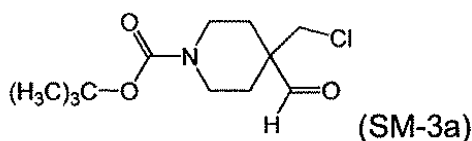
15

El 2-*tert*-butil-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-2,7-dicarboxilato de 7-bencilo (33,4 g, 92,8%) se disolvió en una solución de TFA (50 ml) y diclorometano (200 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró *al vacío* y el residuo se neutralizó con Na₂CO₃ acuoso saturado (100 ml). La solución acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar un aceite amarillo, que tras la co-evaporación con diclorometano proporcionó 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de bencilo (SM-2a) en forma de un sólido blanco. (17,6 g, 73%) EM (ES+) 261,4 (M + H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,67 -1,89 (m, 4 H), 2,86 -3,18 (m, 2 H), 3,40 -3,64 (m, 7 H), 5,12 (s, 2 H), 7,30 -7,39 (m, 5 H).

20

25

Preparación de 4-(clorometil)-4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (SM-3a):



A una solución de diisopropilamina (22,6 ml, 159 mmol) en THF anhidro (140 ml) en un matraz de fondo redondo secado en horno se añadió gota a gota n-BuLi (65,4 ml, 163 mmol, 2,50M en hexanos) a 0°C. La solución se agitó durante 45 minutos y gota a gota se añadió 4-metil-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (20 g, 80 mmol) en THF (60 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Gota a gota se añadió cloroyodometano (17,9 ml, 239 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se inactivó con 250 ml de NaHCO₃ acuoso saturado seguido por extracción con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron (Salmuera, 250 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar un aceite amarillo que se purificó mediante cromatografía en sílice usando un sistema de purificación Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE) para dar 4-metil-4-(clorometil)piperidin-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (12 g, 52%). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 2,10-2,17 (m, 4H), 2,97 (br s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,83 (br s, 2H).

30

35

Una solución de 4-metil-4-(clorometil)piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (11,7 g, 40,2 mmol) en THF anhidro (100 ml) se enfrió hasta 0°C. Lentamente (15-20 minutos) se añadió hidruro de aluminio-litio (1N, en THF, 44,3 ml, 44,3 mmol) y la solución se agitó a 0°C durante 25 minutos. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua (1,8 ml) gota a gota con grandes precauciones. Gota a gota se añadió NaOH 1N acuoso (1,8 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento, los sólidos se filtraron y la torta se lavó con Et₂O (2 x 100 ml). El filtrado se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida

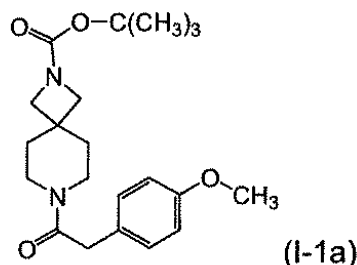
40

45

para dar 4-(clorometil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,96 g, 93,8%) en forma de un sólido. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 1,48-1,55 (m, 4H), 3,36-3,41 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,59 (s a, 2H).

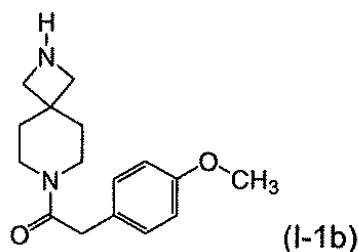
5 A una solución a -78°C de cloruro de oxalilo (5,1 ml, 57 mmol) en diclorometano (100 ml) en un matraz de fondo redondo secado en horno se añadió dimetilsulfóxido (8,2 ml, 114 mmol) en diclorometano (17 ml). La mezcla se agitó durante 2 minutos y durante 10 minutos se añadió 4-(clorometil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (13,7 g, 52 mmol) en diclorometano (50 ml). La solución se agitó durante 15 minutos a -78°C y se añadió trietilamina (36 ml, 260 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos y se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se inactivó con NaHCO_3 (200 ml). La solución acuosa se lavó con Et_2O (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (SM-3a) en forma de un aceite amarillo que se solidificó tras reposo en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente (13,7 g, 99%). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 1,48-1,60 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,69-3,79 (m, 2H), 9,55 (s, 1H).

15 Preparación de 7-[(4-metoxifenil)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (I-1a):

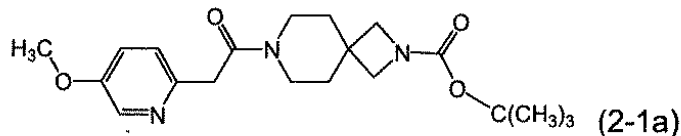


20 A una solución de ácido *p*-metoxifenilacético (1,26 g, 7,61 mmol) y 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (2,00 g, 7,61 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió trietilamina (2,12 ml, 15,2 mmol) y HATU (3,47 g, 9,12 mmol). La reacción se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico saturado y la fase acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre MgSO_4 anhidro. La filtración y la eliminación del disolvente dieron el producto en bruto en forma de una pasta marrón que se purificó mediante cromatografía en sílice en un sistema de purificación Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE), gradiente 100/0 a 50/50 de heptanos/acetato de etilo. El producto final (I-1a) se obtuvo en forma de un aceite transparente que solidificó tras reposo a temperatura ambiente (2,75 g, 96%). EM (ES^+) 375,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,41 (s, 9H), 1,50 (t a, 2H), 1,65 (t a, 2H), 3,32 (t a, 2H), 3,52 (t a, 2H), 3,57-3,64 (m, 6H), 3,77 (s, 3H), 6,83 (d, 2H), 7,12 (d, 2H).

30 Preparación de 7-[(4-metoxifenil)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano clorhidrato (I-1b):



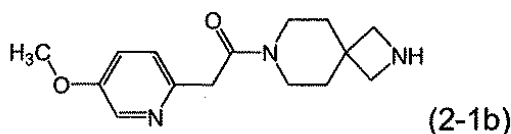
35 A una solución de 7-[(4-metoxifenil)Acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *terc*-butilo (2,75 g, 11,2 mmol) en 15 ml de dioxano anhidro se añadió HCl 4N en dioxano (3,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió metanol (3 ml) para disolver los sólidos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas adicionales. La reacción se concentró hasta sequedad y se secó en alto vacío durante la noche para proporcionar el producto en forma de una espuma de color amarillo claro (2,31 g). EM(ES^+) 275,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. RMN de ^1H (D_3O) δ 1,58 (t, 2H), 1,75 (t, 2H), 3,39 (t, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,72-3,82 (m, 4H), 6,86 (d, 2H), 7,08 (d, 2H).

Preparación de 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (2-1a):

5 En un matraz de fondo redondo secado en horno se suspendió clorhidrato de 2-7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (1,89 g, 7,18 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml). Se añadieron trietilamina (2 ml, 14,4 mmol), seguida por ácido 5-metoxipiridin-2-il)acético (SM-1aa, 1,2 g, 7,18 mmol). Se añadió HATU (3,28 g, 8,62 mmol) y la solución amarillo claro brillante resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se lavó consecutivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado, agua y salmuera, y se secó sobre

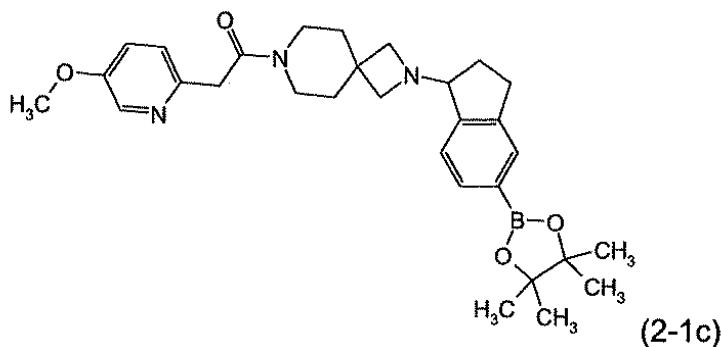
10 MgSO₄ anhidro. La filtración y la eliminación del disolvente dieron el material en bruto en forma de un aceite marrónáceo (4,8 g). El producto final se purificó mediante cromatografía en sílice usando un sistema Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE) para dar el compuesto del título (2-1a) en forma de una espuma de color amarillo claro (2,57 g, 96%). EM (ES+) 376,4 (M+H⁺). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,42 (s, 9H), 1,57-1,61 (m, 2H), 1,65-1,69 (m, 2H), 3,47-3,54 (m, 4H), 3,58-3,64 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 8,18 (d, 1H).

15

Preparación de 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (2-1b):

20 A una solución de 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de *tert*-butilo (2-1a, 2,57 g, 6,85 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió HCl 4N en dioxano (1,72 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se calentó a 45°C durante la noche. La mezcla de color amarillo claro se concentró para dar una espuma pegajosa de color amarillo claro. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se evaporó hasta sequedad (3 x) para dar el compuesto del título (2-1b, 1,86 g, 78%) EM (ES+) 176,4 (M+H⁺). RMN de ¹H (CD₃OD) δ 2,17 -2,42 (m, 2 H), 2,48 (d, 2 H), 3,94 -4,13 (m, 4 H), 4,40 (d, 4 H), 4,51 (s, 3 H), 4,74 (s, 2 H), 8,34 (d, 1H), 8,61-8,64 (m, 1H), 8,99-9,01 (m, 1H).

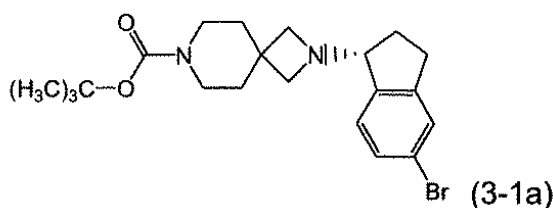
25

Preparación de 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (2-1c):

30 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (2-1b, 1,8 g, 5,2 mmol) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indan-1-ona (SM-1a, 2,0 G, 7,75 mmol) se disolvieron en dicloroetano anhidro (50 ml). A la

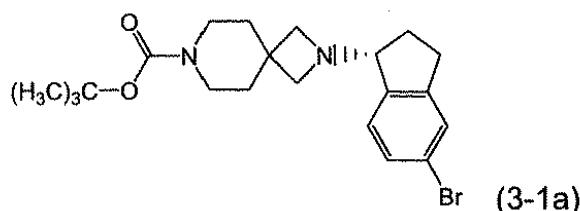
solución se añadió trietilamina (2,88 ml, 20,6 mmol), seguido por isopropóxido de titanio (IV) (3,06 ml, 2,09 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (4,38 g, 20,7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de 20 ml de bicarbonato sódico saturado. La solución acuosa se lavó con 100 ml de diclorometano y la solución orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La eliminación del disolvente al vacío dio filtración y el producto en bruto (4,0 g) en forma de una espuma marrón. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílice en un sistema Analogix (Analogix Inc., Burlington, WI), eluyendo con 1-10% de MeOH en CH₂Cl₂, para dar el compuesto del título (2-1c) en forma de una pasta marrón (1,1 g, 41%). EM (ES+) 518,6 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,27 (s, 12H), 1,50-1,65 (m, 4H), 1,76-1,85 (m, 1H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,64-2,76 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 3,00-3,13 (m, 4H), 3,42 (d, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,85 (s, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 8,14-8,16 (m, 1H).

Preparación de 2-(-(1R)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (3-1a) Procedimiento A:



En un matraz seco de 1 l se combinó 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (6,53 g, 30,9 mmol) y 5-bromoindanona (7,00 g, 30,9 mmol) en 200 ml de dicloroetano. Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (18,3 ml, 31,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (26,2 g, 123,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. La reacción se inactivó con 400 ml de bicarbonato sódico saturado y se agitó durante 15 minutos. La mezcla se pasó a través de un Celite® de capa fina, lo que dio como resultado una mezcla bifásica transparente. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 17 g de un producto puro en forma de un aceite marrón. Este material se purificó mediante cromatografía Analogix (Analogix, Inc., Burlington, WI), cromatografía eluyendo con 100:0 → 85:15 de diclorometano/metanol durante 30 minutos para dar el producto deseado (9,82 g, 76%) en forma de una espuma marrón. Los enantiómeros se separaron a través de HPLC preparativa quiral (Columna Chiralcel OJ-H, 250 mm x 4,6 mm, caudal 2,5 ml/min. CO₂/MeOH (80/201) de fase móvil con 0,1% de isopropilamina) para dar el producto deseado (3-1a, 4,6 g, 36%). EM(ES+) 422,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 1,67 (dd, 4H), 1,84-1,93 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,95-3,15 (m, 5H), 3,31 (dd, 4H), 3,85 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,35 (s, 1H).

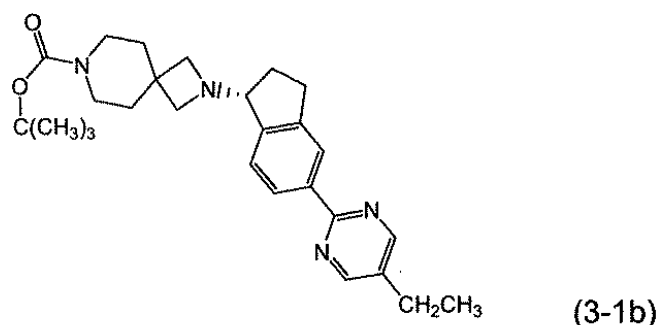
Preparación de 2-[(1R)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-1,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (3-1a) Procedimiento B:



A una solución de (1R)-5-bromoindan-1-amina (SM-1, 1835 g, 8,66 mol) en metanol anhidro (24 l) se añadió 4-(clorometil)-4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (SM-3a, 2310 g, 8,83 mol). La mezcla se agitó a 50°C durante 16 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. Mediante bombeo con una jeringuilla durante 2 horas se añadió cianoborohidruro sódico (1000 g, 15,9 mol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 24 horas en nitrógeno con ventilación en un baño de lejía. La reacción se enfrió hasta 20°C y se transfirió mediante una cánula a un vaso que contenía 24 l de hidróxido sódico 2,5M y 30 l de DCM. Se separaron las capas y la capa acuosa se

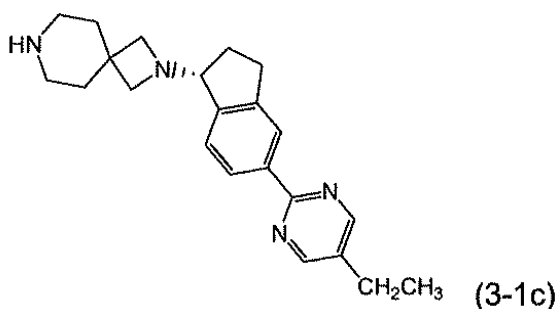
extrajo con DCM (2 X 5 l). La capa acuosa se trató para destruir el cianoborohidruro sódico residual. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se suspendió en MTBE (7 l) mediante agitación a 40°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó con MTBE (2 X 500 ml) y se secó en horno de vacío a 50°C para dar el producto del título en forma de cristales blancos (3657 g, 90%). EM (ES+) 422,3 (M + H)⁺. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 1,67 (dd, 4H), 1,84-1,93 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,72-2,81 (m, 1H), 2,95-3,15 (m, 5H), 3,31 (dd, 4H), 3,85 (s a, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,35 (s a, 1H). [α]_D²⁰ = +39,6 grados (c= 1,06 mg/ml, MeOH).

Preparación de 2-[(1R)-5-(5-etilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (3-1b):



En un matraz de fondo redondo secado en horno se añadió (R)-terc-butyl-2-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato (3-1a, 600 mg, 1,42 mmol), bispinacolatodiboro (398 mg, 1,71 mmol), 559 mg de acetato potásico (559 mg, 5,70 mmol) y dioxano anhidro (20 ml). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno (3x). Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (58,0 mg, 0,07 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno(3x). La reacción se calentó en nitrógeno a 110°C durante 4 horas, momento en el que la CLEM mostró conversión en el intermedio boronato deseado. A la mezcla de reacción se añadieron catalizador de Pd(dppf)Cl₂ (58,0 mg, 0,07 mmol), 2-cloro-5-etilpirimidina (224 mg, 1,57 mmol) y solución de K₂CO₃ acuoso (desoxigenada con nitrógeno durante 15 minutos antes de la adición, 2M, 5,0 ml). La reacción se purgó con nitrógeno (3x) y se calentó durante 6 horas a 110°C. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el dioxano se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de solución de NaOH. La capa orgánica se lavó con 100 ml de salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto en bruto en forma de un aceite marrón oscuro. El producto en bruto se purificó en una columna de sílice Analogix (Analogix, Inc., Burlington, WI), 8 g, eluyendo con 0:10% de MeOH en CH₂Cl₂ durante 20 minutos, para dar 583 mg (92%) del producto deseado (3-1b) en forma de una espuma marrón. EM (ES+) 449,5 (M+H)⁺.RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,23 (t, 3 H), 1,40 (s, 9 H), 1,56 -1,67 (m, 4 H), 1,83 -1,91 (m, 1 H), 2,07 -2,16 (m, 1 H), 2,59 (c, 2 H), 2,76 -2,85 (m, 1 H), 2,99 -3,13 (m, 5 H), 3,24 -3,31 (m,4 H), 3,91 (dd, 1 H), 7,27 -7,34 (m, 1 25 H), 8,17 -8,23 (m, 2 H), 8,56 (s, 2 H).

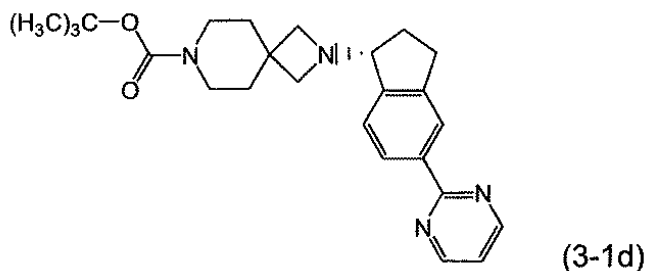
Preparación de 2-[(1R)-5-(5-etilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (3-1c):



En un matraz cargado con 2-[(1R)-5-(5-etilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (3-1b, 583 mg, 1,39 mmol) se añadieron 8,0 ml de HCl 4N en dioxano a temperatura ambiente. Inmediatamente después de la adición se formó un precipitado amarillo. La mezcla se agitó a temperatura

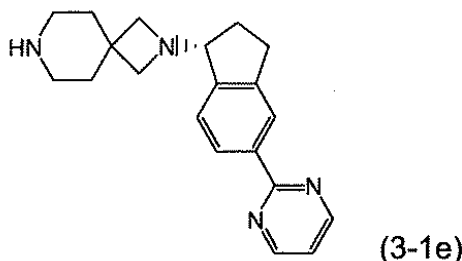
ambiente durante 40 minutos. Se añadió metanol anhidro (4 ml) para solubilizar la reacción. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente y el exceso de HCl se eliminaron y se secaron *al vacío*, para dar 630 mg (100%) de un sólido amarillo claro (3-1c). El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin posterior purificación. EM (ES+) 349,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 1,40 (t, 3H), 2,21-2,28 (m, 5 H) 2,61 (s a, 1 H) 2,93 (c, 2 H) 3,16-3,34 (m, 4 H), 3,38 -3,51 (m, 1 H), 4,12-4,29 (m, 4 H) 4,52-4,56 (m, 1 H) 5,08-5,12 (m, 1 H) 7,89-7,93 (m, 1 H) 8,29-8,33 (m, 2 H), 9,15-9,19 (m, 2 H).

Preparación de 2-[(1R)-5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (3-1d):

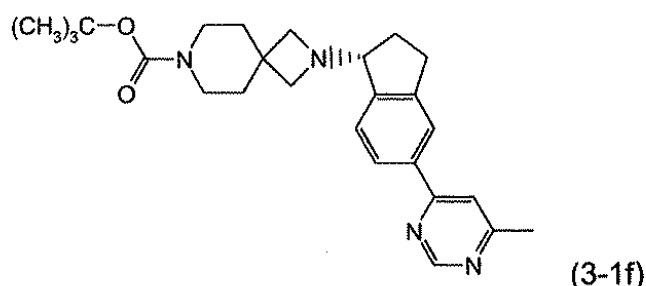


En un matraz de fondo redondo secado en horno se añadió 2-[(1R)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (3-1a, 267 mg, 0,63 mmol), dioxano anhidro (9 ml), bis(pinacolato)diboro (177 mg, 0,69 mmol) y acetato potásico (249 mg, 2,53 mmol). La mezcla se resultante se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 minutos adicionales. La reacción se calentó en nitrógeno a 110°C durante 5 horas. Una vez consumido el material de partida (controlado mediante TLC), la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron 2-cloro-pirimidina (71,0 mg, 0,63 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg, 0,02 mmol) y solución de K₂CO₃ acuoso (2M, 2,25 ml, desoxigenada con nitrógeno durante 15 minutos antes de la adición). La reacción se purgó con nitrógeno (3x) y se calentó en nitrógeno durante 20 horas a 110°C. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de un tapón corto de gel de sílice, eluyendo con metanol. Los disolventes se eliminaron *al vacío* y el residuo se repartió entre 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de solución de NaOH 1N. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 50 ml de salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto en bruto en forma de un semisólido negro. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando un sistema de purificación Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE) eluyendo con 0-10% de MeOH en CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma negra (208 mg, 78%). EM (ES+) 421,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,39 (s, 9 H), 1,59 -1,69 (m, 4 H), 1,75 -1,94 (m, 1 H), 2,12 (dc, 1 H), 2,76 (m, 1 H), 2,95 -3,18 (m, 5 H), 3,19 -3,36 (m, 4 H), 3,92 (dd, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 8,18 -8,26 (m, 2 H), 8,71 (d, 2 H).

Preparación de 2-[(1S)-5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano di-clorhidrato (3-1e):



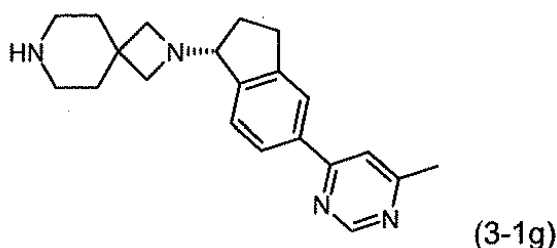
En un matraz de fondo redondo que contenía 2-[(1R)-5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (3-1d, 177 mg, 0,42 mmol) se añadieron 5 ml de HCl 4N en dioxano. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se añadieron 2 ml para solubilizar la reacción. Después de agitar una hora adicional, se eliminaron los volátiles a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (190 mg, 100%). EM (APCI) 321,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 2,14-2,22 (m, 5 H), 2,58 (s a, 1 H), 3,11 (d, 1 H), 3,19-3,23 (m, 5 H), 4,12 (d, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 4,45 -4,47 (m, 1 H), 5,07 -5,08 (m, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,74 (s, 10 1 H), 8,34 -8,40 (m, 2 H), 8,94 (d, 2 H).

Preparación de éster *tert*-bútilico de ácido 2-[(R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (3-1f):

5 En un matraz de 50 ml cargado con 2-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (R)-*tert*-butilo (3-1a, 4,0 g, 9,49 mmol), se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,17 g, 0,24 mmol), acetato potásico (3,73 g, 37,97 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,65 g, 10,44 mmol) seguido por desgasificación mediante vacío, después retrolenado con nitrógeno 5 veces. A la mezcla se añadió tolueno desoxigenado (40 ml) (corriente de nitrógeno durante 30 minutos antes de la adición) y la reacción se calentó a 100°C durante 1,5 horas. La reacción se monitorizó para comprobar su finalización mediante HPLC. Tras la formación del éster borónico intermedio, la reacción se enfrió hasta 40° C y se cargó con una solución desgasificada de hidróxido sódico 4M (11,87 ml, 47,46 mmol), seguido por la adición de 4-cloro-6-metilpirimidina (1,53 g, 11,87 mmol). La mezcla resultante se calentó después hasta 90°C durante 5 horas en nitrógeno. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se cargó con agua (25 ml). Después de agitar durante 20 minutos, la mezcla se filtró para eliminar los sólidos negros. La capa orgánica se extrajo hasta una solución acuosa que contiene 1,5 equivalentes de HCl (40 ml). Se retiró la capa orgánica y la solución resultante se trató con (4 g) de gel de sílice ISOLUTE® Ultra Pure Si-Thiol durante 1,5 horas y se filtró. La solución acuosa se ajustó hasta un pH 7,8 con NaOH 4N y se extrajo con tolueno (40 ml). La capa de tolueno se concentró hasta aproximadamente 15 ml al vacío a 45°C y lentamente se añadió heptano (75 ml) y la mezcla se agitó a 20°C durante 1 hora. El producto se filtró y se secó al vacío a 45°C durante 8 horas para dar el compuesto del título (3-1f) en forma de un sólido blanco (3,56 g, 86%). EM (ES+) 435,5 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,46 (s, 9 H), 1,70 -1,74 (m, 4 H), 1,902,01 (m, 1 H), 2,13 2,26 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,84 2,93 (m, 1 H), 3,043,21 (m, 5 H), 3,30 -3,38 (m, 4 H), 3,95 -4,02 (m, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H).

Preparación de 2-[5-(6-metil-pirimidin-4-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (3-1g) Procedimiento A:

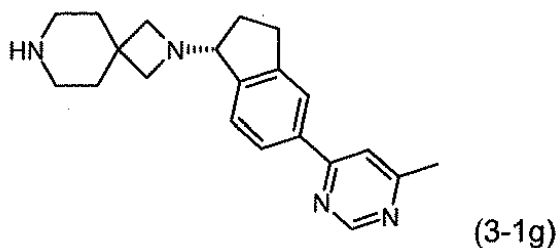
25



30 El éster de *tert*-butilo de 2-[(R)-5-(6-metil-pirimidin-4-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (3-1f, 72,6 g, 167 mmol) se suspendió en metanol (363 ml) y se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (251 ml). Después de agitar durante 2 horas, la suspensión espesa se concentró hasta sequedad. El material en bruto se resuspendió en MeOH (500 ml) y se concentró (3x). Los sólidos resultantes se secaron después al vacío a 45°C para dar 2-[5-(6-metil-pirimidin-4-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (3-1g, 74,1 g, 99,9%). EM (ES+) 335,2 (M+H)⁺, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 2,16-2,23 (m, 5H), 2,59 (s a, 1 H), 2,78-2,80 (m, 3H), 3,12 (s a, 1H), 3,19-3,24 (m, 4H), 3,37-3,49 (m, 1H), 4,14-4,23 (m, 3H), 4,49 (s a, 1H), 5,11 (s a, 1 H), 7,84 (d, 1H), 8,30-8,34 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

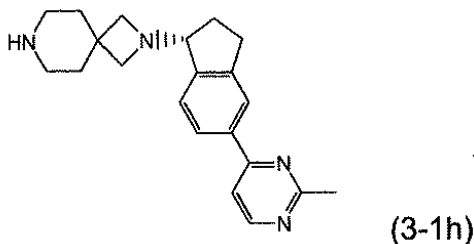
Preparación de 2-[5-(6-metil-pirimidin-4-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (3-1g) Procedimiento B:

35



Un matraz que contiene metanol (100 ml) se enfrió hasta 0°C. La solución se cargó después, gota a gota, con cloruro de acetilo (16,38 ml, 230,11 mmol) durante 1 hora, manteniendo una temperatura de 10°C. La mezcla resultante se cargó con éster *terc*-butilico de ácido 2-[(R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (3-1f, 10,0 g, 23,01 mmol) en metanol (50 ml). La mezcla resultante se agitó calentando al tiempo hasta 20°C durante 18 horas. La HPLC tras 18 horas indicó la desaparición del material de partida. La suspensión espesa resultante se concentró a presión reducida eliminando aproximadamente la mitad del volumen total. Después se añadió isopropilacetato (50 ml) y la suspensión espesa resultante se agitó durante 1 hora a 20°C. El sólido se filtró y se lavó con acetato de isopropilo (20 ml) en nitrógeno. Los sólidos se secaron usando una prensa de filtro con una corriente de nitrógeno, seguido por secado al vacío a 45°C, para dar 2-[5-(6-metil-pirimidin-4-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (3-1g, 9,6 g, 98%). EM (ES+) 335,2 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 2,16-2,23 (m, 5H), 2,59 (s a, 1 H), 2,78-2,80 (m, 3H), 3,12 (s a, 1H), 3,19-3,24 (m, 4H), 3,37-3,49 (m, 1H), 4,14-4,23 (m, 3H), 4,49 (s a, 1H), 5,11 (s a, 1 H), 7,84 (d, 1H), 8,30-8,34 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 9,36 (s, 1H).

Preparación de 2-[5-(2-metil-pirimidin-4-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (3-1h)

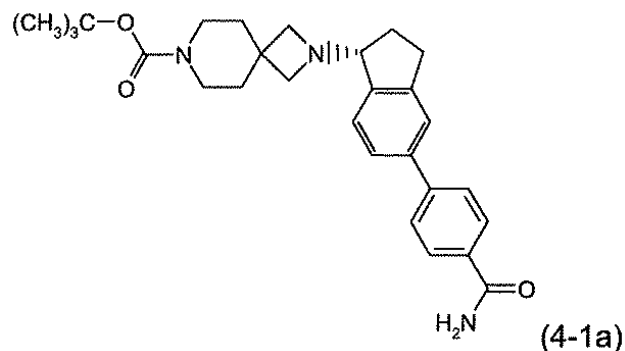


En un matraz de 50 ml cargado con 2-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de (R)-*terc*-butilo (3-1a, 26,22 g, 62,22 mmol), se añadió cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,09 g, 1,56 mmol), acetato potásico (24,43 g, 248,90 mmol), bis(pinacolato)diboro (17,38 g, 68,45 mmol) seguido por desgasificación mediante vacío, después retrolenado con nitrógeno 5 veces. A la mezcla se añadió tolueno desoxigenado (262 ml) (corriente de nitrógeno durante 30 minutos antes de la adición) y la reacción se calentó a 100°C durante 1,5 horas. La reacción se monitorizó para comprobar su finalización mediante HPLC. Tras la formación del éster borónico intermedio, la reacción se enfrió hasta 40° C y se cargó con una solución desgasificada de hidróxido sódico 4M (62,22 ml, 248,90 mmol), seguido por la adición de 2-metil-4-cloropirimidina (10,00 g, 77,78 mmol). Después, la mezcla de la reacción se calentó hasta 90°C durante 5 horas en nitrógeno y después 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y, después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se filtró se separaron las capas. La capa orgánica se cargó con agua (200 ml) y la capa se acidificó hasta un pH de 2,5 con HCl 1N. La mezcla resultante se filtró, las capas se separaron y la capa acuosa se ajustó hasta un pH de 7,8 con K₂CO₃ 4N y se extrajo con diclorometano. La solución se trató con gel de sílice ISOLUTE® Ultra Pure Si-Thiol durante 1 hora, seguido por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite viscoso (24,0 g) que se pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Un matraz que contiene metanol (20 ml) se enfrió hasta 0°C. Después, la solución se cargó gota a gota con cloruro de acetilo (39,30 ml, 552, 25 mmol) durante 20 minutos manteniendo una temperatura inferior a 10°C. Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla resultante se cargó con el producto en bruto anterior (24,0 g, 55,23 mmol) en forma de una solución en metanol (240 ml), manteniendo la temperatura a 10°C. La mezcla resultante se agitó calentando al tiempo hasta 20°C durante 18 horas. La suspensión espesa resultante se concentró a presión reducida eliminando aproximadamente la mitad del volumen total. Se añadió acetato de etilo (500 ml) y la suspensión espesa resultante se concentró después hasta aproximadamente un volumen de 150 ml y la mezcla se agitó durante 2 horas a 20°C. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (75 ml), para dar el compuesto del título 3-1h en forma de un

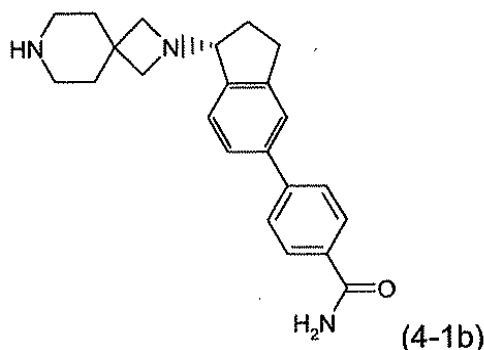
sólido blancuzco (19,55, 87%). EM (ES+) 355,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,00-2,05 (m, 3 H), 2,10-2,22 (m, 4 H), 2,37-2,47 (m, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,91-3,11 (m, 4 H), 3,40 (dt, 1 H), 3,90 (dd, 1 H), 4,00 (d, 1 H), 4,31 (dd, 1 H), 4,97-5,05 (m, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,84 (d, 1 H), 9,09 (s a, 1 H).

5 Preparación de éster terc-butílico de ácido 2-[(R)-5-(4-carbamoil-fenil)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (4-1a):



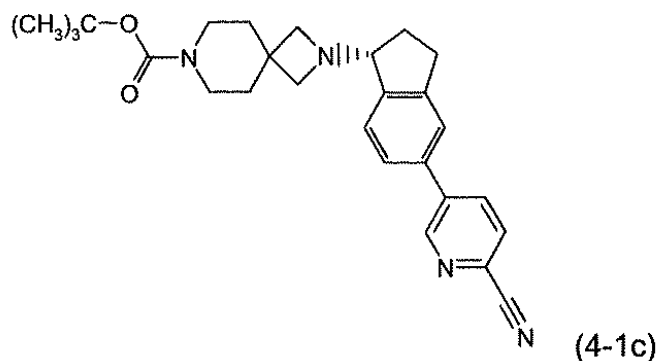
Los compuestos éster de *terc*-butilo de ácido 2-((R)-5-bromo-indan-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (3-1a, 500 mg, 1,19 mmol), ácido 4-carbamoilfenilborónico (587 mg, 3,56 mmol), Pd(OAc)₂ (14 mg, 0,06 mmol) y ligando TPPTS (sal trisódica de 3,3',3''-fosfinidintris[ácido benenosulfónico], 135 mg, 0,24 mmol) se suspendieron en 10 ml de agua y 5 ml de acetonitrilo. Se añadió diisopropilamina (291 mg, 2,85 mmol) y la mezcla se calentó hasta 90°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La solución orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó (MgSO₄), se filtró a través de Celite® y se concentró para dar 499 mg (91%) del compuesto del título en forma de un polvo de color rosa claro. EM (ES+) 462,1 (M+H)⁺.RMN de ¹H (CDCl₃OD) δ 1,42 (s, 9H), 1,64-1,74 (m, 4 H), 1,83 -1,96 (m, 1 H), 2,17 -2,30 (m, 1 H), 2,80 -2,93 (m, 1 H), 3,10 (dt, 1 H), 3,24 -3,28 (m, 2 H), 3,31 -3,38 (m, 6 H), 4,06 (dd, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 7,39 -7,49 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,67 (d, 2 H), 7,73 (d, 1 H), 7,89-7,94 (m, 2 H).

Preparación de 4-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-indan-5-il]benzamida clorhidrato (4-1b):



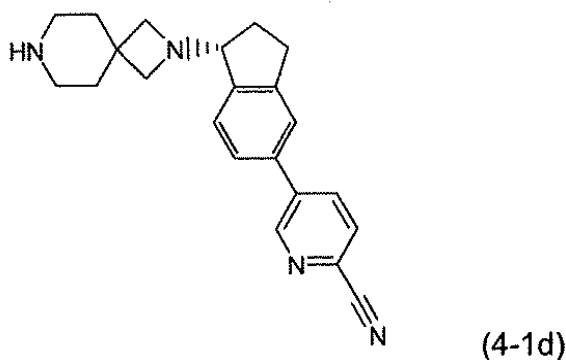
A una solución de éster terc-butílico de ácido 2-[(R)-5-(4-carbamoil-fenil)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (4-1a, 124 mg, 0,27 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió 3 ml de HCl 4N en dioxano, lo que dio como resultado la precipitación inmediata de los sólidos. La reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró y el residuo se co-evaporó con éter dietílico (3x) para proporcionar 4-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-indan-5-il]benzamida clorhidrato en forma de un sólido blanco (102 mg, 95%). Este material se usó sin más purificación en la reacción siguiente. EM (ES+) 362,5 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 2,12 -2,27 (m, 4 H), 2,51 (dd, 1 H), 2,95 -3,03 (m, 1 H), 3,13 -3,24 (m, 4 H), 3,31 (d, 3 H), 4,08 (d, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 4,43 (d, 1 H), 5,05 (s a, 2 H), 7,51 -7,62 (m, 2 H), 7,64 -7,83 (m, 3 H), 7,89 7,96 (m, 2 H).

30 Preparación de éster terc-butílico de ácido 2-[(R)-5-(6-ciano-piridin-3-il)indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (4-1c):



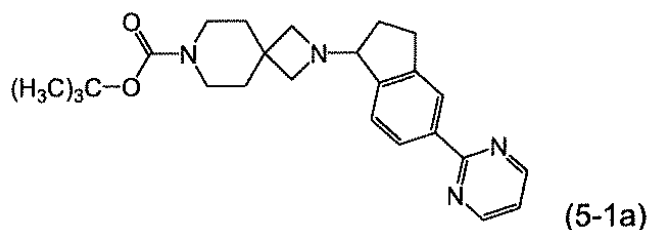
En un matraz de fondo redondo se combinó éster *terc*-butílico de ácido 2-((R)-5-bromo-indan-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (3-1a, 1,50 g, 3,56 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-carbonitrilo (819 mg, 3,56 mmol), Pd(PPh₃)₄ (210 mg, 0,18 mmol) y K₂CO₃ (1,12 g, 7,83 mmol). Se añadió una mezcla de 27 ml de 1,4-dioxano y 3 ml de agua (desoxigenada con una corriente de nitrógeno durante 20 minutos) y la reacción se calentó hasta 95°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con 200 ml de acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con 50 ml de agua, se secó (MgSO₄), se filtró a través de Celite® y se concentró para dar 2,7 g de un aceite amarillo. El material en bruto se purificó usando en una cromatografía en columna ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE), eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en heptanos. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (850 mg, 54%). EM (ES+) 445,1 (M+H)⁺.RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 1,64 1,73 (m, 4 H), 1,862,00 (m, 1 H), 2,09 2,24 (m, 1 H), 2,87 (dd, 1 H), 3,01 3,10 (m, 1 H), 3,10 3,19 (m, 4 H), 3,27 3,36 (m, 4 H), 3,95 (dd, 1 H), 7,33 7,41 (m, 2 H), 7,42 7,46 (m, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,94 (dd, 1 H), 8,89 (dd, 1 H).

Preparación del intermedio 5-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-indan-5-il]-piridin-2-carbonitrilo diclorhidrato (4-1d):



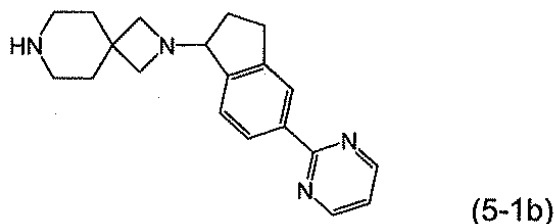
A una solución de éster *terc*-butílico de ácido 2-[(R)-5-(6-ciano-piridin-3-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (4-1c, 75 mg, 0,17 mmol) en EtOAc (10 ml) se añadió 3 ml de HCl 4N en dioxano, lo que dio como resultado la precipitación inmediata de los sólidos. La reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró y el residuo se co-evaporó con éter dietílico (3x) para proporcionar 4-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-indan-5-il]-benzamida clorhidrato en forma de un sólido blanco (70 mg, 82%). Este material se usó sin más purificación en la reacción siguiente. EM (ES+) 345,1. Tiempo de retención: 1,09 minutos: Oxbridge C18 4,6 x 50mm 5um, 5-100% acetonitrilo:agua (0,1 % de ácido fórmico).

Preparación de 2-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (5-1a):



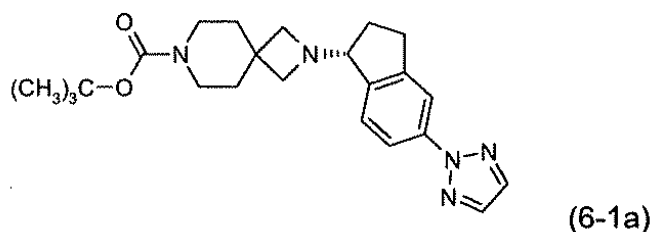
A una solución de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo clorhidrato (850 mg, 3,23 mmol) y 5-pirimidin-2-ilindan-1-ona (SM-1b, 680 mg, 3,23 mmol) en diclorometano (10 ml) en nitrógeno se añadió trietilamina (2,5 ml, 17,9 mmol), seguido por isopropóxido de titanio (2,9 ml, 9,70 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,1 g, 9,9 mmol). Después de agitar durante 4 días, la reacción se inactivó con cloruro amónico saturado. La mezcla se diluyó con 50 ml de diclorometano y 50 ml de agua, y se filtró a través de una lámina de Celite®. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó para dar una pasta verde/marrón oscura que se sometió a cromatografía en un sistema de purificación Combiflash ISCO (Teledyne Corp., Lincoln NE) usando un gradiente de diclorometano/MeOH para dar el compuesto del título en forma de un aceite marrón claro (785 mg, 57%). EM (ES⁺) 421,2 (M+H)⁺.RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,39 (s, 9H), 1,59 -1,69 (m, 4 H), 1,75 -1,94 (m, 1 H), 2,12 (dc, 1 H), 2,76 -2,92 (m, 1 H), 2,95 3,18 (m, 5 H), 3,19 3,36 (m, 4 H), 3,92 (dd, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 8,18 8,26 (m, 2 H), 8,71 (d, 2 H).

Preparación de 2-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (5-1b):



Al compuesto 2-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (5-1a, 450 mg, 1,08 mmol) se añadieron 5 ml de HCl 4N en solución de dioxano. Se añadió metanol (3 ml) para solubilizar los sólidos y la reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. Después de enfriar se concentró la reacción. El residuo se coevaporó con acetato de etilo (3x) hasta que se obtuvo un sólido blanco de flujo libre (320 mg, 76%). EM (APCI) 321,4 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 2,14-2,22 (m, 5 H), 2,58 (s a, 1 H), 3,11 (d, 1 H), 3,19-3,23 (m, 5 H), 4,12 (d, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 4,46 (d 1 H), 5,07-5,08 (m, 1 H), 7,51 (t, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 8,34 -8,40 (m, 2 H), 8,94 (d, 2).

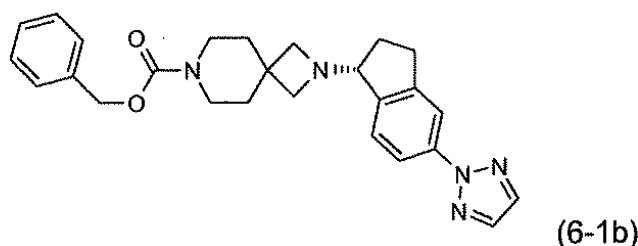
Preparación de 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (6-1a):



A una solución de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo clorhidrato (4,35 g, 16,6 mmol) y 5-(2H-1,2,4-triazol-2-il)indan-1-ona (SM-1h, 3,3 g, 16,6 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió trietilamina (6,94 ml, 49,7 mmol), seguido por isopropóxido de titanio (IV) (9,81 ml, 33,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (4,21 g, 19,8 mmol). Después de agitar durante 4 días, la reacción se inactivó con cloruro amónico saturado. La mezcla se diluyó con 50 ml de diclorometano y 50 ml de agua,

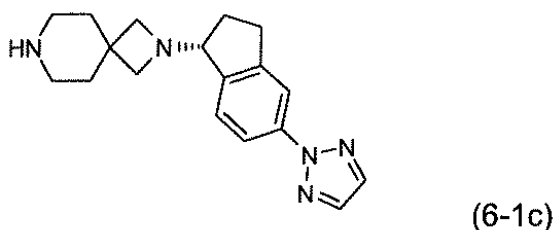
y se filtró a través de una lámina de Celite®. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se concentró y el material en bruto se sometió a cromatografía en un sistema de purificación Combiflash ISCO (Teledyne Corp., Lincoln, NE) usando un gradiente de EtOAc/heptanos. Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral preparativa (Chiralcel OD-H, 250 mm x 30 mm, caudal -100 g/min, 65/35 CO₂/MeOH, con 0,1% de IPA) para dar 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (6-1a, 1,58 g, 23%) en forma de un sólido blanco. EM (ES⁺) 410,5 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,42 (s, 9 H), 1,70-1,73 (m, 4 H), 1,92-2,02 (m, 1 H), 2,23-2,27 (m, 1 H), 2,89-2,92 (m, 2 H), 3,09-3,14 (m, 2 H), 3,23-3,30 (m, 3 H), 3,32-3,36 (m, 3 H), 4,02-4,05 (m, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,87 (s, 2 H), 7,89-7,93 (m, 2 H).

Preparación de 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato de bencilo (6-1b):



El compuesto del título, 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo (6-1b) se preparó de forma análoga al intermedio 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo intermedio (6-1a) con la sustitución del material de partida 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo (SM-2aa) por 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo clorhidrato. El producto final, como mezcla racémica, se obtuvo en forma de un sólido marrón oscuro (6-1b, 2,33 g, 65%). Los enantiómeros se separaron mediante HPLC quiral preparativa (Chiralcel OD-H, 250 mm x 30 mm, Caudal -100 g/min, 65/35 CO₂/MeOH, con 0,1% de IPA) para dar 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo (1,09 g) en forma de un sólido blanco. EM (ES) 444,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,30-1,34 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 4 H), 2,05 (s a, 1 H), 2,24 (s a, 1 H), 2,90-2,95 (m, 1 H), 3,21-3,25 (m, 1 H), 3,26-3,30 (m, 3 H), 3,39-3,43 (m, 3 H), 4,05-4,10 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 7,26-7,37 (m, 5 H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,85-7,96 (m, 2 H).

Preparación de 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (6-1c):



Preparación de A-(diclorhidrato):

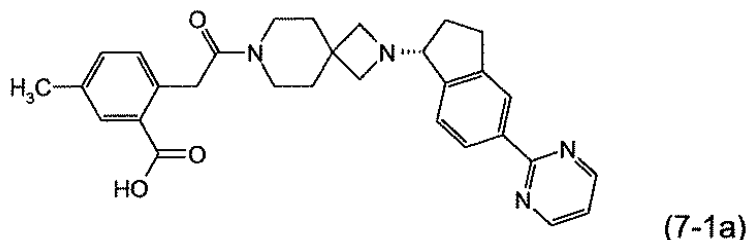
A una solución de 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (6-1a, 660 mg, 1,61 mmol) en MeOH (5 ml) se añadieron 5 ml de HCl 4N en solución de dioxano. La reacción se agitó durante 3 horas. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se co-evaporó con diclorometano (3x) hasta que se obtuvo 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato como un sólido de flujo libre (616 mg, 100%). Este material se usó sin más purificación en la reacción siguiente. EM (ES⁺) 310,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 2,12-2,28 (m, 5 H), 2,56-2,66 (m, 1 H), 3,04-3,08 (m, 1 H), 3,19-3,26 (m, 4 H), 3,29-3,34 (m, 1 H), 4,13(d, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 4,44 (d, 1 H), 5,04 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,92 (s, 2H), 8,08 (d, 1 H), 8,12 (s, 1 H).

Preparación B (base libre):

A un frasco agitador de Parr®, una solución de 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo (6-1b, 1,20 g, 2,7 mmol) en MeOH (30 ml) se trató con 10% de Pd/C (50% de humedad por seguridad, 600 mg). La mezcla se hidrogenó a 0,3 MPa durante 6 horas. La reacción se filtró a través de una lámina de Celite® y se concentró para dar 2-((R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano en forma de un sólido similar al cristal (690 mg, 82%). EM (ES⁺) 310,0 (M+H)⁺. RMN de

^1H (CDCl_3) δ 0,95 (s, 1 H), 1,27-1,32 (m 2 H), 1,88-1,92 (m, 3 H), 2,26-2,30 (m, 1 H), 2,97-3,01 (m, 5 H), 3,13 (s, 3 H), 3,33 -3,51 (m, 1 H), 4,07 (s a, 1 H), 7,50 (s, 2 H), 7,90 (s, 3 H).

Preparación de ácido 5-metil-2-{2-oxo-2-[2-((R)-5-pirimidin-2-il-indan-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-etil}-benzoico (7-1a):



5

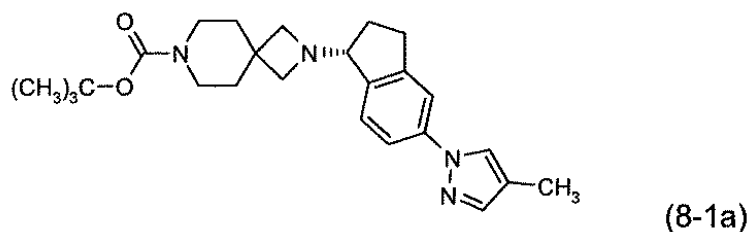
Al ácido 2-(carboximetil)-5-metilbenzoico (100 mg, 0,52 mmol, preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron, **1975**, 31(20), 2607-2619) en un vaso de reacción de microondas se añadió cloruro de acetilo (0,5 ml). El tubo se selló e irradió (Biotage Inc., microondas) en agitación a 130°C durante 20 minutos. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se eliminó *al vacío* el exceso de cloruro de acetilo. Se añadió diclorometano para someter a azeotropismo al exceso de cloruro de acetilo y el anhídrido en bruto se secó al vacío. El anhídrido en bruto se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se añadió 2-[(1S)-5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (3-1e, 220 mg, 0,52 mmol) seguido por trietilamina (0,16 ml, 2,06 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la reacción y el producto deseado se purificó usando cromatografía de fase inversa (Biotage SNAP (15 g), agua/ CH_3CN = 95/5% a 50/50%) para dar (176 mg, 69%) ácido 5-metil-2-{2-oxo-2-[2-(5-pirimidin-2-il-indan-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]etil}benzoico. EM (ES+) 497,6 (M + H)⁺. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,54-1,58 (m, 2 H), 1,60-1,64 (m, 2 H), 2,15 -2,38 (m, 5 H), 2,18 -3,02 (m, 2 H) 3,04 -3,24 (m, 1 H), 3,26 -3,52 (m, 6 H), 3,62-3,66 (m, 2 H), 4,41-4,45 (m, 1 H), 7,06 -7,27 (m, 3 H), 7,34 -7,57 (m, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,31 (s, 2 H), 8,73 -8,79 (m, 2 H).

10

15

20

Preparación de éster *terc*-butílico de ácido 2-[(R)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (8-1a):



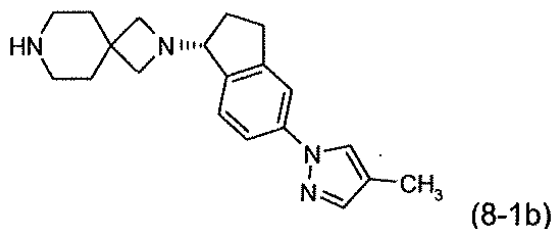
En un tubo de reacción sellable se combinó éster *terc*-butílico de ácido 2-((R)-5-bromo-indan-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (3-1a, 300 mg, 0,71 mmol), 4-metil-1H-pirazol (88 mg, 1,07 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (65 mg, 0,071 mmol), 5-(di-*terc*-butil-fosfanil)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazolilo (72 mg, 0,14 mmol), carbonato de cesio (377 mg, 1,07 mmol) y una barra de agitación. Se añadió 1,4-dioxano anhidro (3 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. La reacción se selló y se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se abrió y se diluyó con 150 ml de acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con 100 ml de agua, se secó (MgSO_4), se filtró a través de un tapón de Celite® y se concentró *al vacío* para dar un aceite amarillo. La purificación en una columna de sílice ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) eluyendo con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en heptanos proporcionó 239 mg (79%) del compuesto del título (8-1a) en forma de un sólido amarillo. EM (ES+) 423,0 (M+H)⁺. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,42 (s, 9 H), 1,62 -1,70 (m, 4 H), 1,85-1,96 (m, 1 H), 2,09-2,16 (m, 4 H), 2,81 (dd, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 3,06-3,15 (m, 4 H), 3,22-3,35 (m, 4 H), 3,87-3,91 (m, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,45-7,51 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H).

25

30

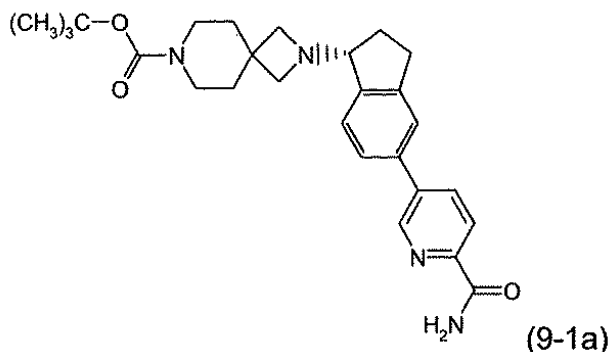
35

Preparación de 2-((R)-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (8-1b):



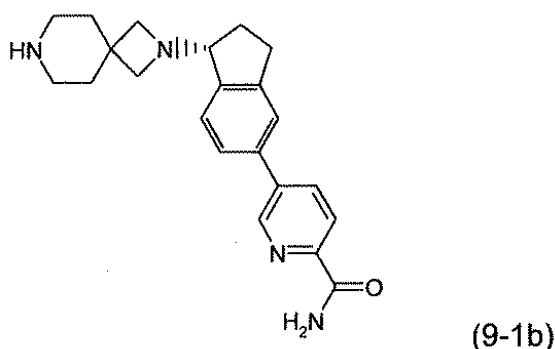
5 A una solución de éster terc-butílico de ácido 2-[(R)-5-(4-metil-pirazol-1-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (8-1a, 239 mg, 0,57 mmol) en MeOH (5 ml) se añadieron 9 ml de HCl 4N en solución de dioxano. La reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró y el residuo se co-evaporó con éter dietílico (3x) para proporcionar 2-[(R)-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato en forma de un sólido blanco (8-1b, 135 mg, 61%). Este material se usó sin más purificación en la reacción siguiente. EM (ES+) 322,9 (M+H)⁺.RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,89-2,20 (m, 7 H), 2,28 -2,48 (m, 2 H), 2,84-3,14 (m, 4 H), 3,28-3,46 (m, 1 H), 3,84 -4,03 (m, 3 H), 4,19 -4,33 (m, 2 H), 4,83 -4,98 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,66 (s, 2 H), 7,74 -7,79 (m, 1 H), 8,28 (s, 1 H).

10 Preparación del intermedio éster terc-butílico de ácido 2-[(R)-5-(6-carbamoil-piridin-3-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (9-1a):



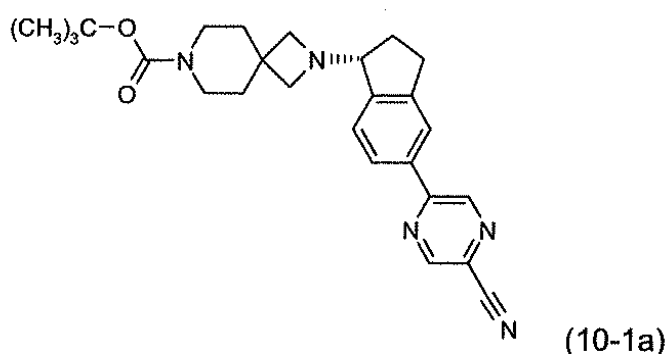
15 A una solución de agua (150 ml) y peróxido de hidrógeno urea (916 mg, 9,45 mmol) se añadió hidróxido sódico (220 mg, 5,51 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez obtenida una solución transparente, la reacción se introdujo en un baño de hielo y se dotó de un embudo de adición. Una solución de éster terc-butílico de ácido 2-[(R)-5-(6-ciano-piridin-3-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (4-1c, 700 mg, 1,58 mmol) en 50 ml de EtOAc se añadió, gota a gota a través del embudo durante 30 minutos. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción (una suspensión blanca) se filtró y los sólidos se lavaron con 50 ml de agua y se secaron al aire para dar 440 mg (60%) del compuesto del título en forma de un polvo blancuzco. EM (ES+) 463,1 (M+H)⁺.RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,39 (s, 9 H), 1,54 -1,62 (m, 4 H), 1,81 -1,91 (m, 1 H), 2,06 (dd, 1 H), 2,76 -2,87 (m, 1 H), 2,94 3,02 (m, 3 H), 3,10 (d, 2 H), 3,24 (s, 4 H), 3,86 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,62 -7,68 (m, 2 H), 8,09 (d, 1 H), 8,12 (br s, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,89 (d, 1 H).

25 Preparación de amida de ácido 5-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-indan-5-il]-piridin-2-carboxílico diclorhidrato (9-1b):



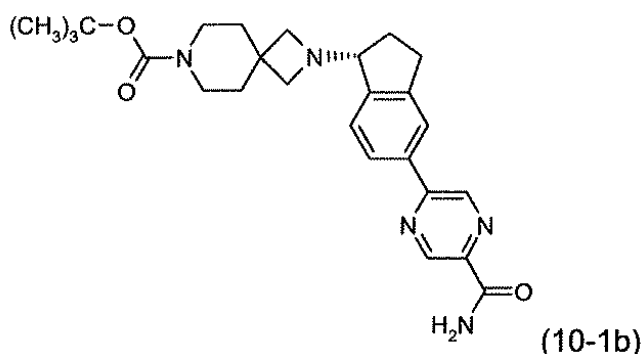
A una mezcla de éster terc-butílico de ácido 2-[(R)-5-(6-carbamoil-piridin-3-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (9-1a, 440 mg, 0,95 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadieron 5 ml de HCl 4N en dioxano. Esto dio como resultado la precipitación inmediata de sólidos. La reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró y el residuo se co-evaporó con éter dietílico (3x) hasta obtener amida de ácido 5-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-indan-5-il]-piridin-2-carboxílico diclorhidrato (9-1b, 414 mg, 100%) en forma de un sólido blanco. Este material se usó sin más purificación en la reacción siguiente. EM (ES+) 363,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 2,22-2,26 (m, 5 H), 2,56-2,66 (m, 1 H), 3,19-3,22 (m, 4 H), 3,35 (s, 1 H), 3,63-3,66 (m, 1 H), 4,15 (d, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 4,47 (s, 1 H), 5,09 (s a, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 8,29-8,31 (m, 3H), 8,45 (s a, 1 H), 9,07 (s a, 1 H).

Preparación de 2-((R)-5-(5-cianopirazin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (10-1a):



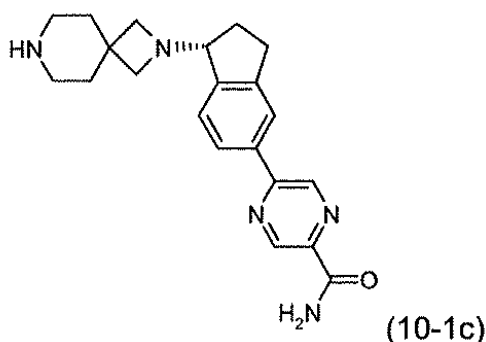
A una solución de 2-[(1R)-5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *tert*-butilo (3-1a, 700 mg, 1,66 mmol) en dioxano anhidro (10 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (473 mg, 1,86 mmol) y acetato potásico (659 mg, 6,71 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (62 mg, 0,07 mmol) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 minutos adicionales. La reacción se calentó en nitrógeno a 110°C durante 5 horas. La YLC indicó el consumo completo del material de partida (3-1^a). La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron 5-cloro-pirazin-2-carbonitrilo (278 mg, 1,99 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (62 mg, 0,07 mmol) y 5,81 ml de solución de K₂CO₃ acuoso 2M (desoxigenada con una corriente de nitrógeno durante 15 minutos antes de la adición). La reacción se purgó con nitrógeno (3x) y se calentó durante 20 horas a 110°C. La reacción se enfrió y se concentró *al vacío*. El residuo se repartió entre 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de solución de NaOH 1N. La capa orgánica se lavó con 50 ml de salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto en bruto en forma de un semisólido negro. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un sistema de purificación Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE) eluyendo con 0-100% de EtOAc:heptanos para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (440 mg, 59%). EM (ES+) 446,3 (M+H)⁺. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 1,39 (s, 9 H), 1,56 -1,64 (m, 4 H), 1,81 -1,92 (m, 1 H), 2,06 (dd, 1 H), 2,77 -2,87 (m, 1 H), 2,92 -3,04 (m, 3 H), 3,12 (d, 2 H), 3,243,28 (m, 4 H), 3,86 (dd, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,62 -7,68 (m, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H).

Preparación de éster terc-butílico de ácido 2-[(R)-5-(5-carbamoil-pirazin-2-il)indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (10-1b):



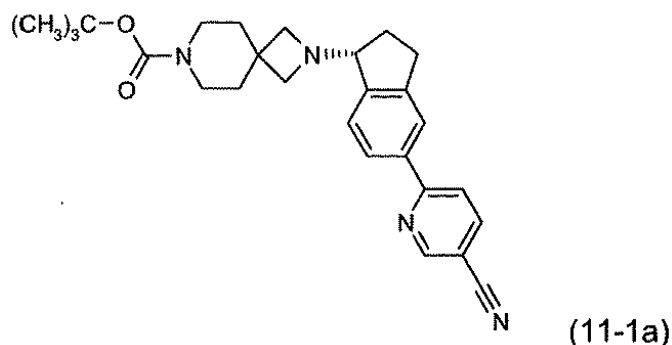
Un matraz de fondo redondo se cargó con agua (100 ml) y peróxido de hidrógeno urea (495 mg, 5,11 mmol). Se añadió hidróxido sódico (119 mg, 2,98 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez obtenida una solución transparente, la reacción se introdujo en un baño de hielo y se dotó de un embudo de adición. Una solución de ácido 2-((R)-5-(5-cianopirazin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato (10-1a, 379 mg, 0,85 mmol) en 25 ml de EtOAc se añadió, gota a gota, durante un periodo de 30 minutos a través del embudo. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La suspensión blanca resultante se recogió mediante filtración al vacío. Los sólidos se lavaron con 50 ml de agua y se secaron al aire para dar 210 mg (53%) del compuesto del título en forma de un polvo blancuzco. EM (ES+) 464,4 (M+H)⁺.RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 1,38 (s, 9 H), 1,54-1,61 (m, 4 H), 1,89 (d, 1 H), 2,08 (s, 1 H), 2,76-2,80 (m, 2 H), 2,99 (d, 3 H), 3,11 (d, 2 H), 3,19-3,22 (m, 3 H), 3,90 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,83 (s a, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 9,20 (d, 1 H), 9,24 (d, 1 H).

Preparación de amida de ácido 5-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-indan-5-il]-pirazin-2-carboxílico diclorhidrato (10-1c):



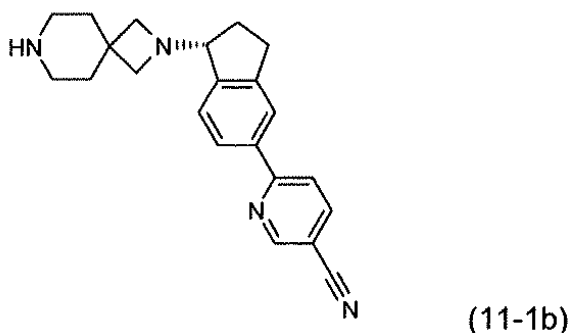
Al éster *tert*-butílico de ácido 2-[(R)-5-(5-carbamoil-pirazin-2-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (10-1b, 150 mg, 0,32 mmol) se añadieron 5 ml de HCl 4N en dioxano. La mezcla se agitó durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (65 mg, 45%). EM (APCI) 364,2 (M+H)⁺.RMN de ¹H (CD₃OD) δ 2,20-2,24 (m, 4 H), 2,63 (s, 1 H), 3,15 (d, 4 H), 3,29-3,38 (m, 3 H), 4,25 (s, 3 H), 4,48 (s, 1 H), 5,10 (s a, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H).

Preparación de éster *tert*-butílico de ácido 2-[(R)-5-(5-ciano-piridin-2-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (11-1a):



5 El compuesto del título se preparó de forma análoga al intermedio 2-((R)-5-(5-cianopirazin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (10-1a), sustituyendo el 6-bromopiridin-3-carbonitrilo por 5-cloropirazina-2-carbonitrilo. EM (ES+) 445,1 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,38 -1,46 (m, 9 H), 1,63-1,72 (m, 4 H), 1,90-1,95 (m, 1 H), 2,16 -2,23 (m, 1 H), 2,79-2,91 (m, 1 H), 3,01-3,09 (m, 1 H), 3,09-3,18 (m, 4 H), 3,26-3,36 (m, 4 H), 3,95 (dd, 1 H), 7,32-7,41 (m, 1 H), 7,72-7,84 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1 H), 8,85-8,92 (m, 1 H).

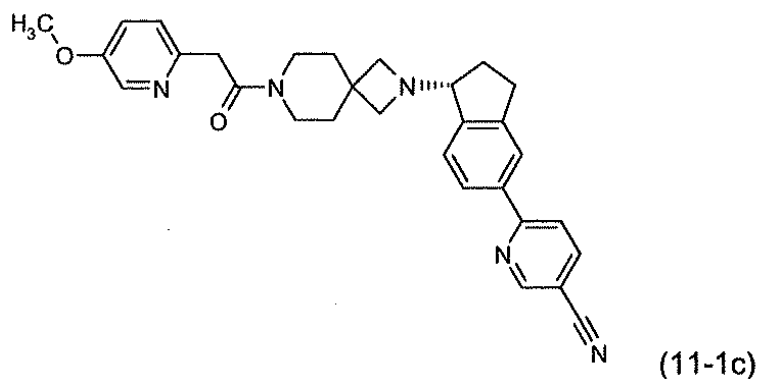
Preparación de 6-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-indan-5-il]nicotinonitrilo diclorhidrato (11-1b):



10 A una mezcla de éster terc-butílico de ácido 2-[(R)-5-(5-ciano-piridin-2-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxílico (11-1a, 140 mg, 0,32 mmol) en dioxano (3 ml) se añadieron 5 ml de HCl 4N en dioxano. La mezcla se agitó durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido marrón (65 mg, 48%). EM (APCI) 345,1

15 (M+H)⁺. Tiempo de retención: 1,26 min XBridge C18 4,6x50 mm 5um, 5-100% acetonitrilo:agua (0,1 % de ácido fórmico).

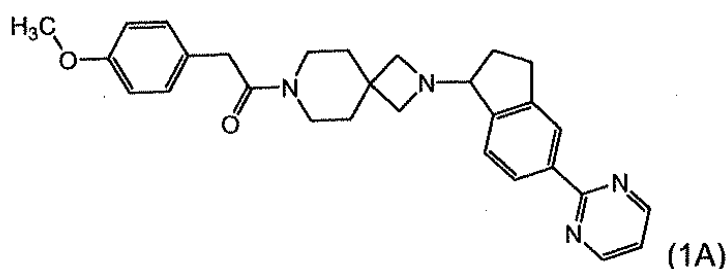
Preparación de 6-[(R)-1-{7-[2-(5-metoxi-piridin-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-indan-5-il]-nicotinonitrilo (11-1c):



Una mezcla de ácido (5-metoxipiridin-2-il)acético (SM-1aa, 0,31 mmol, 52,0 mg) en diclorometano (5 ml) se cargó con 1,1'-carbonildiimidazol (53,0 mg, 0,31 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. En un matraz aparte, una mezcla de 6-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-indan-5-il]nicotinonitrilo diclorhidrato (11-1b, 108 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (10 ml) se cargó con trietilamina (0,13 ml, 1,26 mmol). La solución del ácido activado se añadió a la solución de amina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con 10 ml de NaHCO₃ saturado y se diluyó con 50 ml de diclorometano. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin posterior purificación. EM (ES) 494,0 (M+H)⁺. Tiempo de retención: 1,91 min XBridge C18 4,6x50 mm 5µm, 5-100% acetonitrilo:agua (0,1% de ácido fórmico).

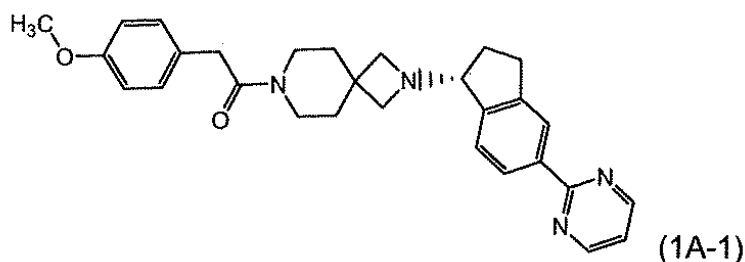
Ejemplo 1

Preparación de 7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-[5-(5-pirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (1A):



Un matraz de fondo redondo secado en horno se cargó con 7-[(4-metoxifenil)acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano clorhidrato (1-1b, 600 mg, 1,93 mmol), 5-pirimidin-1-ilindan-1-ona (SM-1b, 427 mg, 1,93 mmol), dicloroetano anhidro (30 ml) y trietilamina (1,08 ml, 7,74 mmol). La mezcla de reacción se trató con tetraisopropóxido de titanio (IV) (1,14 ml, 3,85 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,02 g, 4,81 mmol) en porciones y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y cloruro amónico saturado. La mezcla se filtró a través de una lámina fina de Celite® con la ayuda de diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró para dar el producto en bruto en forma de un aceite marrón oscuro (1,12 g). El producto se purificó mediante cromatografía en sílice en un sistema de purificación Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln, NE) con 0-10% de metanol en diclorometano como eluyente para dar el producto en forma de un aceite marrón (770 mg, 85%). EM (ES+) 469,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,52-1,58 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 3,02-3,15 (m, 5H), 3,33 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,94-3,97 (m, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,78 (d, 2H).

Preparación de (R)-7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-(5-pirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (1A-1):

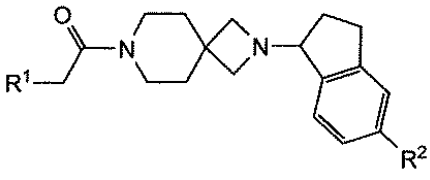
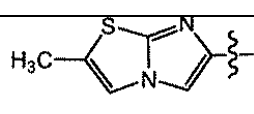
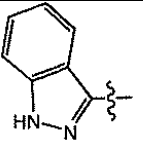
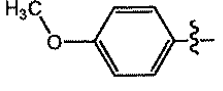
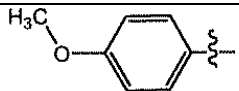


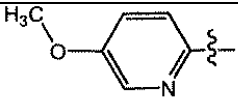
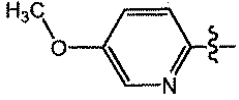
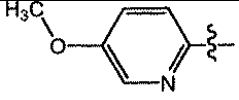
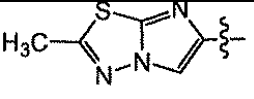
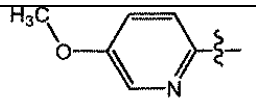
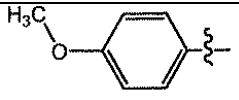
La mezcla racémica obtenida anteriormente (1a) se separó en una columna quiral (Chiralpak AS-H, 1 cm x 25 cm, caudal 10 g/minutos, CO₂/etanol (70/30) fase móvil con 0,1% de isopropilamina) para dar el compuesto del título (1-1A) en forma de un aceite marrón, que solidificó con el reposo (260 mg). EM (ES+) 469,5 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,52-1,58 (m, 2H), 1,65-1,72 (m, 2H), 1,87-1,95 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 2,82-2,90 (m, 1H), 3,02-3,15 (m, 5H), 3,33 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,94-3,97 (m, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,78 (d, 2H). [α]_D²⁰ = +43,2 grados (c = 8 mg/ml, MeOH).

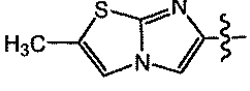
Los compuestos de la Tabla 1 (en los que L es un enlace directo y, por tanto, R² está directamente unido como se muestra) se prepararon usando procedimientos análogos para la preparación de 7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-(5-pirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (1A o 1A-1) usando los materiales de partida

adecuados, seguido por separación quiral cuando se indica un producto enantioenriquecido. Cuando está diseñado como enantioenriquecido, la estereoquímica es (R) como se indica a continuación.

Tabla 1

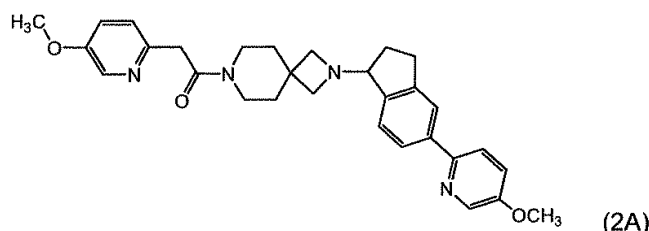
		
Ejemplo nº	R ¹	R ²
1B (enantioenriquecido)		pirimidin-2-ilo
EM(ES+) 499,5 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,83 - 2,02 (m, 4H), 2,18 - 2,26 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,55 - 2,65 (m, 1H), 3,04 - 3,13 (m, 1H), 3,23 (t, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,53 - 3,67 (m, 4H), 4,09 - 4,22 (m, 3H), 4,33 - 4,43 (m, 1H), 4,99 - 5,05 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,40 (s a, 2H), 7,46 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,85 (d, 2H).		
1C (enantioenriquecido)		pirimidin-2-ilo
EM(ES+) 479,3 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,64 - 1,68 (m, 4 H), 2,02 - 2,06 (m, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,96 - 2,99 (m, 1H), 3,10 - 3,13 (m, 2H), 3,43 - 3,47 (m, 3 H), 3,88 - 4,05 (m, 4 H), 4,29 - 4,32 (m, 1H), 4,96 - 4,99 (m, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,36 - 7,54 (m, 2H), 7,67 (d, 2H), 8,25 - 8,41 (m, 2H), 8,89 (d, 2 H), 10,17 (s a, 1H).		
1D (enantioenriquecido)		2-metil-pirimidin-4-ilo
EM(ES+) 483,5 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 1,52 - 1,58 (m, 2H), 1,65 - 1,72 (m, 2H), 1,87 - 1,95 (m, 1H), 2,12 - 2,21 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,82 - 2,90 (m, 1H), 3,02 - 3,15 (m, 5H), 3,33 (l, 2H), 3,52 (l, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,94 - 3,97 (m, 1H), 6,79 - 6,83 (m, 2H), 7,07 - 7,12 (m, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,00 (s a, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,66 (d, 1H).		
1E (racémico)		5-metil-pirimidin-2-ilo
EM(ES+) 483,5 (M+H) ⁺ Tiempo de retención: 1,48 min XBridge C18 4,6x50 mm 5um, 5100% acetonitrilo:agua (0,1% de ácido fórmico).		

1F (racémico)		1,3-tiazol-2-ilo
EM (APCI) 474,7 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 1,56 - 1,62 (m, 2H), 1,64 - 1,68 (m, 2H), 1,86 - 1,94 (m, 1H), 2,09 - 2,18 (m, 1H), 2,77 - 2,86 (m, 1H), 3,00 - 3,14 (m, 5H), 3,45 (t, 2H), 3,50 (l, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,90 - 3,94 (m, 1H), 7,12 - 7,15 (m, 1H), 7,22 - 7,25 (m, 1H), 7,27 - 7,31 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,80 - 7,82 (m, 2H), 8,18 (d, 1H).		
1F-1 (enantioenriquecido)		1,3-tiazol-2-ilo
EM (ES+) 475,3 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 1,56 - 1,62 (m, 2H), 1,64 - 1,68 (m, 2H), 1,86 - 1,94 (m, 1H), 2,09 - 2,18 (m, 1H), 2,77 - 2,86 (m, 1H), 3,00 - 3,14 (m, 5H), 3,45 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,90-3,94 (m, 1H), 7,12 - 7,15 (m, 1H), 7,22 - 7,25 (m, 1H), 7,27 - 7,31 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,80 - 7,82 (m, 2H), 8,18 (d, 1H).		
1G (enantioenriquecido)		5-metil-1,3-tiazol-2-ilo
EM (ES+) 487,4 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,86 - 1,90 (m, 2H), 1,98 - 2,02 (m, 2H), 2,16 - 2,24 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,53 - 2,64 (m, 1H), 3,02 - 3,12 (m, 1H), 3,17 - 3,24 (m, 1H), 3,51 - 3,70 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 4,07 - 4,25 (m, 4H), 4,30 - 4,40 (m, 2H), 4,94 - 5,01 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,81 - 7,85 (m, 1H), 7,89 (s a, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,50 (d, 1H).		
1H (enantioenriquecido)		1,2,3-triazol-2-ilo
EM (ES+) 489,5 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,71 - 1,76 (m, 4H), 1,88 - 1,97 (m, 1H), 2,20 - 2,30 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,84 - 2,93 (m, 1H), 3,08 - 3,17 (m, 1H), 3,23 - 3,32 (m, 4H), 3,51 - 3,58 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 4,02 - 4,06 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,85 - 7,89 (m, 3H), 7,92 (s a, 1H).		
1I (racémico)		fenoxi
EM (ES+) 484,5 (M+H) ⁺ Tiempo de retención: 1,78 min XBridge C18 4,6x50 mm 5um, 5100% acetonitrilo:agua (0,1% de ácido fórmico).		
1J (enantioenriquecido)		6-metil-pirimidin-2-ilo

EM (ES+) 483,5 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ		
1,52 - 1,59 (m, 2H), 1,60 - 1,67 (m, 2H), 1,97 - 2,08 (m, 2H), 2,18 - 2,30 (m, 2H), 2,57 (s, 3 H), 2,83 - 2,94 (m, 2H), 3,02 - 3,13 (m, 1H), 3,27 - 3,37 (m, 4 H), 3,48 (t, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,77 (s, 3 H), 6,79 - 6,85 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,31 (s, 1 H), 8,61 d, 1 H).		
1K (enantioenriquecido)		6-metil-pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 513,4 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ 1,50 - 1,60 (m, 4 H), 1,75 - 1,88 (m, 1H), 2,01 - 2,08 (m, 1H), 2,35 (s, 3 H), 2,74 - 2,80 (m, 1H), 2,95 - 2,99 (m, 3 H), 3,08 - 3,10 (m, 2H), 3,30 (s, 3 H), 3,35 - 3,45 (m, 4 H), 3,61 (s, 2H), 3,84 - 3,87 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,69 (s, 1H).		

Ejemplo 2**Preparación de 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(5-metoxipiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (2A):**

5



10

15

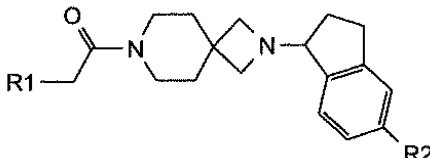
Se preparó una solución de 50 ml de 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (2-1c, 1,30 g, 2,50 mmol) en dioxano desoxigenado (corriente de nitrógeno durante 15 minutos). Se preparó una solución 2M de solución de Na₂CO₃ acuoso (30 ml) y se desoxigenó con una corriente de nitrógeno durante 15 minutos. La solución de pinacolborato anterior (2 ml, 0,1 mmol) se añadió a una placa de 24 viales que contienen el heterohaluro adecuado; en este caso 2-cloro-5-metoxipiridina (14,3 mg, 0,1 mmol). A cada vial se añadió catalizador de Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0,009 mmol). La solución de Na₂CO₃ (1 ml, 2M) se añadió a cada vial usando una multipipeta. Las mezclas de reacción se sellaron y calentaron hasta 110°C en agitación durante 5 horas. El dioxano se eliminó al vacío. A cada vial se añadió acetato de etilo (2 ml) y, después de agitar, se desechó la capa acuosa. La solución de acetato de etilo se concentró y el material en bruto se purificó directamente mediante HPLC preparativa eluyendo con agua/acetoneitrilo. EM (ES) 499,13 (M+H)⁺. Tiempo de retención: 2,12 min XBridge C18 4,6x50 mm 5µm, 5-100% acetoneitrilo:agua (0,1 % de ácido fórmico).

20

Los compuestos citados en la Tabla 2 se prepararon usando el procedimiento descrito con anterioridad para la preparación de 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(5-metoxipiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (2A) con los materiales de partida adecuados. Todos los compuestos de la Tabla 2 son racémicos a menos que se indique lo contrario.

25

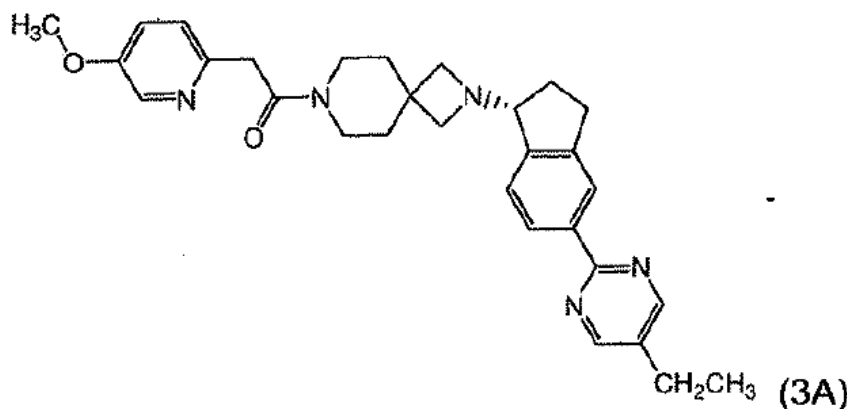
Tabla 2

		
Ejemplo nº	R ¹	R ²
2B	5-metoxipiridin-2-ilo	2-metil-piridin-4-ilo
EM (ES) 483,3 (M+H) ⁺ . Tiempo de retención: 2,04 min		
2C	5-metoxipiridin-2-ilo	4-ciano-piridin-2-ilo
EM (ES) 494,15 (M+H) ⁺ . Tiempo de retención: 2,05 min		
2D	5-metoxipiridin-2-ilo	5-metil-piridin-2-ilo
EM (ES) 483,17 (M+H) ⁺ . Tiempo de retención: 2,28 min		
2E	5-metoxipiridin-2-ilo	5-metoxi-pirimidin-2-ilo
EM (ES) 500,15 (M+H) ⁺ . Tiempo de retención: 2,13 min		
2F	5-metoxipiridin-2-ilo	6-metoxi-pirimidin-4-ilo
EM (ES) 500,25 (M+H) ⁺ . Tiempo de retención: 2,15 min		
2G	5-metoxipiridin-2-ilo	4-metil-piridin-2-ilo
EM (ES) 483,16 (M+H) ⁺ . Tiempo de retención: 2,24 min		
2H	5-metoxipiridin-2-ilo	pirazin-2-ilo
EM (ES) 470,15 (M+H) ⁺ . Tiempo de retención: 1,86 min		

2I	5-metoxipiridin-2-ilo	4,6-dimetil-pirimidin-2-ilo
EM (ES) 498,15 (M+H) ⁺ . Tiempo de retención: 2,28 min		
2J	5-metoxipiridin-2-ilo	6-metil-piridin-2-ilo
EM (ES) 483,15 (M+H) ⁺ . Tiempo de retención: 2,35 min		

Ejemplo 3

5 **Preparación de 2-[(1R)-5-(5-etilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]2,7-diazaspiro[3.5]nonano (3A):**

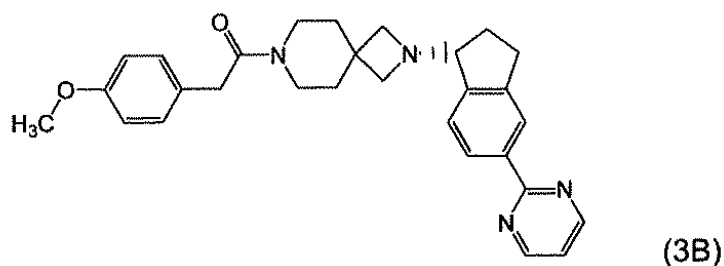


10 A una solución de 2-[(1R)-5-(5-etilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (3-1c, 630 mg, 1,38 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se añadió ácido (5-metoxipiridin-2-il)acético (SM-1aa, 230 mg, 1,38 mmol), HBTU (523 mg, 1,38 mmol) y trietilamina (1,20 ml, 8,5 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el DMF residual se sometió a azeotropismo con tolueno. El residuo se repartió entre 50 ml de acetato de etilo y 50 ml de solución de NaOH 1N. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó en una columna de sílice Analogix (Analogix, Inc., Bulington, WI), 8 g (1-10% de MeOH en CH₂Cl₂ durante 20 minutos) para dar el producto deseado (554 mg, 89,4%) en forma de una espuma blancuzca. El sólido se agitó en 50 ml de éter diisopropílico a reflujo durante 6 horas y se filtró para dar un polvo gris claro (490 mg, 71%).

15 EM(ES+) 498,5 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,28 (t, 3 H), 1,53 – 1,77 (m, 4 H), 1,77 – 2,01 (m, 1H), 2,03 – 2,22 (m, 1H), 2,65 (c, 2H), 2,76 2,94 (m, 1H), 2,95 – 3,18 (m, 5 H), 3,30 – 3,54 (m, 4 H), 3,69 – 3,86 (m, 5 H), 3,88 – 4,04 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,19 – 7,26 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 8,13 – 8,29 (m, 3 H), 8,60 (s, 2H). [α]_D²⁰ = 40,0 grados (c= 10 mg/ml, MeOH).

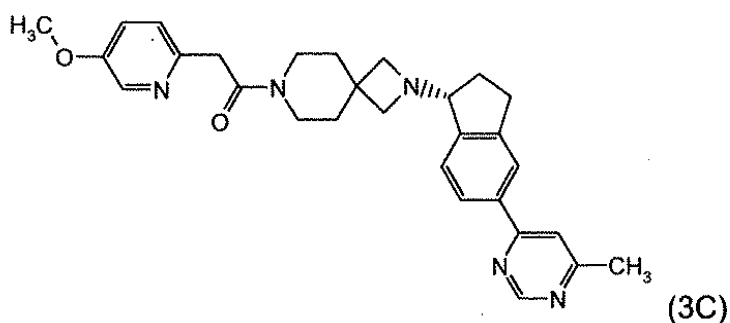
20

Preparación de 7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-[(1R)-5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (3B):



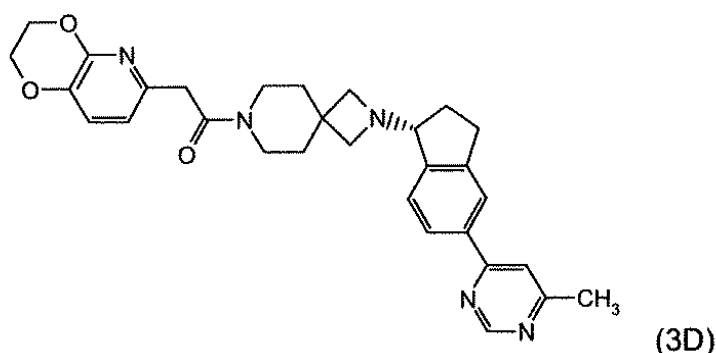
Una mezcla de 2-[(1R)-5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (3-1e, 600 mg, 1,40 mmol), ácido p-metoxifenilacético (232 mg, 1,40 mmol), HBTU (529 mg, 1,40 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 8,6 mmol) en 5 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se eliminó *al vacío*, el residuo se sometió a azeotropismo con tolueno y se repartió entre NaOH 1N (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó en una columna de sílice Analogix (Analogix, Inc., Burlington, WI), 24 g (1-15% de MeOH en DCM durante 30 minutos) para dar el producto en forma de una espuma ligera. Este sólido se agitó con éter dietílico (80 ml) durante 18 horas y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido gris claro (540 mg, 82%). EM (ES+) 469,5 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,52 - 1,58 (m, 2H), 1,65 - 1,72 (m, 2H), 1,87 - 1,95 (m, 1H), 2,12 - 2,21 (m, 1H), 2,82 - 2,90 (m, 1H), 3,02 - 3,15 (m, 5H), 3,33 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,94 - 3,97 (m, 1H), 6,82 - 6,87 (m, 2H), 7,12 - 7,17 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,78 (d, 2H).). [α]_D²⁰ = +43,2 grados (c = 8 mg/ml, MeOH).

Preparación de 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (3C):



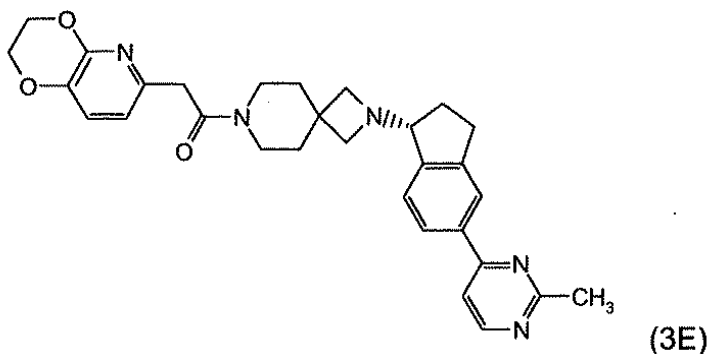
A una mezcla de ácido (5-metoxipiridin-2-il)acético (SM-1aa, 8,90 g, 53,2 mmol) en diclorometano (225 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (8,63 g, 53,2 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. En un matraz aparte se añadió trietilamina (28,3 ml, 203 mmol) a una mezcla de 2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-diclorhidrato (3,1 g, 22,5 g, 50, mmol) en diclorometano (113 ml). El ácido activado se añadió a la solución de amina y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron hidróxido sódico acuoso (1N, 80 ml) y 100 ml de agua y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La capa acuosa se lavó con 150 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl acuoso (3x) para eliminar el material de partida amina residual. La solución orgánica se concentró hasta un aceite de color ámbar-verde claro y se agitó a 50°C en EtOAc (150 ml) hasta obtener una solución. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente con agitación. Se formó una solución y la suspensión espesa se diluyó con 5 ml de EtOAc y 50 ml de heptanos. La suspensión espesa se agitó durante 1 hora y se filtró en nitrógeno para dar 2-(5-metoxi-piridin-4-il)-1-{2-[(R)-5-(6-metil-pirimidin-4-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-il}etanona (22 g, 89,7%) forma de un sólido blancuzco. EM (ES+) 484,4 (M+H)⁺ RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,74 (dt, 4H), 1,95 - 1,99 (m, 1H), 2,25 - 2,36 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,89 - 2,99 (m, 1H), 3,11 - 3,21 (m, 1H), 3,34 - 3,46 (m, 4H), 3,51 - 3,61 (m, 4H), 3,83 - 3,92 (m, 5H), 4,17 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 9,02 (s, 1H). [α]_D²⁰ = +55,0 grados (c = 1 mg/ml MeOH).

Preparación de 6-(2-{2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-dihidro[1.4]dioxino[2,3-b]piridina (3D).



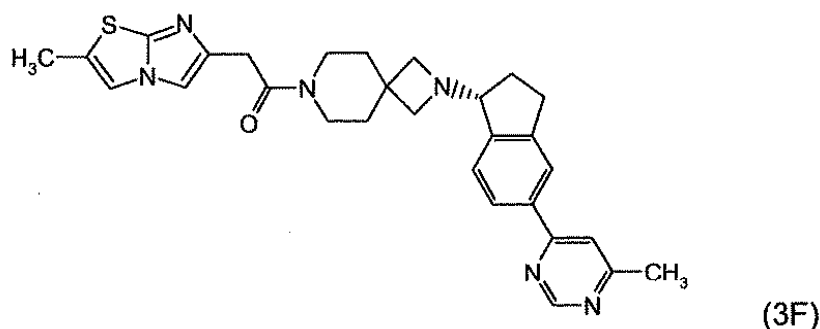
A una suspensión de 2-[(R)-5-(6-metil-pirimidin-4-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (3-1g, 450 mg, 1,10 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadió trietilamina (0,93 ml, 6,63 mmol). Una vez que la mezcla se convirtió en una solución homogénea se añadió a una solución de ácido (2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)acético (SM-1aj, 2,87 mg, 1,24 mmol) en 3 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió HBTU (432 mg, 1,10 mmol) en 2 ml de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de NaHCO₃ y se diluyó con 50 ml de diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó en una columna de fase inversa Biotage (Biotage Inc.) eluyendo con 95-50% en de EtOAc en CH₃CN para proporcionar 310 mg (55%) del producto deseado en forma de un polvo blancuzco. EM (ES+) 512,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 1,66 -1,77 (m, 4H), 1,92 (cd, 1H), 2,18 2,33 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,90 (s, 1H), 3,04 -3,19 (m, 1H), 3,25-3,30 (m, 2H), 3,31 -3,37 (m, 2H), 3,48-3,57 (m, 4H), 3,73 (s, 2H), 4,05-4,09 (m, 1H), 4,18-4,26 (m, 2H), 4,35 -4,46 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), [α]_D²⁰ = +49,0 deg (c = 2,0 mg/ml, MeOH).

Preparación de 6-(2-{2-[(1R)-5-(2-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina (3E)



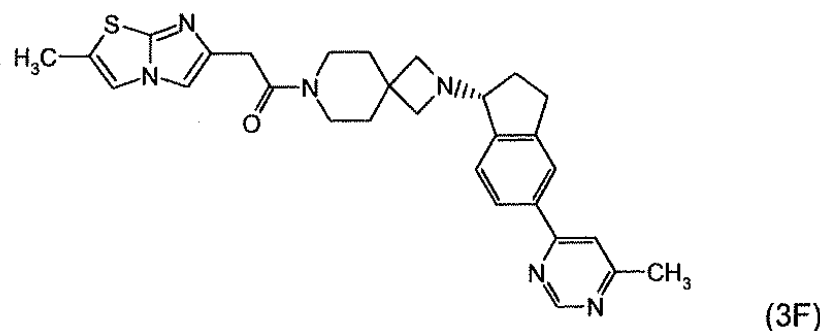
A una mezcla de ácido 2-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il) acético (SM-1aj, 27,27 g, 139,73 mmol), diclorometano (495 ml) y trietilamina (67,74 ml, 468,03 mmol) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (22,66 g, 139,73 mmol) a 20°C y la mezcla resultante se calentó hasta 40°C y se agitó durante 2 horas. La reacción se cargó con 2-[(R)-5-(2-metilpirimidin-4-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (3-1h, 49,50 g, 121,51 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 2 horas, monitorizando mediante HPLC el consumo del material de partida amina. La temperatura de reacción se ajustó a menos de 25°C y se cargó con agua (1500 ml) y se agitó durante 5 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró hasta sequedad y se retollenó con EtOAc (1000 ml) y se concentró de forma adicional hasta aproximadamente 300 ml. La solución espesa resultante se enfrió hasta 20°C y se agitó hasta que se formaron los cristales. La mezcla muy espesa se diluyó con EtOAc (1000 ml) y se agitó durante 5 minutos, se filtró y se secó al vacío a 45°C, para dar el compuesto del título (21,8 g, 35%). EM (ES+) 512,5 (M+H)⁺.RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,64 - 1,75 (m, 4 H), 1,90 - 2,00 (m, 1 H), 2,14 - 2,23 (m, 1 H), 2,81 (s, 3 H), 2,85 - 2,94 (m, 1 H), 3,08 - 3,20 (m, 5 H), 3,45 - 3,57 (m, 4 H), 3,77 (s, 2 H), 3,98 (dd, 1 H), 4,22 - 4,28 (m, 2 H), 4,41-4,46 (m, 2 H), 6,91 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,65 (d, 1 H).

Preparación de 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (3F) Procedimiento A



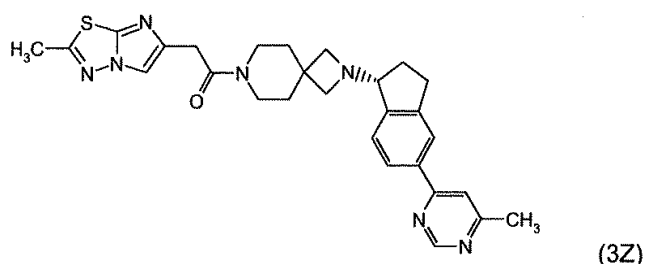
A una suspensión de 2-[(R)-5-(6-metil-pirimidin-4-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (3-1g, 540 mg, 1,22 mmol) en 10 ml de diclorometano se añadió trietilamina (492 mg, 490 mmol). Una vez que la mezcla se convirtió en una solución homogénea se añadió a una solución de ácido (2-metil-7,7a-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)acético (SM-1ad, 251 mg, 1,28 mmol) en 3 ml de diclorometano. La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió HBTU (462 mg, 1,22 mmol) en 2 ml de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de NaHCO₃ y se diluyó con 50 ml de diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en 5 ml de CH₃CN y la solución se calentó hasta 100°C durante 1 hora con agitación. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y los sólidos resultantes se filtraron al vacío para dar el producto deseado en forma de un polvo blancuzco (428 mg, 69%). EM (ES+) 513,5 (M + H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 1,70-1,74 (m, 4 H), 1,88-1,96 (m, 1 H), 2,27 - 2,34 (m, 2 H), 2,40 (s, 3H), 2,58 (s, 3 H), 2,86-2,97 (m, 1 H), 3,11-3,15 (m, 1 H), 3,31-3,34 (m, 3 H), 3,52-3,55 (m, 4 H), 3,78 (s, 2 H), 4,05-4,09 (m, 1 H), 7,33 (s, 2 H), 7,55 (d, 1 H), 7,78 -7,79 (m, 1 H), 7,94 -8,03 (m, 2 H), 8,93 (s, 1 H), [α]_D²⁰ = +45,3 grados (c = 2,5 mg/ml, MeOH).

Preparación de 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3F) Procedimiento B



A una mezcla de ácido (2-metil-7,7a-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)acético (SM-1ad, 2,52 g, 12,85 mmol), diclorometano (50 ml) y trietilamina (1,63 ml, 11,68 mmol) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (2,08 g, 12,85 mmol) a 20°C y la mezcla resultante se calentó hasta 40°C y se agitó durante 2 horas. El análisis HPLC tras 2 horas indicó una conversión > 98% hasta el intermedio deseado. Después, la reacción se cargó con trietilamina (6,51 ml, 46,72 mmol), seguido por 2-[(R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (3-1g, 5,0 g, 11,68 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 2 horas, monitorizando mediante HPLC el consumo del material de partida amina. La temperatura de reacción se ajustó a menos de 25°C y se cargó con agua (15 ml) y se agitó durante 5 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (15 ml). La capa orgánica se concentró para eliminar el diclorometano sustituyendo con isopropanol hasta un volumen de aproximadamente 70 ml a presión atmosférica hasta alcanzar 81°C. La temperatura se redujo hasta 50°C y se mantuvo para cristalización. Una vez formados los sólidos, la temperatura se ajustó hasta 10°C a 0,2°C/min (2,5 horas) y se mantuvo durante 1 hora. Después, el sólido se filtró y la torta del filtro se lavó con isopropanol y el producto se secó al vacío a 45°C durante 8 horas para obtener el producto deseado 3F en forma de un polvo blancuzco (4,73 g, 79%).

Preparación de 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiazol-6-il)acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (3Z).



5 A una mezcla de 2-[(R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-indan-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano clorhidrato (3-1g, 800 g, 1,87 mol), ácido (2-(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acético (SM-1ae, 406,4, 2,06 mol) y trietilamina (1,31 l, 9,37 mol) en diclorometano (8 l) se añadió T3P (2150 g, 3,37 mol) gota a gota durante 45 minutos y se agitó durante 1 hora manteniendo una temperatura entre 20 y 30°C. Se añadió agua gota a gota (4 l) y la reacción se agitó a 30°C durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se concentró para eliminar el disolvente residual a vacío parcial a 20°C. La capa acuosa se trató con carbón activado (20% en peso), se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de Celite® lavando con agua. El filtrado se ajustó hasta pH 7,5-8,0 con NaOH 1N. La suspensión espesa resultante se extrajo con diclorometano (12 l) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 4 litros. Se añadió acetato de isopropilo (12 l) y la solución se concentró a presión reducida a 78°C hasta 8 l. La solución se enfrió lentamente durante 4 horas a 20°C. La suspensión espesa resultante se agitó durante 1 hora, se filtró y se lavó con acetato de isopropilo (2,4 l). El sólido resultante se secó de forma adicional al vacío a 45°C durante 8 horas para dar el compuesto del título 3Z en forma de un sólido cristalino blanco (883 g, 92%). EM (ES+) 514,0 (M+H)⁺. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,69 - 1,72 (m, 4 H), 1,88 - 1,96 (m, 1 H), 2,11 - 2,22 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H), 2,82 - 2,88 (m, 1 H), 3,03 - 3,20 (m, 5 H), 3,49 - 3,55 (m, 4 H), 3,77 (s, 2 H), 3,93 - 3,97 (m, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,53 (s, 1H), 7,61 (s, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H).

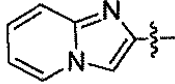
20 Formación de sal: Un reactor de 5 l equipado con un agitador mecánico, una línea de nitrógeno y un condensador se cargó con el material mencionado con anterioridad (200 g, 389,4 mmol), seguido por etanol (2 l). La mezcla resultante se calentó después hasta 70°C y se agitó durante al menos 10 minutos. En un matraz separado se cargó ácido fumárico (51,97 g, 447,8 mmol), seguido por etanol (2 l). La mezcla resultante se agitó hasta que se disolvió y se mezclaron las dos soluciones etanólicas, Manteniendo la temperatura del recipiente a > 65°C. La solución resultante se agitó después durante 1 hora a 70°C en nitrógeno y en agitación. Esto se enfrió después a 0,2°C por minuto hasta 55°C, se mantuvo a 55°C durante al menos 1 hora, después se enfrió hasta 5°C a 0,2°C/min y se mantuvo durante al menos 12 horas a 5°C. La solución se filtró después, se lavó adicionalmente con etanol (400 ml) y se secó a 50°C con nitrógeno durante la noche. La sal de fumarato deseada del compuesto del título (208,4 g, rendimiento del 85%) se aisló en forma de un sólido blancuzco.

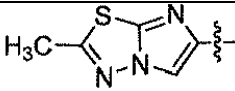
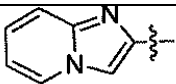
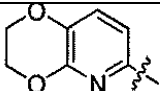
30 Los compuestos citados en la Tabla 3 a continuación se prepararon usando procedimientos similares a los descritos con anterioridad para la preparación de 3A-3F, 3Z con los materiales de partida adecuados. A menos que se indique lo contrario, la designación estereoquímica de los ejemplos siguientes en la Tabla 3 es R.

Tabla 3

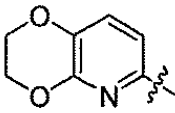
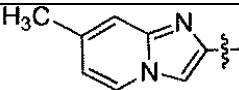
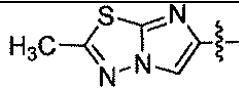
Ejemplo nº	R ¹	R ²
3G	5-metoxipiridin-2-ilo	pirimidin-2-ilo

ES 2 557 895 T3

EM (ES+) 470,5 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 1,52 - 1,58 (m, 2H), 1,65 - 1,72 (m, 2H), 1,87 - 1,95 (m, 1H), 2,12 - 2,21 (m, 1H), 2,82 - 2,90 (m, 1H), 3,02 - 3,15 (m, 5H), 3,33 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,94 - 3,97 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,80 (d, 2H).		
3H	5-metoxipiridin-2-ilo	5-metil-pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 484,5 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 1,60 - 1,70 (m, 4H), 1,92 - 2,00 (m, 1H), 2,19 - 2,27 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,83 - 2,91 (m, 1H), 3,01 - 3,10 (m, 1H), 3,27 - 3,37 (m, 4H), 3,41 - 3,50 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,13 - 4,16 (m, 1H), 7,12 - 7,20 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,20 - 8,25 (m, 3H), 8,60 (s, 2H).		
3I	5-metilpiridin-2-ilo	pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 454,2 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,66 - 1,74 (m, 4H), 1,87 - 1,95 (m, 1H), 2,20 - 2,28 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,84 - 2,92 (m, 1H), 3,07 - 3,15 (m, 1H), 3,25 - 3,33 (m, 4H, solapando con CD ₃ OD), 3,48 - 3,55 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 4,03 - 4,07 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,57 - 7,60 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,24 - 8,29 (m, 2H), 8,79 (d, 2H).		
3J	5-metilpiridin-2-ilo	1-metil-1H-pirazol-3-ilo
EM (ES+) 456,3 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,79 - 1,83 (m, 4 H), 2,13 - 2,17 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,41 - 2,60 (m, 1 H), 3,01 - 3,04 (m, 1 H), 3,18 - 3,22 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 3,48 - 3,54 (m, 4 H), 3,92 (s, 3 H), 4,00 - 4,04 (m, 2 H), 4,10 - 4,14 (m, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 7,42 - 7,63 (m, 2 H), 7,65 - 7,89 (m, 2 H), 8,17 - 8,36 (m, 2 H).		
3K	5-metilpiridin-2-ilo	2-metil-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 484,4 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,76 - 1,81 (m, 4 H), 2,04 - 2,09 (m, 1 H), 2,40 - 2,46 (m, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,97 - 3,03 (m, 1 H), 3,13 - 3,22 (m, 1 H), 3,55 - 3,58 (m, 4 H), 3,72 - 3,75 (m, 2 H), 3,82 - 3,87 (m, 7 H), 4,57 - 4,60 (m, 1 H), 7,27 - 7,29 (m, 1 H), 7,36 - 7,39 (m, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,67 (s, 1 H).		
3L		6-metil-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 493,1 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 1,67 - 1,72 (m, 4H), 1,94 - 1,98 (m, 1 H), 2,16 - 2,20 (m, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,86 - 2,91 (m, 1 H), 3,05 - 3,16 (m, 5 H), 3,54 - 3,58 (m, 4 H), 3,93 (s, 3 H), 6,75 - 6,78 (m, 1 H), 7,14 - 7,17 (m, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,54 - 7,58 (m, 3 H), 7,86 (t, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,07 (d, 1H), 9,13 (s, 1H).		
3M	5-metilpiridin-2-ilo	6-metil-pirimidin-4-ilo

EM (ES+) 468,4 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,80 - 1,84 (m, 4H), 2,11 - 2,20 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,54 - 2,58 (m, 1H), 2,61 (s, 3H) 3,13 - 3,17 (m, 1H), 3,20 - 3,25 (m, 1H), 3,44 - 3,53 (m, 3H), 3,96 - 4,15 (m, 4H), 4,00 - 4,05 (m, 2H), 4,19 - 4,24 (m, 2H), 7,13 - 7,16 (m, 1H), 7,23 - 7,26 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 9,09 (s, 1H).		
3N	5-metoxipiridin-2-ilo	1-metil-1H-pirazol-3-ilo
EM (ES+) 472,4 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 1,13 - 1,24 (m, 2 H), 1,27 (t, 1 H), 1,30 - 1,36 (m, 3 H), 1,51 - 1,60 (m, 1 H), 1,88 (d, 1 H), 2,33 - 2,43 (m, 1 H), 2,50 - 2,61 (m, 1 H), 2,80 - 2,97 (m, 4 H), 2,99 - 3,10 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,36 - 3,44 (m, 2 H), 3,47 - 3,56 (m, 4 H), 4,26 (t, 1 H), 6,05 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 7,05 - 7,14 (m, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,35 - 7,41 (m, 1 H), 7,70 (d, 1 H). [α] _D ²⁰ = +21,2 grados (c = 10 mg/ml, metanol).		
3O		pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 500,2 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,72-1,75 (m, 4 H), 1,91 - 1,92 (m, 2 H), 2,25 - 2,27 (m, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,89 - 2,91 (m, 1 H), 3,09 - 3,12 (m, 1 H), 3,32 - 3,34 (m, 3 H), 3,53 - 3,57 (m, 4 H), 3,78 (s, 2 H), 4,07 - 4,10 (m, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,80 (d, 2 H). [α] _D ²⁰ = +19,7 grados (c = 4,6 mg/ml, metanol).		
3P	5-metoxi-2-acetamidofenilo,	pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 526,0 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 1,62 - 1,75 (m, 4 H), 1,84 - 1,99 (m, 1 H), 2,11 - 2,21 (m, 1H), 2,20 (5, 3 H), 2,76 - 2,91 (m, 1 H), 2,97 - 3,21 (m, 5 H), 3,43 - 3,49 (m, 2H), 3,54 - 3,59 (m, 2H), 3,62 (5, 2 H), 3,78 (5, 3 H), 3,88 - 4,01 (m, 1 H), 6,57 (dd, 1 H), 6,89 - 7,01 (m, 1 H), 7,16 (t, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 8,23 (dd, 1 H), 8,28 (5, 1 H), 8,77 (d, 2 H), 10,17 (s a, 1 H).		
3Q		pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 479,6 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,72 - 1,76 (m, 4 H), 1,91 - 1,94 (m, 1 H), 2,25 - 2,29 (m, 1 H), 2,86 - 2,94 (m, 1 H), 3,11 - 3,14 (m, 1 H), 3,28 - 3,35 (m, 4 H), 3,52 - 3,63 (m, 4 H), 3,91 (s, 2 H), 4,08 (dd, 1 H), 6,89 (td, 1 H), 7,25 - 7,31 (m, 1 H), 7,34 (t, 1 H), 7,47 (dd, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 8,82 (d, 2 H).		
3R		pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 498,5 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 1,68 (dt, 3 H), 1,81 - 1,92 (m, 4 H), 2,13 - 2,25 (m, 1H), 2,82 - 2,93 (m, 1 H), 3,02 - 3,26 (m, 4 H), 3,41 - 3,51 (m, 4 H), 3,61 - 3,64 (m, 1H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 4,12 - 4,56 (m, 4 H), 6,89 (d, 1 H), 7,10 - 7,20 (m, 2 H), 7,34 - 7,42 (m, 1 H), 8,22 - 8,28 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,79 (d, 2 H).		
3S	5-metoxipiridin-2-ilo	4-metil-pirimidin-2-ilo

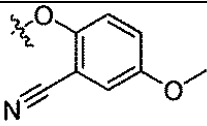
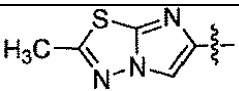
ES 2 557 895 T3

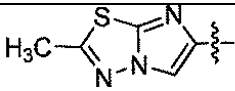
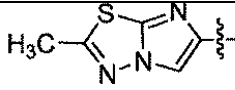
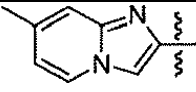
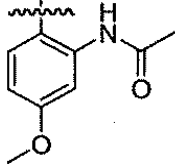
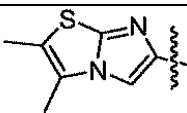
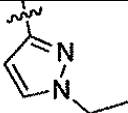
EM (ES+) 484,6 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 2,32 - 2,35 (m, 4 H), 2,60 - 2,71 (m, 1 H), 2,82 - 2,94 (m, 1 H), 3,56 - 3,68 (m, 1 H), 3,80 (d, 3 H), 3,87 - 3,94 (m, 2 H), 4,12 (s, 3 H), 4,16 - 4,26 (m, 4 H), 4,58 (s, 2 H), 4,61 (s, 3 H), 4,65 - 4,72 (m, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,14 (dd, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 8,96 - 9,02 (m, 2 H), 9,05 (s, 1 H), 9,52 (d, 1 H).		
3T	5-metilpiridin-2-ilo	4-metil-pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 468,4 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,69 - 1,72 (m, 4 H), 1,86 - 1,97 (m, 1 H), 2,19 - 2,30 (m, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,86 - 2,94 (m, 1 H), 3,08 - 3,18 (m, 1 H), 3,26 - 3,33 (m, 4 H), 3,52 - 3,56 (m, 4 H), 3,90 (s, 2 H), 4,03 - 4,11 (m, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 2 H), 7,46 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,24 - 8,33 (m, 2 H), 8,63 (d, 1 H).		
3U		4-metil-pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 512,4 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,70 - 1,77 (m, 4 H), 1,89 - 1,97 (m, 1 H), 2,21 - 2,31 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,84 - 2,94 (m, 1 H), 3,08 - 3,18 (m, 1 H), 3,26 - 3,33 (m, 4 H), 3,50 - 3,57 (m, 4 H), 3,74 (s, 2 H), 4,05 - 4,12 (m, 1 H), 4,22 - 4,27 (m, 2 H), 4,39 4,43 (m, 2 H), 6,84 (d, 1 H), 7,20 - 7,25 (m, 2 H), 7,46 (d, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H).		
3V	5-metoxipiridin-2-ilo	6-metoxi-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 500,3 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,71 (dt, 4 H), 1,91 - 1,95 (m, 1 H), 2,21 - 2,30 (m, 1 H), 2,86 - 2,94 (m, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 3,26 - 3,36 (m, 4 H), 3,50 - 3,58 (m, 4 H), 3,85 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,02 (s, 2 H), 4,08 (dd, 1 H), 7,24 - 7,29 (m, 2 H), 7,36 (dd, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,75 (s, 1 H).		
3W	4-metoxifenilo	5-etil-pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 497,2 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1,25 (t, 3 H), 1,48 - 1,58 (m, 4 H), 1,82 - 1,86 (m, 1 H), 2,03 - 2,11 (m, 1 H), 2,66 (c, 2 H), 2,78 - 2,85 (m, 1 H), 2,98 (p, 3 H), 3,06 - 3,09 (m, 2 H), 3,34 - 3,41 (m, 4 H), 3,61 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,85 - 3,88 (m, 1 H), 6,86 (d, 2 H), 7,13 (d, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,76 (s, 2 H).		
3X		pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 493,0 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,74 - 1,94 (m, 4 H), 2,03 (m, 1 H), 2,28 - 2,45 (m, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,93 - 3,11 (m, 1 H), 3,23 (dt, 1 H), 3,33 - 3,40 (m, 2 H), 3,42 - 3,54 (m, 2 H), 3,55 - 3,71 (m, 4 H), 3,98 (s, 2 H), 4,18 (dd, 1 H), 6,85 (dd, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,31 - 8,48 (m, 3 H), 8,92 (d, 2 H).		
3Y		4-metil-pirimidin-2-ilo

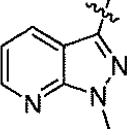
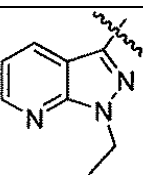
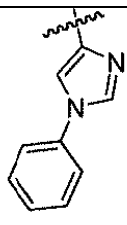
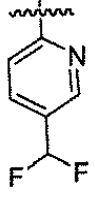
ES 2 557 895 T3

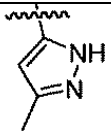
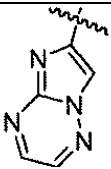
EM (ES+) 514,0 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,79 - 1,84 (m, 4 H), 1,98 - 2,24 (m, 1 H), 2,34 - 2,59 (m, 4 H), 2,66 - 2,85 (m, 3 H), 3,03 - 3,06 (m, 1 H), 3,19 - 3,21 (m, 1 H), 3,56 - 3,61 (m, 4 H), 3,79 (s, 2 H), 3,93 (d, 2 H), 4,04 (d, 2 H), 4,73 - 4,76 (m, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 8,24 - 8,49 (m, 2 H), 8,65 (d, 1 H).		
3AA	5-metoxipiridin-2-ilo	6-etilpirimidin-4-ilo
EM (ES+) 498,1 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,33 (t, 3 H), 1,64 - 1,75 (m, 4 H), 1,89 - 1,93 (m, 1 H), 2,17 - 2,31 (m, 1 H), 2,79 - 2,88 (m, 2 H), 2,92 (d, 1 H), 3,05 - 3,17 (m, 1 H), 3,21 - 3,27 (m, 2 H), 3,30 - 3,34 (m, 2 H), 3,48 - 3,56 (m, 4 H), 3,84 (s, 3 H), 3,85 (s, 2 H), 4,00 - 4,11 (m, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 7,34 (dd, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 9,01 (s, 1 H).		
3AB	2-ciano-metoxifenilo	6-etil-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 522,1 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,32 - 1,39 (t, 3 H), 1,78 - 1,93 (m, 1 H), 1,80 - 1,95 (m, 4 H), 2,02 - 2,08 (m, 1 H), 2,37 - 2,43 (m, 1 H), 2,88 (c, 2 H), 3,02 (d, 1 H), 3,16 - 3,26 (m, 1 H), 3,58 - 3,81 (m, 8 H), 3,83 (s, 3 H), 3,90 - 3,93 (m, 2 H), 4,40 - 4,44 (m, 1 H), 7,16 - 7,20 (m, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,60 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 9,05 (d, 1 H).		
3AC	5-metoxipiridin-2-ilo	6-ciano-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 495,1 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,73 (dt, 4 H), 1,85 - 2,03 (m, 1 H), 2,18 - 2,37 (m, 1 H), 2,82 - 3,02 (m, 1 H), 3,10 - 3,21 (m, 1 H), 3,24 - 3,31 (m, 2 H), 3,34 - 3,38 (m, 2 H), 3,50 - 3,63 (m, 4 H), 3,87 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,10 (dd, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,13 - 8,19 (m, 2 H), 8,46 (d, 1 H), 9,30 (d, 1 H).		
3AD	4-metoxifenilo	oxazol-2-ilo
EM (ES+) 458,1 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,58 (d, 2 H), 1,67 - 1,75 (m, 2 H), 1,86 - 1,97 (m, 1 H), 2,18 - 2,32 (m, 2 H), 2,83~2,96 (m, 1 H), 3,06 - 3,17 (m, 2 H), 3,21 - 3,24 (m, 2 H), 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 3,51 - 3,59 (m, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 4,03 - 4,05 (m, 1 H), 6,85 - 6,90 (m, 2 H), 7,13 - 7,19 (m, 2 H), 7,28 (d, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,85 (dd, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H).		
3AE	5-metoxi-piridin-2-ilo	pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 470,2 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 1,64 - 1,78 (m, 4 H), 1,88 - 2,00 (m, 1 H), 2,21 - 2,34 (m, 1 H), 2,87 - 2,97 (m, 1 H), 3,09 - 3,20 (m, 1 H), 3,26 - 3,32 (m, 2 H), 3,33 - 3,39 (m, 2 H), 3,54 (q, 4 H), 3,85 (s, 3 H), 3,87 (s, 2 H), 4,11 (dd, 1 H), 7,23 - 7,30 (m, 1 H), 7,33 - 7,39 (m, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,94 - 8,04 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 9,16 (s, 1 H).		
3AF	5-ciclopropilpiridin-2-ilo	pirimidin-2-ilo

ES 2 557 895 T3

EM (ES+) 479,7 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 0,71 - 0,74 (m, 2 H), 1,02 - 1,05 (m, 2 H), 1,68 - 1,74 (m, 4 H), 1,88 - 1,97 (m, 2 H), 2,21 - 2,29 (m, 1 H), 2,86 - 2,94 (m, 1 H), 3,09 - 3,16 (m, 1 H), 3,26 - 3,30 (m, 4 H), 3,48 - 3,56 (m, 4 H), 3,88 (s, 2 H), 4,06 - 4,08 (m, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 8,27 (s, 2 H), 8,82 (d, 2 H).		
3AG	5-metoxipiridin-2-ilo	oxazol-2-ilo
EM (ES+) 459,1 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,43 (t, 1 H), 1,70 (s a, 4 H), 2,19 (s, 2 H), 2,90 (s a, 1 H), 3,06 - 3,29 (m, 5 H), 3,46 - 3,56 (m, 4 H), 3,83 - 3,89 (m, 5 H), 7,17 (dd, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 2 H), 7,42 (s a, 1 H), 7,69 - 7,73 (m, 1 H), 7,87 - 7,92 (m, 1 H), 7,93 - 7,98 (m, 1 H), 8,21 (d, 1 H).		
3AH	4-(trifluorometil)fenilo	pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 507,9 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 1,63 - 1,72 (m, 4 H), 1,92 - 1,98 (m, 1 H), 2,16 - 2,25 (m, 1 H), 2,84 - 2,92 (m, 1 H), 3,08 - 3,11 (m, 1 H), 3,14 - 3,22 (m, 4 H), 3,33 - 3,36 (m, 2 H), 3,50 - 3,53 (m, 2 H), 3,71 (5,2 H), 4,03 (t, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 7,36 - 7,39 (m, 3 H), 7,57 (d, 2 H), 8,26 (d, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H).		
3AI		6-metil-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 524,6 (M+H) ⁺		
RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 1,70 - 1,76 (m, 2 H), 1,78 - 1,84 (m, 2 H), 1,93 - 1,97 (m, 1 H), 2,16 - 2,20 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,86 - 2,30 (m, 1 H), 3,10 (dt, 1 H), 3,15 - 3,19 (m, 4 H), 3,49 - 3,59 (m, 4 H), 3,79 (s, 3 H), 3,97 (dd, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 7,01 - 7,04 (m, 1 H), 7,05 - 7,09 (m, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7,56 (s,1 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,95 (s,1 H), 9,12(d, 1H).		
3AJ	4-metoxifenilo	H
EM (ES+) 391,3 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,53 - 1,59 (m, 2 H), 1,65 - 1,73 (m, 2 H), 1,84 - 1,88 (m, 1 H), 2,14 - 2,25 (m, 1 H), 2,80 - 2,82 (m, 1 H), 3,04 (dt, 1 H), 3,22 - 3,27 (m, 2 H), 3,29 - 3,33 (m, 2 H), 3,42 - 3,47 (m, 2 H), 3,50 - 3,56 (m, 2 H), 3,69 (5, 2 H), 3,76 (5, 3 H), 4,04 (dd, 1 H), 6,87 (d, 2 H), 7,12 - 7,18 (m, 3 H), 7,19 7,27 (m, 2 H), 7,33 (d, 1 H).		
3AK	5-ciclopropilpiridin-2-ilo	6-metil-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 494,3 (M+H) ⁺		
Tiempo de retención: 1,72 min		
3AL		4,6-dimetil-pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 528,3 (M+H) ⁺		
Tiempo de retención: 1,99 min		

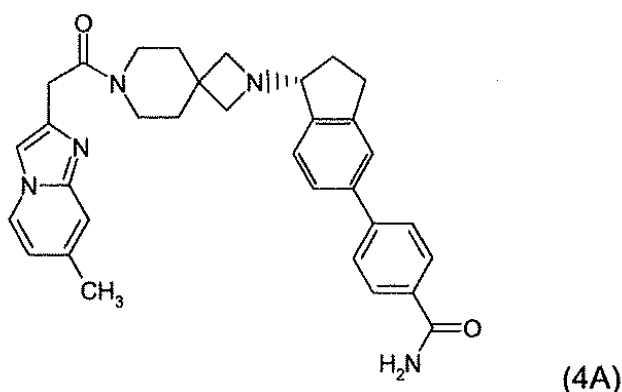
3AM	2-ciano-metoxifenilo	6-metil-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 508,6 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,70 - 1,77 (m, 2 H), 1,78 - 1,85 (m, 2 H), 1,90 - 1,94 (m, 1 H), 2,23 - 2,27 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,87 - 2,91 (m, 1 H), 3,12 (dt, 1 H), 3,23 - 3,27 (m, 2 H), 3,33 (dd, 2 H), 3,50 - 3,58 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 3,88 (s, 2 H), 4,06 (dd, 1 H), 7,13 - 7,17 (m, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,98 (d, 1 H).		
3AN		5-metil-pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 514,3 (M+H) ⁺ Tiempo de retención: 1,90 min		
3AO		2,6-dimetil-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 528,3 (M+H) ⁺ Tiempo de retención: 1,73 min		
3AP		6-ciano-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 518,3 (M+H) ⁺ Tiempo de retención: 1,59 min		
3AQ		6-metil-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 540,3 (M+H) ⁺ Tiempo de retención: 1,95 min		
3AR		6-metil-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 527,7 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,73 - 1,77 (m, 4 H), 1,92 - 1,96 (m, 1 H), 2,24 - 2,28 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 2,90 - 2,94 (m, 1 H), 3,14 (dt, 1 H), 3,29 (dd, 2 H), 3,35 (dd, 2 H), 3,57 (d, 4 H), 3,79 (s, 2 H), 4,09 (dd, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 9,01 (d, 1 H).		
3AS		pirimidin-2-ilo

EM (ES+) 457,3 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 1,41 (t, 3 H), 1,56 - 1,67 (m, 4 H), 1,84 - 1,91 (m, 1 H), 2,10 - 2,17 (m, 1 H), 2,79 - 2,88 (m, 1 H), 3,01 - 3,04 (m, 1 H), 3,05 - 3,17 (m, 4 H), 3,33 - 3,48 (m, 4 H), 3,71 (s, 2 H), 3,92 (dd, 1 H), 4,08 (c, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,75 (d, 2 H).		
3AT		6-metilpirimidin-4-ilo
EM (ES+) 508,5 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,70 - 1,76 (m, 4 H), 1,93 - 1,97 (m, 1 H), 2,26 - 2,30 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,91 - 2,94 (m, 1 H), 3,15 (dt, 1 H), 3,28 - 3,31 (m, 2 H), 3,36 (d, 2 H), 3,55 - 3,59 (m, 2 H), 3,60 - 3,65 (m, 2 H), 4,08 (s, 3 H), 4,11 (dd, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 7,21 (dd, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,22 (dd, 1 H), 8,54 (dd, 1 H), 9,02 (d, 1 H).		
3AU		6-metilpirimidin-4-ilo
EM (ES+) 522,6 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,44 (td, 3 H), 1,62 - 1,68 (m, 4 H), 1,88 - 1,92 (m, 1 H), 2,21 - 2,24 (m, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,86 - 2,30 (m, 1 H), 3,10 (dt, 1 H), 3,19 - 3,25 (m, 2 H), 3,26 - 3,31 (m, 2 H), 3,50 - 3,55 (m, 2 H), 3,56 - 3,62 (m, 2 H), 4,04 (dd, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 4,49 (c, 2 H), 7,16 (ddd, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,18 (dc, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,98 (s, 1 H).		
3AV		pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 505,4 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,76 - 1,82 (m, 4 H), 1,95 - 1,99 (m, 1 H), 2,29 - 2,33 (m, 1 H), 2,92 - 2,96 (m, 1 H), 3,12 - 3,21 (m, 1 H), 3,38 (dd, 2 H), 3,45 (d, 2 H), 3,57 - 3,63 (m, 4 H), 3,78 (s, 2 H), 4,18 (dd, 1 H), 7,36 (t, 1 H), 7,41 (tt, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 5 H), 8,08 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,84 (d, 2 H).		
3AW		pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 490,3 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ CN) δ 1,80 (t, 1 H), 1,86 (t, 1 H), 1,90 (t, 1 H), 1,97 (t, 1 H), 2,19 - 2,23 (m, 1 H), 2,47 - 2,59 (m, 1 H), 3,05 - 3,09 (m, 1 H), 3,25 (dt, 1 H), 3,42 - 3,63 (m, 4 H), 3,94 (m, 2 H), 4,10 - 4,22 (m, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 4,93 (t, 1 H), 6,87 - 7,16 (m, 1 H), 7,38 (dd, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H).		

3AX		pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 443,1 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,65 - 1,79 (m, 4 H), 1,95 - 2,06 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 2,28 - 2,42 (m, 1 H), 2,93 - 2,97 (m, 1 H), 3,11 - 3,17 (m, 1 H), 3,43 - 3,59 (m, 8 H), 3,71 (s, 2 H), 4,25 4,33 (m, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,83 (d, 2 H).		
3AY		6-metil-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 495,4 (M+H) ⁺ Tiempo de retención: 1,84 min		
3AZ	5-ciclopropilpiridin-2-ilo	6-ciano-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 505,3 (M+H) ⁺ Tiempo de retención: 1,94 min		

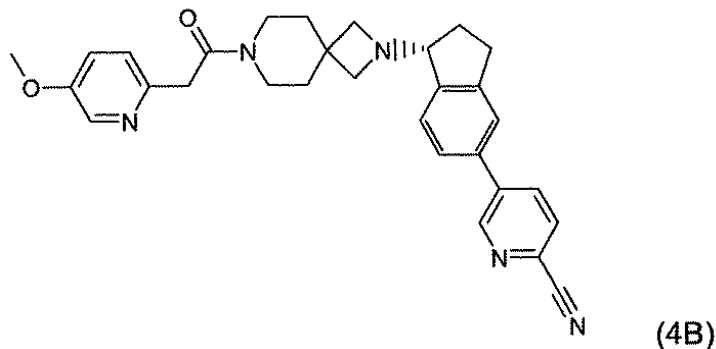
Ejemplo 4

5 **Preparación de 4-[(1R)-1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]benzamida (4A).**



10 A una mezcla de 4-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il)-inden-5-il]-benzamida diclorhidrato (4-1b, 53 mg, 0,14 mmol) en 5 ml de diclorometano se añadió ácido 7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (25 mg, 0,13 mmol), trietilamina (53 mg, 0,52 mmol) y EDCI (25 mg, 0,13 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de 10 ml de NaHCO₃ saturado. Se añadió diclorometano (50 ml) y la solución orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (en Phenomenex Luna (2) C18 21,2 x 150mm, 5% de H₂O/ 95% de MeOH (0,1% de ácido fórmico), 10,0 min, 28ml/min) para proporcionar el producto deseado (6,6 mg, 9%) en forma de una goma. EM (ES+) 534,1 (M+H)⁺.
15 RMN de ¹H (CD₃OD) δ 1,31 - 1,35 (m, 1H), 1,76 - 1,87 (m, 4H), 2,09 - 2,21 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,50 (d, 1H), 2,96 - 3,09 (m, 1H), 3,16 - 3,20 (m, 1H), 3,55 - 3,62 (m, 4H), 3,84-3,91 (m, 2H), 3,96 (d, 2H), 4,04 - 4,14 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,57 - 7,64 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,67 - 7,73 (m, 2H), 7,90 - 7,97 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,34 (s, 2H).

Preparación de 5-[(1R)-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridina-2-carbonitrilo (4B):

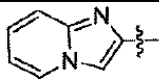


5 A una mezcla de ácido (5-metoxipiridin-2-il)acético (SM-1aa, 28 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (28 mg, 0,17 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. En un
 10 matraz aparte, una mezcla de 5-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-indan-5-il]-piridin-2-carbonitrilo diclorhidrato (4-1d, 58 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió trietilamina (68 mg, 0,67 mmol). El ácido activado se añadió a la solución de amina y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se
 15 inactivó mediante la adición de 10 ml de NaHCO₃ saturado y se diluyó con 50 ml de diclorometano. La solución orgánica se recogió, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC preparativa (en Phenomenex Luna (2) C18 21,2 x 150mm, 5% de H₂O/95% de MeOH (0,1 % de ácido fórmico), 10,0 min, 28ml/min) proporcionó el compuesto del título (7,5 mg, 9%) en forma de una goma. EM (ES+)
 494,1 (M+H)⁺ RMN de ¹H (CD₃OD) δ 1,76 - 1,87 (m, 4H), 2,14 2,26 (m, 1H), 2,55 (dd, 1H), 3,00 3,12 (m, 1H), 3,18 3,27 (m, 1H), 3,54 3,60 (m, 4H), 3,81 3,85 (m, 4H), 3,86 (s, 1H), 4,04 (d, 2H), 4,18 (d, 2H), 4,94 (dd, 1H), 7,22 7,29 (m, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 2H), 7,75 (s, 1 20H), 7,93 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,97 (d, 1H).

Los compuestos citados en la Tabla 4 a continuación se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos con anterioridad para la preparación de 4A usando los materiales de partida adecuados. A menos que se indique lo
 20 contrario, la designación estereoquímica de los ejemplos siguientes en la Tabla 4 es *R*.

Tabla 4

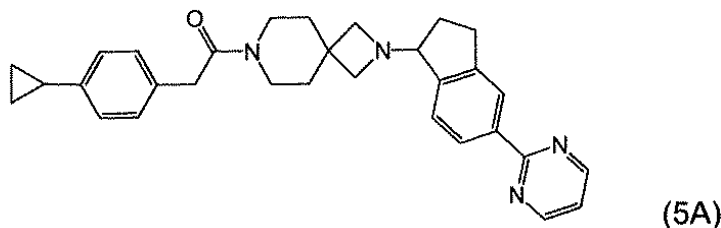
Ejemplo nº	R ¹	R ²
4C	5-etilpiridin-2-ilo	4-carbamoil-fenilo
EM (ES+) 509,1 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,32 (t, 3H), 1,94 (d, 4H), 2,14 - 2,27 (m, 1H), 2,50 - 2,66 (m, 1H), 2,83 - 2,87 (m, 2H), 3,00 - 3,14 (m, 1H), 3,24 (t, 1H), 3,59 - 3,63 (m, 4H), 4,14 - 4,18 (m, 5H), 4,31 - 4,43 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 3H), 7,68 - 7,74 (m, 3H), 7,90 - 7,98 (m, 2H), 8,32 (s a, 1H), 8,64 (s a, 1H).		
4D	5-metoxipiridin-2-ilo	4-carbamoil-fenilo

EM (ES+) 511,0 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,71 (m, 4H), 1,93 (d, 1H), 2,25 (d, 1H), 2,90 (s, 1H), 3,11 (s, 1H), 3,21 -3,27 (m, 2H), 3,31 - 3,37 (m, 2H), 3,48 -3,58 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 4,04 - 4,10 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,40 -7,50 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,64 -7,71 (m, 2H), 7,88 -7,94 (m, 2H), 8,13 (d, 1H).		
4E		4-carbamoyl-phenilo
EM (ES+) 520,1 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,79-1,89 (m, 4H), 2,15 (d, 1H), 2,47-2,59 (m, 1H), 2,63 (s, 2H), 3,06 (d, 1H), 3,15- 3,26 (m, 1H), 3,56 -3,63 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 4,02 (d, 2H), 4,12-4,16 (m, 2H), 4,87 -4,94 (m, 1H), 6,87 - 6,95 (m, 1H), 7,27 -7,35 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,56 -7,65 (m, 2H), 7,66 -7,75 (m, 4H), 7,94 (d, 2H), 8,27 (s, 2H), 8,37 (d, 1H).		

Ejemplo 5

Preparación de 7-[(4-ciclopropilfenil)acetil]-2-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (5A):

5



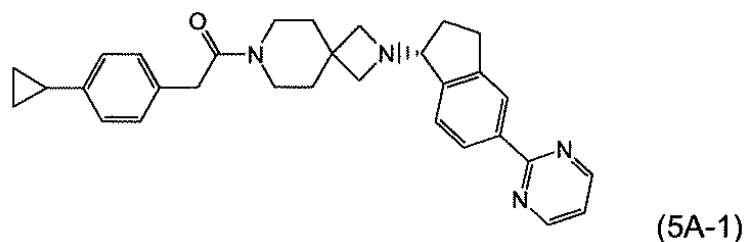
10

15

A una solución de 2-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano diclorhidrato (5-1b, 80 mg, 0,2 mmol), ácido 4-ciclopropilfenilacético (SM-1ag, 31 mg, 0,2 mmol) y HATU (93 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (5 ml) en un vial se añadió trietilamina (0,1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se inactivó con bicarbonato sódico acuoso. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en un sistema de purificación Combiflash ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) columna de sílice de 12 g con diclorometano-metanol como eluyente. El producto final se obtuvo en forma de un sólido blancuzco (89 mg, 92%). EM (APCI) 478,6 (M+H)⁺ RMN de ¹H (CDCl₃) δ 0,65 - 0,69 (m, 3H), 0,92 - 0,97 (m, 2H), 1,67 - 1,71 (m, 2H), 1,83 - 1,90 (m, 2H), 2,19-2,22 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 3,18 - 3,26 (m, 5H), 3,31 3,35 (m, 2H), 3,51-3,55 (m, 2H), 3,66 3,70 (m, 3H), 4,01-4,06 (m, 1H), 7,00 -7,04 (m, 2H), 7,10 -7,13 (m, 2H), 7,17 7,21 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,79 -8,82 (m, 2H).

20

Preparación de (R)-7-[(4-ciclopropilfenil)acetil]-2-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3,5]nonano (5A-1):



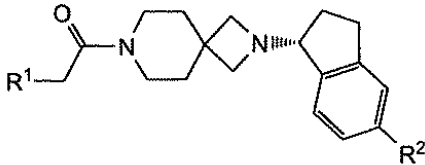
La mezcla racémica (5A) se separó en una columna quiral (Chiralcel OD-H, 250 mm x 30 mm, Caudal -100 g/min, 65/35 de CO₂/MeOH, con 0,1% de IPA) para dar el compuesto del título (19 mg) en forma de un polvo blanco. EM (APCI) 478,6 (M+H)⁺ RMN de ¹H (CDCl₃) δ 0,65 - 0,69 (m, 3H), 0,92 0,97 (m, 2H), 1,67 - 1,72 (m, 2H), 1,83 - 1,90

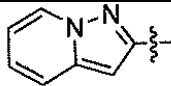
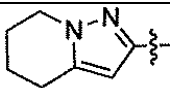
(m, 2H), 2,19 - 2,22 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 3,18 - 3,26 (m, 5H), 3,31 3,35 (m, 2H), 3,51 - 3,55 (m, 2H), 3,66 3,70 (m, 3H), 4,01 - 4,06 (m, 1H), 7,00 - 7,04 (m, 2H), 7,10 - 7,13 (m, 2H), 7,17 - 7,21 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,79 - 8,82 (m, 2H), $[\alpha]_D^{20} = +34,8$ grados (c = 10,4 mg/ml, metanol).

5

Los compuestos citados en la Tabla 5 siguiente se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos con anterioridad para la preparación de (R)-7-[(4-ciclopropilfenil)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (5A-1) usando los materiales de partida adecuados. A menos que se indique lo contrario, la designación estereoquímica de los ejemplos siguientes en la Tabla 5 es R.

Tabla 5

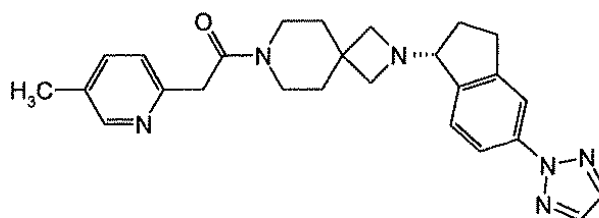
		
Ejemplo nº	R ¹	R ²
5B	5-etilpiridin-2-ilo	pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 468,4 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,22 (t, 3H), 1,66-1,74 (m, 4H), 1,87-1,95 (m, 1H), 2,19-2,30 (m, 1H), 2,65 (c, 2H), 2,85-2,93 (m, 1H), 3,07-3,15 (m, 1H), 3,25-3,34 (m, 4H), 3,49-3,56 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 4,04-4,08 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H), 8,26 (s a, 1H), 8,29-8,31 (m, 1H), 8,80 (d, 2H).		
5C	5-metilpiridin-2-ilo	2H-1,2,3-triazol-2-ilo
EM (ES+) 443,4 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 1,56-1,60 (m, 2H), 1,63-1,68 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,78-2,86 (m, 1H), 3,01-3,08 (m, 1H), 3,17-3,23 (m, 4H), 3,41-3,51 (m, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,88-3,92 (m, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,82-7,85 (m, 1H), 7,89 (s a, 1H), 8,16 (d, 1H).		
5D	5-etilpiridin-2-ilo	2H-1,2,3-triazol-2-ilo
EM (ES+) 457,5 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,20 (t, 3H), 1,63-1,70 (m, 4H), 1,84-1,92 (m, 1H), 2,14-2,25 (m, 1H), 2,62 (c, 2H), 2,80-2,89 (m, 1H), 3,04-3,13 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 4H), 3,46-3,53 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,94-3,98 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,84-7,88 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).		
5E	4-metilfenilo	pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 453,7 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 0,84-0,88 (m, 2H), 1,22-1,27 (m, 3H), 1,56-1,58 (m, 1H), 1,67-1,64 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,29-2,30 (m, 1H), 2,92-2,96 (m, 1H), 3,26-3,27 (m, 1H), 3,31-3,33 (m, 2H), 3,40-3,49 (m, 4H), 3,60 (s, 2H), 4,31-4,35 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 4H), 7,19 (t, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,77 (d, 2H). $[\alpha]_D^{20} = +32,9$ grados (c = 10 mg/ml, metanol).		

5F	4-etilfenilo	pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 467,5 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 1,18 (t, 3 H), 1,56-1,58 (m, 1 H), 1,65-1,68 (m, 1 H), 1,94-1,96 (m, 1 H), 2,26-2,28 (m, 1 H), 2,80 (c, 2 H), 2,92-2,94 (m, 1 H), 3,04-3,13 (m, 3 H), 3,26-3,49 (m, 8 H), 3,61 (5,2 H), 4,22-4,26 (m, 1 H), 7,05-7,10 (m, 4 H), 7,19 (t, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 8,31 (5,1 H), 8,77 (d, 2 H). [α] _D ²⁰ = +38,1 grados (c= 10 mg/ml, metanol).		
5G	5-metoxipiridin-2-ilo	2,6-dimetil-pirimidin-4-ilo
EM (APCI) 498,4 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (DMSO-D ₆) δ 1,55 (d, 3 H), 1,86-1,88 (m, 1 H), 2,12 (s, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,61 (s, 3 H), 2,83 (dd, 1 H), 2,99 (d, 2 H), 2,96-2,98 (m, 1 H), 3,11 (s, 1 H), 3,32 (s, 2 H), 3,40 (dd, 3 H), 3,39 (s, 1 H), 3,78-3,89 (m, 5 H), 5,76 (s, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,17 (d, 1 H). [α] _D ²⁰ = +38,5 grados (c= 10 mg/ml, metanol).		
5H (racémico)		pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 479,4 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,61-1,76 (m, 4 H), 1,85-1,96 (m, 1 H), 2,16-2,32 (m, 1 H), 2,81-2,95 (m, 1 H), 3,03-3,17 (m, 1 H), 3,25-3,34 (m, 4H), 3,50-3,59 (m, 4 H), 3,93 (s, 2 H), 4,05 (dd, 1 H), 6,43 (s, 1 H), 6,80 (td, 1 H), 7,13-7,19 (m, 1 H), 7,31 (t, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,51-7,57 (m, 1 H), 8,20 (dd, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,42 (dd, 1 H), 8,79 (d, 2 H).		
5I (racémico)		pirimidin-2-ilo
EM (ES+) 483,4 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,63-1,76 (m, 4 H), 1,79-1,88 (m, 3 H), 1,89-1,97 (m, 1 H), 1,97-2,07 (m, 3 H), 2,72-2,80 (m, 3 H), 2,84-2,95 (m, 1 H), 3,07-3,19 (m, 2 H), 3,43-3,57 (m, 4 H), 3,66 (s, 2 H), 3,99-4,09 (m, 4 H), 5,88 (s, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,81 (d, 2 H).		

Ejemplo 6

Preparación de 7-[(5-metilpiridin-2-il)acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (6A):

5



(6A)

A una solución de 2-((R)-5-[1,2,3]triazol-2-il-indan-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (6-1c, 200 mg, 0,65 mmol) en 3 ml de dimetilformamida se añadió ácido (5-metil-piridin-2-il)acético (SM-1ab, 98 mg, 0,65 mmol), trietilamina (131 mg, 1,29 mmol), EDCI (130 mg, 0,68 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 10 ml de NaHCO₃ saturado y se diluyó con 50 ml de diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se

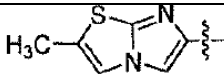
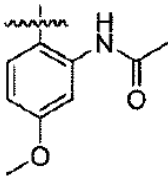
10

concentró. El producto en bruto se purificó en una columna de sílice Analogix (Analogix, Inc., Burlington, WI) de 4 g (0-20% de MeOH en acetato de etilo (1% de trietilamina)) para dar el compuesto del título (207 mg, 72,4%) en forma de una goma marrón. EM (ES+) 443,4 (M + H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 1,58 - 1,79 (m, 4H), 1,94-2,16 (m, 2H), 2,20 - 2,31 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,78 - 2,98 (m, 1H), 3,09 - 3,16 (m, 1H), 3,17 3,32 (m, 2H), 3,38 - 3,57 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,99 - 4,20 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,39 - 7,51 (m,2H), 7,80 (d, 2H), 7,89 - 7,94 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,24-8,38 (m, 1H), [α]_D²⁰ = +47,2 grados (c = 9,4 mg/ml, metanol).

Los compuestos citados en la Tabla 6 se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos con anterioridad para la preparación de 2-(5-metil-piridin-2-il)-1-[2-((R)-5-[1,2,3]triazol-2-il-indan-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-etanona (6A) con los materiales de partida adecuados. A menos que se indique lo contrario, la designación estereoquímica de los ejemplos siguientes en la Tabla 6 es *R*.

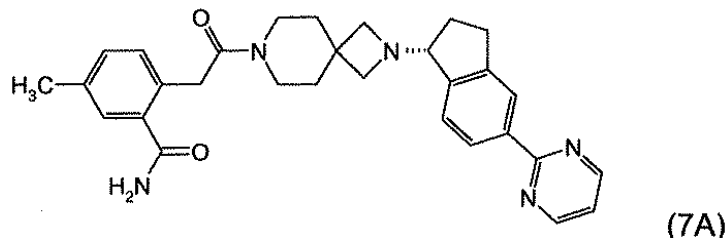
Tabla 6

Ejemplo n°	R ¹	R ²
6B (racémico)	5-etilpiridin-2-ilo	1,2,3-triazol-2-ilo
EM(ES+) 457,5 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,20 (t, 3H), 1,63-1,70 (m, 4H), 1,84- 1,92 (m, 1H), 2,14-2,25 (m, 1H), 2,62 (c, 2H), 2,80-2,89 (m, 1H), 3,04-3,13 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 4H), 3,46-3,53 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,94-3,98 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,84-7,88 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).		
6C		1,2,3-triazol-2-ilo
EM(ES+) 482,7 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,93-2,03 (m, 4 H), 2,03-2,08 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,63 (s, 1 H), 2,94 (d, 1 H), 3,15-3,32 (m,2 H), 3,55-3,60 (m, 4 H), 3,93-4,16 (m, 3 H), 4,20-4,24 (m, 2 H), 4,97 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,46 (s a, 1 H), 7,70 (d,1 H), 7,81-7,93 (m, 2 H), 7,97-8,06 (m, 2 H), 8,15 (s a, 1 H), 8,43 (s a, 1 H).		
6D	5-metoxipiridin-2-ilo	1,2,3-triazol-2-ilo
EM(ES+) 459,5 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,58 -1,73 (m, 4 H) 1,90 (ddd, 1 H) 2,16 -2,26 (m, 1 H) 2,81 -2,90 (m, 1 H), 3,09 (dt, 1 H) 3,19 -3,27 (m, 3 H) 3,45 -3,61 (m, 4 H) 3,63 -3,86 (m, 5 H) 3,91 -4,10 (m, 1 H) 4,84 (s, 1 H) 7,24 (d, 1 H), 7,32 (dd, 1 H) 7,42 (d, 1 H), 7,81 -7,88 (m, 3 H), 7,91 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H).		
6E	4-metoxifenilo	1,2,3-triazol-2-ilo

EM (ES+) 458,1 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,64-1,68 (m, 2 H), 1,78-1,82 (m, 2 H), 2,12-2,22 (m, 1 H), 2,57 (m, 1 H), 3,03-3,13 (m, 1 H), 3,17- 3,25 (m, 1 H), 3,42-3,61 (m, 4 H), 3,69 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,98-4,11 (m, 4 H), 4,29 (s a, 1 H), 4,94 (s a, 1 H), 6,85 (d, 2 H), 7,14 (d, 2 H), 7,67 (d, 1 H), 7,92 (s, 2 H), 8,04 (d, 1 H), 8,09 (s, 1 H). [α] _D ²⁰ = +41,0 grados (c= 4,6 mg/ml, metanol).		
6F		1,2,3-triazol-2-ilo
EM (ES+) 488,0 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,80-1,86 (m, 4 H), 2,10-2,21 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,46 -2,58 (m, 1 H), 2,98-3,09 (m, 1 H), 3,20-3,25 (m, 1 H), 3,55-3,62 (m, 4 H), 3,76 (s, 2 H), 3,94 (d, 2 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 4,77-4,82 (m, 1 H), 7,39-7,43 (m, 2 H), 7,64 (d, 1 H), 7,91 (s, 2 H), 7,99 (dd, 1 H), 8,03 (s, 1 H).		
6G	5-etoxipiridin-2-ilo	1,2,3-triazol-2-ilo
EM (ES+) 473,5 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,40 (t, 3 H), 1,64-1,76 (m, 4 H), 1,87- 2,00 (m, 1 H), 2,21-2,34 (m, 1 H), 2,84-2,97 (m, 1 H), 3,07-3,19 (m, 1 H), 3,22-3,29 (m, 2 H), 3,31-3,36 (m, 2 H), 3,49-3,59 (m, 4 H), 3,87 (s, 2 H), 4,03-4,13 (m, 3 H), 7,24-7,28 (m, 1 H), 7,31-7,37 (m, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,87-7,92 (m, 3 H), 7,93-7,96 (m, 1 H), 8,14 (d, 1 H).		
6H		1,2,3-triazol-2-ilo
EM (ES+) 515,3 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,59 - 1,64 (m, 2 H), 1,67-1,73 (m, 2 H), 1,90-1,94 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,23-2,27 (m, 1 H), 2,87-2,92 (m, 1 H), 3,07 -3,17 (m, 1 H), 3,22 -3,27 (m, 2 H), 3,31 -3,34 (m, 2 H), 3,44 -3,49 (m, 2 H), 3,51-3,56 (m, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 4,05 (dd, 1 H), 6,73 (dd, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,87 (dd, 1 H), 7,87 (s, 2 H), 7,93 (s, 1 H).		
6I	5-metoxipiridin-2-ilo	1,2,4-triazol-2-ilo
EM (ES+) 458,6 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,64 1,75 (m, 4 H), 1,91-1,95 (m, 1 H), 2,23-2,27 (m, 1 H), 2,87-2,91 (m, 1 H), 3,12 (dt, 1 H), 3,24 (dd, 2 H), 3,31 (dd, 2 H), 3,52 (m, 4 H), 3,83 (s, 3 H), 3,84-3,86 (m, 2 H), 4,05 (dd, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 7,34 (dd, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 8,10-8,15 (m, 2 H), 9,03 (s, 1 H).		
6J	5-metoxipiridin-2-ilo	5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo
EM (ES+) 489,6 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,73 1,81 (m, 4 H), 2,03 2,12 (m, 1 H), 2,38-2,49 (m, 1 H), 2,79 (s, 3 H), 2,95-3,04 (m, 1 H), 3,10-3,13 (m, 1 H), 3,25-3,28 (m, 2 H), 3,30-3,31 (m, 2 H), 3,52-3,58 (m, 4 H), 3,70-3,78 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,86 (s, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H).		

Ejemplo 7

Preparación de 5-metil-2-(2-oxo-2-[2-((1R)-5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]etil)benzamida (7A):

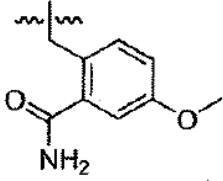


5 A una solución de ácido 5-metil-2-[2-oxo-2-[2-((R)-5-pirimidin-2-il-indan-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]etil]benzoico (7-1a, 50 mg, 0,1 mmol) en 2 ml de dimetilformamida se añadió BOP (50 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadió amoníaco (1,0, 0,5M en dioxano, 0,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas a 40°C durante 5 horas y se concentró. El producto bruto se purificó en una columna de fase inversa Biotage (Biotage Inc.) de 10 g eluyendo con 95-50% de agua en acetonitrilo durante 40 minutos para proporcionar 35 mg (70%) del producto deseado en forma de un sólido marrón. EM (ES+) 496,5 (M+H)⁺ RMN de ¹H (CD₃OD) δ 1,88 - 1,92 (m, 4H), 2,18 - 2,30 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,60 (dd, 1H), 3,01-3,14 (m, 1H), 3,22 -3,30 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,57 - 3,61 (m, 4H), 3,97 (s, 2H), 4,12 (d, 2H), 4,25 (s a, 2H), 5,04 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,26 (d,1H), 7,35 - 7,46 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,88 (d, 2H).

15 Los compuestos citados en la Tabla 7 siguiente se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos con anterioridad para la preparación de metil-2-(2-oxo-2-[2-((R)-5-pirimidin-2-il-indan-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]etil)benzamida (7A) usando los materiales de partida adecuados. A menos que se indique lo contrario, la designación estereoquímica de los ejemplos siguientes en la Tabla 7 es R.

Tabla 7

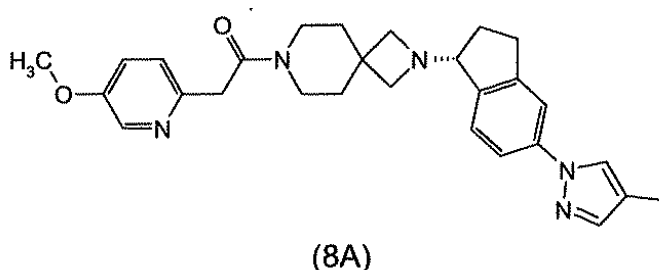
Ejemplo nº	R ¹	R ²
7B	5-metoxi-2-benzamida	pirimidin-2-ilo
EM(ES+) 512,5 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) δ 1,18 - 1,22 (m, 3H), 1,56 - 1,60 (m, 5 H), 1,85 - 1,89 (m, 2H), 2,27 - 2,31 (m, 2H), 2,81 - 2,84 (m, 2H), 2,99 - 3,02 (m, 2H), 3,69 - 3,80 (m, 5H), 6,89 (dd, 1 H), 6,97 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,27 (s a, 1H), 7,33 - 7,53 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,24 (s, 2 H), 8,85 (d, 2H).		
7C	5-metoxi-2-benzamida	6-metil-pirimidin-4-ilo
EM(ES+) 526,6 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,70 - 1,74 (m, 4H), 1,89 - 1,93 (m, 1 H), 2,22 - 2,31 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,90 - 2,94 (m, 1H), 3,10 - 3,15 (m, 1H), 3,21 - 3,25 (m, 2H), 3,30 - 3,35 (m, 2 H), 3,51 - 3,54 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 4,06 - 4,10 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,89 (s, 1H).		

7D		6-metil-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 540,1 (M+H) ⁺ Tiempo de retención: 1,78 min		

Ejemplo 8

Preparación de 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[(1R)-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano (8A):

5



10

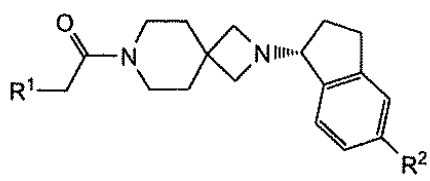
15

A una mezcla de ácido (5-metoxipiridin-2-il)acético (SM-1aa, 25,9 mg, 0,16 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (25,9 mg, 0,16 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En un matraz aparte, a una mezcla de 2-((R)-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano diclorhidrato (8-1b, 60,0 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (0,31 ml, 0,23 mmol). Después, el ácido activado se añadió a la solución de amina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y purificó en una columna de sílice ISCO (Teledyne Isco Inc., Lincoln NE) de 12 g eluyendo con un gradiente de 50-100% de MeOH en acetato de etilo para dar 26 mg (36%) del compuesto del título (8A) en forma de una goma. EM (ES+) 472,9 (M+H)⁺ RMN de ¹H (CD₃OD) δ 1,62 - 1,75 (m, 4H), 1,85 - 1,97 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,17 - 2,31 (m, 1H), 2,80 2,92 (m, 1H), 3,03 - 3,15 (m, 1H), 3,20 - 3,27 (m, 2H), 3,32 (d, 2H), 3,48 - 3,56 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 4,03 (dd, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,51 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,13 (d, 1H).

20

Los compuestos citados en la Tabla 8 siguiente se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos con anterioridad para la preparación de 2-(5-metoxi-piridin-2-il)-1-[2-((R)-5-(5-metil-pirazol-1-il)-indan-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-etanona (8A) con los materiales de partida adecuados. A menos que se indique lo contrario, la designación estereoquímica de los ejemplos siguientes en la Tabla 8 es R.

Tabla 8

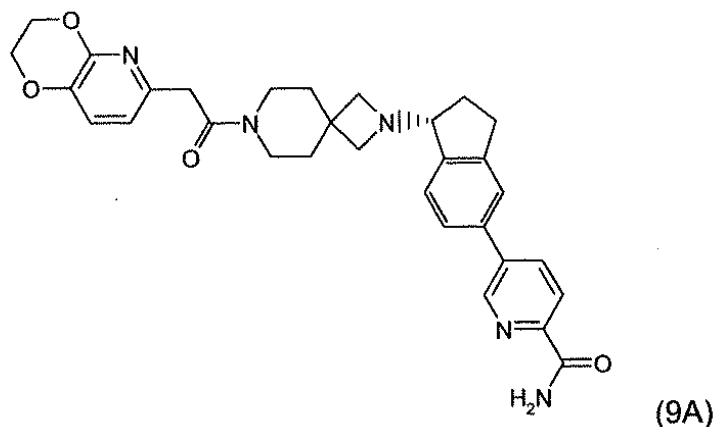
		
Ejemplo n°	R ¹	R ²
8B	4-metoxifenilo	4-metil-pirazol-1-ilo

EM (ES+) 471,0 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,51-1,57 (m, 2 H), 1,64 -1,71 (m, 2 H), 1,84 -1,94 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,16 -2,27 (m, 1 H), 2,79 -2,90 (m, 1 H), 3,03 -3,14 (m, 1 H), 3,17 -3,22 (m, 2 H), 3,25 (d, 2 H), 3,39 -3,46 (m, 2 H), 3,48 -3,54 (m, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 4,00 (dd, 1 H), 6,83- 6,88 (m, 2 H), 7,11 -7,17 (m, 2 H), 7,35 -7,41 (m, 1 H), 7,44 -7,50 (m, 2 H), 7,54 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H).		
8C	5-metoxipiridin-2-ilo	1H-pirazol-1-ilo
EM (ES+) 458,5 (M+H) ⁺		
RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,65-1,80 (m, 4 H), 1,93-2,04 (m, 1 H), 2,23-2,39 (m, 1 H), 2,84-2,98 (m, 1 H), 3,10-3,18 (m, 1 H), 3,36-3,49 (m, 4 H), 3,55 (c, 4 H), 3,81-3,90 (m, 5 H), 4,20 (dd, 1 H), 6,49-6,54 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,33-7,40 (m, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,54-7,59 (m, 1 H), 7,62-7,69 (m, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,19 (d, 1 H).		

Ejemplo 9

Preparación de 5-((1R)-1-[7-(2,3-dihidro)[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilacetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)piridin-2-carboxamida (9A):

5



10

15

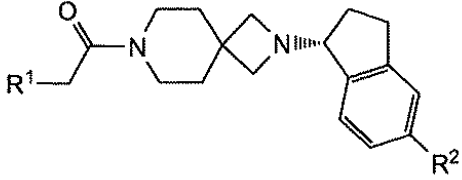
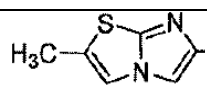
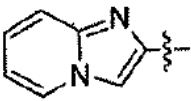
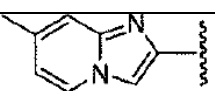
A una solución de amida de ácido 5-((R)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-indan-5-il)-piridin-2-carboxílico diclorhidrato (9-1b, 45,3 mg, 0,13 mmol) y ácido 2-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il)acético (SM-1aj, 29 mg, 0,13 mmol) en 3 ml de DMⁿ se añadió DIEA (0,12 ml, 0,63 mmol), seguido por BOP (63 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de 25 ml de NaHCO₃ saturado y se diluyó con 100 ml de diclorometano. La solución orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó en una columna de fase inversa de 10 g Biotage (Biotage Inc.), eluyendo con 0-50% de acetonitrilo en agua para dar el producto deseado (12 mg, 18%) en forma de un sólido blanco. EM (ES+) 540,0 (M + H)⁺. RMN de ¹H (CD₃OD) δ 1,83 - 1,87 (m, 2H), 1,97 - 2,01 (m, 1H), 2,16 - 2,20 (m, 1H), 2,52 - 2,66 (m, 2H), 3,08 - 3,12 (m, 1H), 3,17 - 3,26 (m, 1H), 3,55 - 3,59 (m, 3H), 3,74 (s, 2H), 4,10 (s a, 2H), 4,18 - 4,32 (m, 4H), 4,36 - 4,49 (m, 3H), 4,98 (s a, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,18 - 7,38 (m, 1H), 7,62 - 7,78 (m, 3H), 8,13 - 8,22 (m, 2H), 8,88 (d, 1H).

20

Los compuestos citados en la Tabla 9 siguiente se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos con anterioridad para la preparación de amida de ácido 5-((R)-1-[7-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-il-acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il]-indan-5-il)-piridin-2-carboxílico (9A). A menos que se indique lo contrario, la designación estereoquímica de los ejemplos siguientes en la Tabla 9 es R.

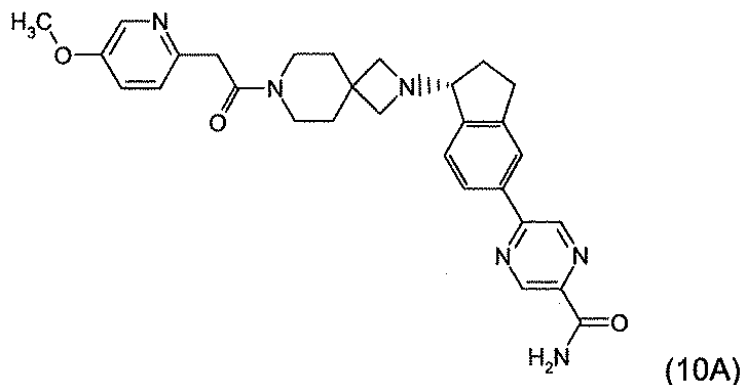
25

Tabla 9

		
Ejemplo n°	R ¹	R ²
9B	5-metoxipiridin-2-ilo	6-carbamoil-piridin-3-ilo
EM (ES+) 512,0 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,24 - 1,33 (m, 1H), 1,77 - 1,86 (m, 4H), 2,12 - 2,22 (m, 1H), 2,47 - 2,60 (m, 1H), 3,00 - 3,11 (m, 1H), 3,13 - 3,25 (m, 1H), 3,54 - 3,60 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 7,20 - 7,39 (m, 2H), 7,60 - 7,70 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,09 - 8,22 (m, 3 H) , 8,34 (s a, 2H), 8,88 (s, 1 H).		
9C	5-metil-piridin-2-ilo	6-carbamoil-piridin-3-ilo
EM (ES+) 496,1 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,62 - 1,76 (m, 4H), 1,91 (dd, 1H), 2,23 (d, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,91 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 3,20 - 3,27 (m, 2H), 3,29 - 3,34 (m, 2H), 3,52 (t, 4H), 3,88 (s, 2H), 4,05 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,42 - 7,54 (m, 2H), 7,55 - 7,62 (m, 2H), 8,14 (d, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,84 (s, 1H).		
9D		6-carbamoil-piridin-3-ilo
EM (ES+) 541,7 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,68 - 1,77 (m, 4H), 1,86 - 1,98 (m, 1H), 2,17 - 2,32 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,83 - 2,96 (m, 1H), 3,06 - 3,19 (m, 1H), 3,30 - 3,37 (m, 4H), 3,50 - 3,58 (m, 4H), 3,75 (s, 2H), 4,03 - 4,12 (m, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,44 - 7,55 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,85 (t, 1 H.).		
9E		6-carbamoil-piridin-3-ilo
EM (ES+) 521,9 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,65 - 1,79 (m, 4H), 1,92 (dt, 1H), 2,16 - 2,31 (m, 1H), 2,82 - 2,96 (m, 1H), 3,05 - 3,18 (m, 1H), 3,23 - 3,27 (m, 2H), 3,30 - 3,35 (m, 2H), 3,51 - 3,60 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 4,06 (dd, 1H), 6,87 (td, 1H), 7,26 (ddd, 1H), 7,43 - 7,54 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,11 - 8,16 (m, 2 H), 8,35 (dt, 1 H), 8,85 (t, 1H).		
9F		6-carbamoil-piridin-3-ilo
EM (ES+) 535,3 (M+H) ⁺ Tiempo de retención: 1,69 min		

Ejemplo 10

Preparación de 5-[(1R)-1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirazin-2-carboxamida (10A):



5

10

A una solución de amida de ácido 5-[(R)-1-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-indan-5-il]-pirazin-2-carboxílico (10-1c, 28 mg, 0,08 mmol) en 3 ml de DMF se añadió ácido (5-metoxi-piridin-2-il)-acético (SM-1aa, 13,0 mg, 0,08 mmol), HBTU (33,0 mg, 0,09 mmol) y trietilamina (0,06 ml, 0,46 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró a presión reducida y se coevaporó en tolueno.

15

El residuo se repartió entre 10 ml de diclorometano y 10 ml de solución de NaOH 1N. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa Biotage (Biotage, Inc.) usando 100-60% de agua en acetonitrilo para dar el producto deseado, 12,0 mg (27%). EM

(ES+) 513,4 (M+H)⁺ RMN de ¹H (CD₃OD) δ 1,56-1,81 (m, 4H), 1,81 - 2,09 (m, 1H), 2,11 - 2,35 (m, 1H), 2,93 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 3,20 - 3,27 (m, 2H), 3,31 - 3,41 (m, 1H), 3,43 - 3,66 (m, 4H), 3,69 - 3,89 (m, 5H), 4,06 (dd, 1H), 4,54 - 4,81 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 9,12 (d, 1H), 9,22 (d, 1H).

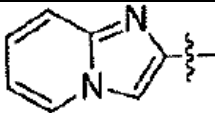
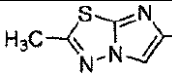
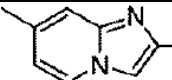
20

Los compuestos citados en la Tabla 10 siguiente se prepararon usando procedimientos análogos a los descritos con anterioridad para la preparación de amida de ácido 5-((R)-1-{7-[2-(5-metoxi-piridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il)-indan-5-il]-pirazin-2-carboxílico (10A) usando los materiales de partida adecuados. A menos que se indique lo contrario, la designación estereoquímica de los ejemplos siguientes en la Tabla 10 es R.

Tabla 10

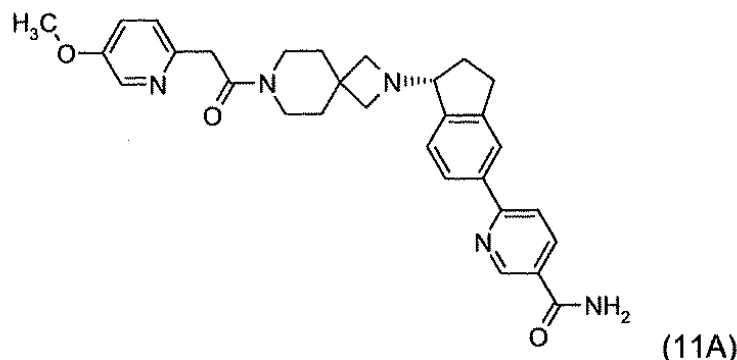
25

Ejemplo nº	R ¹	R ²
10B		5-carbamoil-pirazin-2-ilo

EM (ES+) 536,0 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,63 - 1,78 (m, 4H), 1,84 1,98 (m, 1 H), 2,17 - 2,32 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,92 (d, 1H), 3,06 - 3,19 (m, 1H), 3,22 - 3,28 (m, 2H), 3,30 - 3,36 (m, 2H), 3,49 - 3,60 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 4,07 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,97 (dd, 1 H), 8,04 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 9,12 (d, 1H), 9,22 (d, 1H).		
10C		5-carbamoyl-pirazin-2-ilo
EM (ES+) 522,1 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,64 - 1,80 (m, 4H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H), 2,18 - 2,32 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 3,23 - 3,28 (m, 2H), 3,30 - 3,35 (m, 2H), 3,55 (c, 4H), 3,89 (s, 2 H), 4,07 (dd, 1H), 6,87 (td, 1H), 7,26 (ddd, 1H), 7,40 - 7,53 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,35 (dt, 1H), 9,12 (d, 1 H), 9,22 (d, 1H).		
10D	5-metoxipiridin-2-ilo	6-carbamoyl-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 513,1 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,74 (dt, 4H), 1,97 (cd, 1H), 2,19 - 2,37 (m, 1H), 2,87 - 3,06 (m, 1H), 3,17 (dt, 1H), 3,34 - 3,45 (m, 4H), 3,52 - 3,72 (m, 4H), 3,80 - 3,92 (m, 5H), 4,17 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,13 - 8,28 (m, 2H), 8,51 (d, 1H), 9,27 (d, 1 H).		
10E	5-ciclopropilpiridin-2-ilo	6-carbamoyl-pirimidin-3-ilo
EM (ES+) 522,3 (M+H) ⁺ Tiempo de retención: 1,72 min		
10F		6-carbamoyl-pirimidin-3-ilo
EM (ES+) 542,3 (M+H) ⁺ Tiempo de retención: 1,77 min		
10G		6-carbamoyl-pirimidin-4-ilo
EM (ES+) 536,3 (M+H) ⁺ Tiempo de retención: 1,62 min		
10H	5-etil-piridin-2-ilo	5-carbamoyl-pirazin-2-ilo
EM (ES+) 511,1 (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (CD ₃ OD) δ 1,23 (t, 3H), 1,71 (dt, 4H), 1,91 - 1,95 (m, 1H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,65 (c, 2H), 2,89 - 2,92 (m, 1H), 3,08 - 3,19 (m, 1H), 3,22 - 3,27 (m, 2H), 3,31 - 3,35 (m,2H), 3,51 - 3,54 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 4,08 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,05 (s, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 9,13 (d, 1 H), 9,23 (d, 1H).		

Ejemplo 11

Preparación de 6-(R)-1-{7-[2-(5-metoxi-piridin-2-il)-acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2il}-indan-5-il}-nicotinamida (11A):



5 A una solución de agua (30 ml) y peróxido de hidrógeno urea (165 mg, 1,70 mmol) se añadió hidróxido sódico (39,8 mg, 0,99 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez obtenida una solución transparente, la reacción se introdujo en un baño de hielo y se dotó de un embudo de adición. Una solución de 6-((R)-1-{7[2-(5-metoxi-piridin-2-il)-acetil]2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-indan-5-il)-nicotinonitrilo (11-1c, 379 mg, 0,85 mmol) en 1 ml de EtOAc se añadió, gota a gota a través del embudo durante un periodo de 30 minutos. La solución convirtió en turbia y se agitó durante la noche calentando hasta temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se concentró.

10 El producto bruto se purificó en columna de fase inversa Biotage (Biotage, Inc.) de 10 g usando 0-50% de acetonitrilo en agua para dar el compuesto del título, 12 mg (8%). EM (ES+) 512,0 (M+H)⁺ RMN de ¹H (CD₃OD) δ 1,61 - 1,75 (m, 4H), 1,90 (td, 1H), 2,24 (ddd, 1H), 2,83 - 2,94 (m, 1H), 3,05 - 3,17 (m, 1H), 3,20 - 3,27 (m, 2H), 3,48 - 3,56 (m, 5H), 3,83 (s, 4H), 3,85 (s, 2H), 4,04 (dd, 1H), 7,21 - 7,29 (m, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,81 - 7,88 (m, 1H), 7,89 - 7,95 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H).

Ensayos farmacológicos

15 La práctica de la presente invención para el tratamiento de enfermedades mediadas por el antagonismo del receptor de la grelina humano (GHSR1a) puede ponerse de manifiesto mediante actividad en al menos uno de los protocolos descritos en la presente memoria descriptiva a continuación. En las siguientes descripciones del ensayo se usan los acrónimos siguientes y tienen las definiciones correspondientes:

GHSR: receptor de secretagogos de la hormona de crecimiento

20 SPA: ensayo de centelleo por proximidad

DMSO: Dimetilsulfóxido

Cl₅₀: concentración inhibitora que disminuye la actividad en un 50%

K_j: $K_j = Cl_{50} / (1 + [ligando] / K_d)$

HEK293: Células 293 de riñón embrionario humano

25 GTP: Guanosín trifosfato

GDP: Guanosín difosfato

GPCR: Receptor acoplados a proteína G

CE₈₀: concentración estimuladora para alcanzar el 80% de actividad máxima

PEI: polietilenimina

Ensayos de unión a radioligando.

35 Para medir la capacidad de los compuestos de ensayo en la presente invención para unirse al receptor de grelina y, por tanto, para tener el potencial de modular la actividad de la grelina, se realizan ensayos de desplazamiento por radioligando. El formato de SPA se utilizó para el cribado de alto rendimiento de compuestos de ensayo y filtrar la unión para una caracterización de la unión más exhaustiva. En ambos formatos, la afinidad del compuesto de ensayo se expresa en forma de un valor K_j, definido como la concentración de compuesto requerida para disminuir la unión de grelina [¹²⁵I] en un 50% para un lote de membrana específico a una concentración de radioligando dada.

Ensayo de unión SPA de grelina humana

Los ensayos de unión SPA de grelina se realizan en un volumen final de 90 μ l que contienen 250 ng de GHSR1a humano (línea celular HEK293 inducible por tetraciclina que expresa el receptor 1a de secretagogos de la hormona de crecimiento humana; preparada como membranas) acoplado a perlas de SPA de 0,5 mg (aglutinina de germen de trigo recubierta, GE Healthcare, RPNQ0060) y grelina-[¹²⁵I] 50 pM (Perkin Elmer Life Sciences, NEX-388), más concentraciones variables del compuesto o vehículo del ensayo.

Brevemente, se preparan ensayos a temperatura ambiente en placas de 384 pocillos (Matriz, 4322) que contienen 2 μ l del compuesto de ensayo en DMSO (o DMSO como vehículo). Los ensayos se inician mediante la adición de 28 μ l de tampón de ensayo (HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, 0,2% de BSA, inhibidores de proteasa sin EDTA- 1 comprimido/50 ml de tampón, pH 7,4), 30 μ l de membrana con hGHSR1a 8,3 μ g/ml y 30 μ l de grelina-[¹²⁵I] 150 pM, todo en tampón de ensayo.

La mezcla se incubó durante 8 horas para permitir que la unión alcanzara el equilibrio y la cantidad del complejo receptor-ligando se determina mediante recuento por centelleo líquido usando un 1450 Microbeta Trilux (Wallac).

Ensayo de unión con filtro de grelina humana

Los ensayos de unión de grelina se realizan en un volumen final de 100 μ l que contienen 100 ng de GHSR1a humano (línea celular HEK293 inducible por tetraciclina que expresa el receptor 1a de secretagogos de la hormona de crecimiento humana; preparada como membranas) y grelina-[¹²⁵I] 50 pM (Perkin Elmer Life Sciences, NEX-388), más concentraciones variables del compuesto o vehículo del ensayo.

Brevemente, se preparan ensayos a temperatura ambiente en placas de 96 pocillos (Costar, 3357) que contienen 2 μ l del compuesto de ensayo en DMSO (o DMSO como vehículo). Los ensayos se inician mediante la adición de 23 μ l de tampón de ensayo (HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM, 0,2% de BSA, comprimidos de inhibidores de proteasa sin EDTA- 1 comprimido/50 ml de tampón, pH 7,4), 25 μ l de membrana con hGHSR1a 4 μ g/ml y 50 μ l de grelina-[¹²⁵I], todo en tampón de ensayo.

La mezcla se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente, seguido por transferencia a una placa de filtración de fibra de vidrio de 96 pocillos tratada con 0,2% de PEI (Perkin Elmer, 6005174). La mezcla se seca por succión con vacío e inmediatamente se lava 3 veces con 200 μ l de Tris 50 mM helado a pH 7,5. Las placas se dejan secar durante la noche a temperatura ambiente y a cada pocillo se añaden 30 μ l de líquido de centelleo Supermix (Perkin Elmer, 1200-439). La cantidad de complejo receptor-ligando se determina mediante recuento por centelleo líquido usando un 1450 Microbeta Trilux (Wallac).

Los ensayos en formato de filtración de unión de radioligando para GHSR1a de perros (NM_001099945.1), monos (XM_001084886.1), ratones (NM_177330) y ratas (NM_032075) (todos expresados en líneas celulares HEK293 únicas inducibles con tetraciclina) se realizan de un modo idéntico al descrito para el GHSR1a, excepto que la cantidad final de membrana que se va a usar es la siguiente:

2 μ g de GHSR de perro, 250 ng de GHSR de mono, 200 ng de GHSR de ratón o 125 ng de GHSR de rata.

Ensayo funcional con grelina humana

Para medir la capacidad de los compuestos de ensayo en la presente invención para modular la actividad del GHSR1a humano (agonizar, antagonizar, agonizar parcialmente, agonizar inversamente) se realiza un ensayo de unión a GTP DELFIA (Perkin Elmer, AD0260 y AD0261). El ensayo controla el intercambio dependiente de ligando de GDP por GTP. La activación de GPCR da como resultado un incremento de la fluorescencia a medida que el GDP unido al receptor es sustituido por el GTP marcado con europio. La unión antagonista previene el intercambio GDP-GTP, mientras que la unión de un agonista inverso empuja al receptor al estado unido a GDP (inactivo), dando como resultado ambos en una disminución de la fluorescencia.

Los ensayos funcionales de grelina se realizan en un volumen final de 39,5 μ l que contienen 720 ng de GHSR1a humano (línea celular HEK293 inducible por tetraciclina que expresa el receptor 1a de secretagogos de la hormona de crecimiento humana; preparada como membranas), GTP-europio 9 nM y concentraciones variables del compuesto o vehículo del ensayo. Para analizar el antagonismo del receptor se incuban las membranas en presencia del agonista grelina (Anaspec, 24158) a la concentración CE₅₀, más el compuesto o vehículo del ensayo.

Brevemente, los compuestos de ensayo se preparan a temperatura ambiente en placas de 384 pocillos (Matriz, 4340). Los compuestos de ensayo se diluyen primero en DMSO, después se añaden como 15 μ l a 10 μ l del tampón basal (HEPES 50 mM pH 7,4, MgCl₂ 3,7 mM, EGTA 250 μ M, GDP 125 nM) con y sin péptido de grelina 9 nM. A continuación, las muestras se transfieren como 6 μ l a placas de filtro de 384 pocillos (Pall, 5071) que contienen 30 μ l de membrana con hGHSR1a 24 μ g/ml y 0,35 mg/ml de saponina (Perkin Elmer, AD0261) en tampón basal.

La mezcla se incuba 24 minutos a temperatura ambiente con agitación suave, seguido por la adición de 3,5 μ l de GTP-Europio 100 nM en HEPES 50 mM, pH 7,4. Las muestras se ocultan de la luz y se incuban durante 90 minutos más a temperatura ambiente con agitación suave. Las reacciones se secan por succión con vacío, se lavan tres

veces con 75 μ l de 1 x GTP solución de lavado helada (Perkin Elmer, AD0261) e inmediatamente se leen en el lector Envision 2101 Multilabel Reader (Perkin Elmer) usando el filtro de excitación a 320 nm y el filtro de emisión a 615 nm.

Ensayo de células de islotes dispersos humanos

5 Día 1: Se obtienen células de islotes humanos en una bolsa intravenosa (iv). Las células de los islotes se decantan fijando un acoplador a la bolsa iv y el líquido se decanta en tubos cónicos de 50 ml. La bolsa se lava con 30 ml de media y se agrupan. Las células se centrifugan 1 minuto a 1000 revoluciones por minuto (rpm). Después, las células se incuban durante la noche a 37°C, 5% de CO₂ (placas de suspensión de 10 cm², 10 ml de medio/placa).

10 Día 2: Las células de los islotes se transfieren a un tubo cónico de 50 ml, se añade tampón de trabajo de Hank sin calcio y se mezclan, después, la mezcla se centrifuga durante 1 minuto a 1000 rpm. A continuación, los islotes se lavan con tampón de trabajo de Hank sin calcio, se mezclan y después se centrifugan a 1000 rpm durante 1 minuto. Después, con una pipeta, se retira todo menos 15 ml de tampón. Después se añaden 30 μ l de EDTA 500 mM (1 mM) y se incuban 8 minutos a temperatura ambiente. A continuación, a esto se añaden 75 μ l de tripsina-EDTA 0,25% y 15 μ l de ADNasa 2 mg/ml [2 μ g/ml]. La mezcla se incuba durante 10 minutos a 30°C con agitación a 60 rpm.

15 El coágulo se dispersa triturando con una pipeta de 1 ml (50 veces). Se añaden 50 ml del medio de cultivo y se pasan sobre una membrana de nylon 63 μ M. La mezcla se centrifuga a 1000 rpm durante 1 minuto, después el medio se retira con una pipeta. Se resuspende el precipitado y las células se lavan de nuevo con aproximadamente 25 ml de medio de cultivo, y se centrifugan a 1000 rpm durante 1 minuto. El sobrenadante se retira, el precipitado se resuspende con aproximadamente 5 ml de medio de cultivo y se cuentan las células. Placas de fondo en "V" se siembran con 5000 células/pocillo (200 μ l/pocillo). Las placas se centrifugan a 1000 rpm durante 5 minutos y se introducen en incubación de cultivos celulares. Se retiran 600.000 células para los ensayos de imagen de calcio.

20

DÍA 3: Ensayo de islotes dispersos.

25 El medio de cultivo se sustituye por 100 μ l de tampón de incubación que contiene glucosa 3 mM. Las placas se centrifugan a 1000 rpm durante 5 minutos para volver a precipitar los islotes. Se incuban las placas en un baño de agua a 37°C gasificadas continuamente con 95% de O₂/5% de CO₂ durante 45 minutos. Se sustituye el tampón de pre-incubación con 50 μ l del tampón de incubación que contiene los diversos compuestos de ensayo en la concentración adecuada de glucosa (n= 4 para cada muestra). Las placas se centrifugan a 1000 rpm durante 5 minutos para volver a precipitar las células. Las placas se devuelven a un baño de agua a 37°C gasificado continuamente con 95% de O₂/5% de CO₂ durante 60 minutos. Se transfieren 40 μ l a otra placa y ensayo para insulina usando un ensayo ELISA para insulina humana (ALPCO Human Insulin ELISA; n° de cat. 80-INSHU-E10 disponible en ALPCO, Salem, New Hampshire, EE.UU.).

30

35 Los siguientes datos farmacológicos proporcionados en la Tabla 1 de datos farmacológicos se obtuvieron para los compuestos de la presente invención. Los datos de CI₅₀ y de K_i se obtuvieron del ensayo de unión SPA de grelina humana y se indican en concentración nanomolar del compuesto del ensayo. La columna citada como "n" es el número de veces que se sometió al compuesto al ensayo. La funcionalidad del compuesto de ensayo, cuando está indicado, se determinó usando el Ensayo funcional de grelina humana.

Datos farmacológicos, Tabla 1

Ejemplo	CI50 (nM)	Ki (nM)	n	Comentarios sobre la función
1A	12,62		4	Agonista inverso
1A-1/3B	5,22	6,34	6	Agonista inverso
1B	3,79	4,59	4	Agonista inverso
1C	16,45	14,23	5	Agonista inverso
1D	19,4		4	Agonista inverso
1E	34,1		4	Agonista inverso
1F	30,03	22,78	3	

ES 2 557 895 T3

Ejemplo	CI50 (nM)	Ki (nM)	n	Comentarios sobre la función
1F-1	5,46	3,98	9	Agonista inverso
1G	7,56	8,67	3	
1H	11,06	10,42	3	
1I	36,56	29,52	3	
1J	5,25	5,12	3	
1K	25,9		4	Agonista inverso
2A	22,72	91,28	3	Agonista inverso
2B	6,75		2	
2C	13,73	38,04	3	Agonista inverso
2D	21,39		2	
2E	35,16	63,57	3	
2F	35,93	50,22	3	Agonista inverso
2G	6,22		2	
2H	92,17	218	3	Agonista inverso
2I	15,27	51,16	3	Agonista inverso
2J	22,02		2	Agonista inverso
3A	9,46	9,03	7	Agonista inverso
3G	12,28	11,17	11	Agonista inverso
3D	10,21	8,91	6	Agonista inverso
3E	20,67	18,49	3	Agonista inverso
3F	5,02	4,37	10	Agonista inverso
3G	21,24	29,77	10	Agonista inverso
3H	9,51	9,17	5	Agonista inverso
3I	31,01	27,8	3	Agonista inverso
3J	52,89	46,51	2	
3K	99,48	87,14	3	
3L	23	20,15	2	Agonista inverso
3M	49,03	42,07	4	
3N	82,58	71,26	5	Agonista inverso
3O	30,23	28,08	4	
3P	36,29	31,67	3	
3Q	26,6	23,04	4	
3R	25,49	22,16	2	

ES 2 557 895 T3

Ejemplo	CI50 (nM)	Ki (nM)	n	Comentarios sobre la función
3S	17,85	15,32	4	Agonista inverso
3T	82,41	73,01	1	
3U	8,08	6,90	6	Agonista inverso
3V	20,65	17,42	3	
3W	17,2	14,82	3	Agonista inverso
3X	36,57	31,64	4	Agonista inverso
3Y	30,74	25,94	3	
3Z	6,78	6,07	6	Agonista inverso
3AA	9,80	8,59	2	Agonista inverso
3AB	32,95	28,81	2	
3AC	40,47	33,82	2	
3AD	19,49	15,52	3	Agonista inverso
3AE	73,15	68,93	3	
3AF	7,41	6,13	3	Agonista inverso
3AG	40,05	33,11	3	
3AH	90,19	72,84	3	
3AI	4	3,56	3	Agonista inverso
3AJ	292,9	261,2		
3AK	6,38	5,66	3	Agonista inverso
3AL	7,73	6,91	3	Agonista inverso
3AM	13	11,61	3	Agonista inverso
3AN	16,57	14,93	2	Agonista inverso
3AO	16,8	15,14	2	Agonista inverso
3AP	27,2	24,45	2	Agonista inverso
3AQ	28,74	25,71	3	Agonista inverso
3AR	33,92	30,27	3	Agonista inverso
3AS	143	121,6	2	
3AT	166,1	149	3	
3AU	206,6	183,5	1	
3AV	228,7	197,9	3	
3AW	949,1	784,7	3	
3AX	801,4	690,7	3	
3AY	495,2	439,9	1	

ES 2 557 895 T3

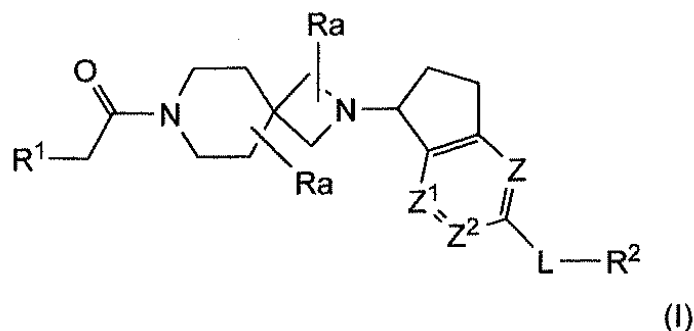
Ejemplo	CI50 (nM)	Ki (nM)	n	Comentarios sobre la función
3AZ	17,4	15,44	3	
4A	9,29	8,02	2	
4B	70,46	60,66	3	
4C	49,32	43,29	2	
4D	20,05	17,48	3	
4E	42,62	36,79	2	
5A	7,02	6,15	3	
5A-1	4,50	3,77	3	
5B	11,46	10,37	3	Agonista inverso
5C	10,86	10,48	5	Agonista inverso
5D	18,65	16,07	8	
5E	18,63	15,62	3	
5F	12,84	10,37	3	
5G	39,87	33,03	3	Agonista inverso
5H	5,90		4	
5I	8,57	9,26	3	
6A	58,16	54,83	3	
6B	28,05	26,45	3	
6C	37,22	32,43	3	Agonista inverso
6D	3,44	3,32	5	Agonista inverso
6E	3,77	3,09	2	Agonista inverso
6F	6,08	5,18	3	Agonista inverso
6G	43,2	34,4	3	
6H	21,72	19,43	3	Agonista inverso
6I	483,5	416,7	3	
6J	327,2	264,3	3	
7A	42,18	37,51	1	
7B	25,46	22,22	3	
7C	9,16	8,00	4	Agonista inverso
7D	139,7	124,9		Agonista inverso
8A	29,04	24,74	3	
8B	10,53	8,97	3	
8C	82,26	66,44	3	

ES 2 557 895 T3

Ejemplo	CI50 (nM)	Ki (nM)	n	Comentarios sobre la función
9A	15,95	13,89	5	Agonista inverso
9B	55,16	47,49	3	
9C	116,7	102,3	2	
9D	12,23	10,58	3	
9E	33,68	29,17	1	
9F	22,77	20,21	3	Agonista inverso
10A	62,62	55,48	1	
10B	23,41	20,28	1	
10C	93,09	80,78	2	
10D	94,65	82,91	3	
10E	9,98	8,86	3	Agonista inverso
10F	15,77	14,18	2	Agonista inverso
10G	60,13	53,79	3	Agonista inverso
10H	141,5	122,7	2	
11A	33,31	28,58	4	

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que:

5 R^1 es $-L^1-R^1$, fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionado cada uno de forma independiente de N, O o S, en la que dicho fenilo o dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente condensado a un cicloalquilo (C_4-C_7), cicloalqueno (C_5-C_6), fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O o S, o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O, o S, en el que dicho fenilo opcionalmente condensado y dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente condensado está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) sustituido con halógeno, alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_3)-S(O) $_n$, cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), alquilo-(C_0-C_3)NR $_x$ R $_y$, alquilo-(C_0-C_3)NR $_x$ C(O)R $_y$, y alquilo-(C_0-C_3)C(O)NR $_x$ R $_y$;

15 R^1 es fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionado cada uno de forma independiente de N, O o S, en la que dicho fenilo o dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente condensado a un cicloalquilo (C_4-C_7), cicloalqueno (C_5-C_6), fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O o S, o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O, o S, en el que dicho fenilo opcionalmente condensado y dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente condensado está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) sustituido con halógeno, alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_3)-S(O) $_n$, cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), alquilo-(C_0-C_3) NR $_x$ R $_y$, alquilo-(C_0-C_3) NR $_x$ C(O)R $_y$, y alquilo-(C_0-C_3) C(O)NR $_x$ R $_y$;

25 L^1 es O, S, NH, N(alquilo C_1-C_3) o alquileno (C_1-C_3);

R^a cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_3) y halógeno;

Z, Z^1 y Z^2 son cada uno de forma independiente N o CH opcionalmente sustituido con halo, alcoxi(C_1-C_3) o alquilo(C_1-C_3);

L es un enlace directo, O, S, NH, N(alquilo C_1-C_3) o alquileno (C_1-C_3);

30 R^2 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O o S, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O, o S, en el que dicho alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado o heteroarilo de 5 a 6 miembros saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) sustituido con halo, alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) sustituido con halo, alquilo (C_1-C_3)-S(O) $_n$, cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), alquilo (C_0-C_3)NR $_x$ R $_y$, alquilo (C_0-C_3)NR $_x$ C(O)R $_y$ y alquilo (C_0-C_3)C(O)NR $_x$ R $_y$, con la condición de que cuando L es O, N, S, NH o alquilo (C_1-C_3), R^2 no sea halo;

n, cada vez que aparece es, de forma independiente, 0, 1 ó 2; y

40 R^x y R^y cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo (C_1-C_6), en los que dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente interrumpido por uno o dos grupos seleccionados de forma independiente de NH, N(alquilo C_1-C_3), O y S, y está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halo; o R^x y R^y tomados juntos son un alquileno (C_2-C_6) que está opcionalmente interrumpido con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente de NH, N(alquilo C_1-C_3) O y S;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

R^1 es fenilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionado cada uno de forma independiente de N, O o S, en la que dicho fenilo o dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros está opcionalmente condensado a un cicloalquilo (C_4-C_7), cicloalqueno (C_5-C_6), fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O o S, o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O, o S, en el que dicho fenilo opcionalmente condensado y dicho heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente condensado está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) sustituido con halógeno, alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) sustituido con halógeno, alquilo (C_1-C_3)-S(O) $_n$; cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), -alquilo- $(C_0-C_3)NR^XR^Y$, -alquilo- $(C_0-C_3)NR^XC(O)R^Y$ y -alquilo- $(C_0-C_3)-C(O)NR^XR^Y$;

R^a cada vez que aparece se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_3) y halógeno;

Z, Z^1 y Z^2 son cada uno de forma independiente N o CH opcionalmente sustituido con halo, alcoxi(C_1-C_3) o alquilo(C_1-C_3);

L es un enlace directo, O, S, NH, N(alquilo C_1-C_3) o alquileno (C_1-C_3);

R^2 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O o S, o heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de forma independiente de N, O, o S, en el que dicho alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros saturado o parcialmente insaturado o heteroarilo de 5 a 6 miembros saturado o insaturado está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_3) sustituido con halo, alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) sustituido con halo, alquilo (C_1-C_3)-S(O) $_n$, cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), alquilo (C_0-C_3) NR^XR^Y , alquilo (C_0-C_3) $NR^XC(O)R^Y$ y alquilo (C_0-C_3) $C(O)NR^XR^Y$, con la condición de que cuando L es O, N, S, NH o alquilo (C_1-C_3), entonces R^2 no sea halo;

n es, cada vez que aparece, de forma independiente 0, 1 ó 2; y

R^X y R^Y cada vez que aparecen se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo (C_1-C_6), en los que dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente interrumpido por uno o dos grupos seleccionados de forma independiente de NH, N(alquilo C_1-C_3), O y S, y está opcionalmente sustituido con de 1 a 4 halo; o R^X y R^Y tomados juntos son un alquileno (C_2-C_6) que está opcionalmente interrumpido con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente de NH, N(alquilo C_1-C_3) O y S;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que:

$dioxinoR^1$ es fenilo, naftilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, bentiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, cromanilo, 3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridinilo, 2,3-dihidrofuranol[3,2-b]piridinilo, indolilo, 5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2b][1,2,4]triazinilo, 1H-pirazolo[3,4b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, 1H-indazolilo, piridazinilo, oxadiazolil o imidazol [1,2-a]piridinil; imidazol [1,2-b]piridazinil; 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridinil, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de flúor, cloro, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, ciclopropilo, -C(O) NR^XR^Y y -alquilo(C_0-C_1)NHC(O)CH $_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

R^1 es fenilo, imidazo[2,1-b][1,4]triazolilo, piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]triadiazolilo, 1H-indazolilo, piridazinilo, oxadiazolilo o imidazo [1,2-a]piridinilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, 1 H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazol [1,2-b]piridazinil; 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridinil, cada uno sustituido opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de metilo, metoxi, ciano, ciclopropilo, -C(O)NH $_2$ y -NHC(O)CH $_3$.

R^a cada vez que aparece es hidrógeno; y

Z, Z^1 y Z^2 son, cada uno CH

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

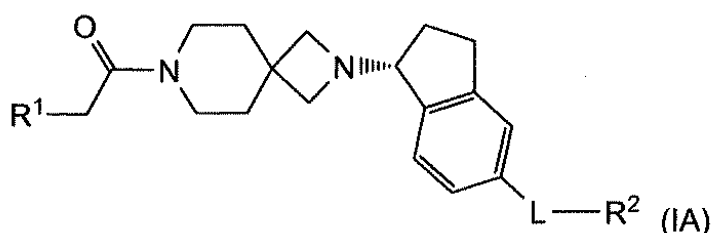
5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

L es un enlace directo; y

5 R² es hidrógeno, fenilo, fenoxi, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, piridazinilo, triazinilo o pirazinilo; cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, ciano o -C(O)NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 2 de Fórmula (IA)

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que:

15 R¹ es fenilo, naftilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, tiazolilo, bentiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, 2,3-dihydrobenzofuranilo, cromanilo, 3,4-dihidro-2H-pirano[3,2-b]piridinilo, 2,3-dihydrofurano[3,2-b]piridinilo, indolilo, 5,6-dihidro-4H-pirrololo[1,2-b]pirazolilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 1H-pirazolo[3,4-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, 1H-indazolilo, imidazo[1,2-b]piridazinilo, 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-b]piridinilo o imidazo[1,2-a]piridinilo; cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de flúor, cloro, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃), trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, ciclopropilo, -C(O)NH₂ y NHC(O)CH₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que:

25 R² es fenilo, pirimidinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, piridazinilo, triazinilo o pirazinilo; cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de metilo, etilo, metoxi, ciano o -C(O)NH₂; y L es un enlace directo u O; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que:

30 R² es fenilo, pirimidinilo, tiazolilo, piridinilo, oxazolilo, pirimidinilo, pirazolilo o piridazinilo; cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de metilo, etilo, metoxi, ciano o -C(O)NH₂; y L es un enlace directo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

10. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

5-[1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirazina-2-carboxamida;

5-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirazina-4-carboxamida;

35 5-[1-{7-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1 H-inden-5-il]pirazina-2-carboxamida;

6-[1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirimidina-4-carboxamida;

5-[1-{7-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridina-2-carboxamida;

5-[1-{7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridin-2-carboxamida;

40 6-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirimidina-4-

carboxamida;

5-[1-{7-[(5-etilpiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirazina-2-carboxamida;

6-[1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]nicotinamida;

7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

5 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

3-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil)-1H-indazol;

7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-[5(2-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-[5(5-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

10 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-(5-fenoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-[5(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

15 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2-[5-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(5-metoxipiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(2-metilpiridin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]isonicotinonitrilo;

20 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(5-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(5-metoxipirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(6-metoxipirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(4-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-(5-pirazin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

25 2-[5-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(6-metilpiridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(5-etilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-[5-(6-etilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

2-(2-{2-[5-(6-etilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-5-metoxibenzonitrilo;

30 6-[1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirimidina-4-carbonitrilo;

7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-[5(1,3-oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-(5-pirimidin-4-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)acetil]-2-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(1,3-oxazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

35 2-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-7-[[4-(trifluorometil)fenil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

5-metoxi-2-(2-{2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetoxi)benzonitrilo;

2-[2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(4-metoxifenil)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

- 7-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)acetil]-2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
2-[5-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il-acetil)2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 5 5-metoxi-2-(2-[2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-2-oxoetil)benzonitrilo;
7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetil]-2-[5-(5-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
2-[5-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il-acetil)2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 10 6-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirimidina-4-carbonitrilo;
N-[5-metoxi-2-(2-[2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-2-oxoetil)fenilacetamida;
7-[(2,3-dimetilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetil]-2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 15 7-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
1-metil-3-(2-[2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
1-etil-3-(2-[2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-2-oxoetil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina;
- 20 7-[(1-fenil-1H-imidazol-4-il)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
7-[[5-difluorometil]piridin-2-il]acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
7-[(3-metil-1H-pirazol-5-il)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
6-2-[2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-2-oxoetil]imidazo[1,2-b][1,2,4]triazina;
- 25 6-[1-{7-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]pirimidina-4-carbonitrilo;
7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
6-(2-[2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-2-oxoetil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
- 30 6-(2-[2-[5-(2-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-2-oxoetil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(5-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 35 7-[(5-metilpiridin-2-il)acetil]-2-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
2-[5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(2-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
2-(2-[2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il]-2-oxoetil)imidazo[1,2-a]piridina;
7-[(5-metilpiridin-2-il)acetil]-2-[5-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 40 7-[(5-metilpiridin-2-il)acetil]-2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiazol-6-il)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

- N-[5-metoxi-2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)fenil]acetamida;
 2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidin-2-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil)imidazo[1,2-a]piridina;
 6-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
- 5 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 7-[(5-metilpiridin-2-il)acetil]-2-[5-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 6-(2-{2-[5-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(6-metoxipirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 10 2-[5-(5-etilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(4-metoxifenil)acetil]2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 7-metil-2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil)imidazo[1,2-a]piridina;
 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetil]-2-[5-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 15 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetil]-2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 4-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]benzamida;
 5-[1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridina-2-carbonitrilo;
 4-[1-{7-[(5-etilpiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]benzamida;
 4-[1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]benzamida;
- 20 4-{1-[7-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]benzamida;
 7-[(4-ciclopropilfenil)acetil]-2-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 7-[(4-ciclopropilfenil)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 7-[(5-etilpiridin-2-il)acetil]-2-(5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 7-[(5-metilpiridin-2-il)acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 25 7-[(5-etilpiridin-2-il)acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 7-[(4-metilfenil)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 7-[(4-etilfenil)acetil]-2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 2-[5-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 2-{2-oxo-2-[2-(5-pirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil]pirazolo[1,5-a]piridina;
- 30 2-{2-oxo-2-[2-(5-pirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridina;
 7-metil-2-(2-oxo-2-{2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil)imidazo[1,2-a]piridina;
 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 35 7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiadiazol-6-il)acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 7-[(5-etoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
- 40 N-[5-metoxi-2-(2-oxo-2-{2-[5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil)fenil]acetamida;

- 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 5-metil-2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil)benzamida;
 5-metoxi-2-(2-oxo-2-{2-[5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil)benzamida;
 5 5-metoxi-2-(2-{2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)benzamida;
 5-metoxi-2-(3-{2-[5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-3-oxopropil)benzamida;
 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-[5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 10 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[5-(1H-pirazol-1-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 5-{1-[7-(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}piridina-2-carboxamida;
 5-[1-{7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridina-2-carboxamida;
 5-[1-{7-[(5-metilpiridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridina-2-carboxamida;
 15 5-[1-{7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridin-2-carboxamida;
 5-{1-[7-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il}piridina-2-carboxamida;
 y
 5-[1-{7-[(7-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]non-2-il}-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridina-2-carboxamida;
 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. El compuesto según la reivindicación 6, seleccionado del grupo que consiste en:
- 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2-[(1R)-5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 25 7-[(4-metoxifenil)acetil]-2-[(1R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[(1R)-5-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 2-[(1R)-5-(5-etilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[(1R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[(1R)-5-(5-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 30 7-[(5-etilpiridin-2-il)acetil]-2-[(1R)-5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 7-[(5-metilpiridin-2-il)acetil]-2-[(1R)-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 2-[(1R)-5-(2,6-dietilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 35 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 6-(2-{2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;
 5-[(1R)-1-[7-(2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridin-6-ilacetil)-2,7-diazaspiro[3,5]non-2-il]-2,3-dihidro-1H-inden-5-il]piridina-2-carboxamida;
 40 7-[(5-metoxipiridin-2-il)acetil]-2-[(1R)-5-(4-metilpirimidin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;
 2-(2-{2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)imidazo[1,2-

a]piridina;

7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano;

5-metoxi-2-(2-oxo-2-{[(1R)-5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}etil)benzamida;

5 5-metoxi-2-(2-{[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)benzamida;

N-[5-metoxi-2-(2-oxo-{[(1R)-5-pirimidin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-etil)fenil]acetamida; y

10 6-(2-{[(1R)-5-(2-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina;

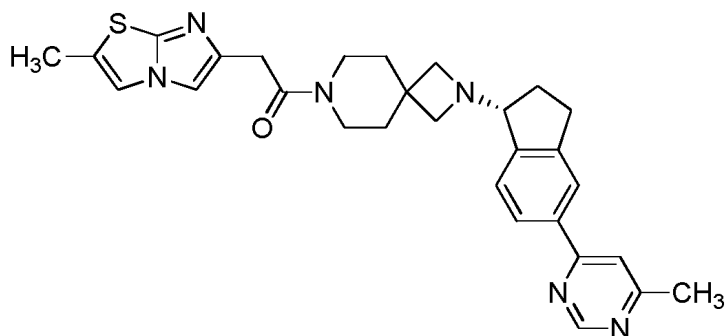
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

15 13. La composición de la reivindicación 12, en la que dicho compuesto o dicha sal del mismo terapéuticamente aceptable está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz.

14. La composición de la reivindicación 1, que es 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-il)acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

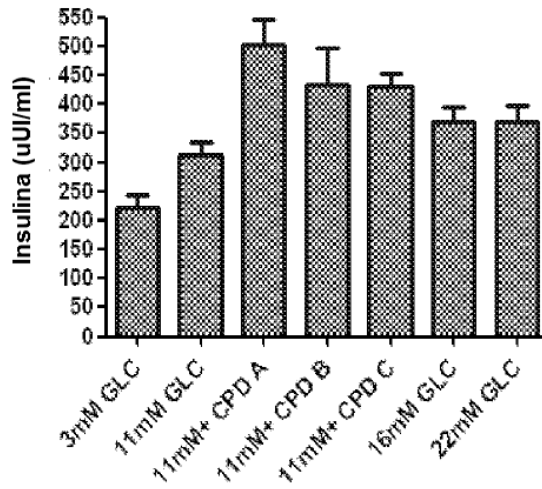
20 15. Un compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura



25 16. El compuesto de la reivindicación 1 que es 6-(2-{[(1R)-5-(2-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diaza-espiro[3.5]non-7-il}-2-oxoetil)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-b]piridina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de la reivindicación 1 que es 7-[(2-metilimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)acetil]-2-[(1R)-5-(6-metilpirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

CTL y GISIS de los islotes dispersos humanos
 1 h de incubación con glucosa ± cTIs
 4000 células/pocillo



Comparaciones de las medias				
Respuesta=Insulina				
Modelo: Tratamiento				
	Diff	s.e.d	Int.conf. 95%	valor p :
3 vs 11	91	43,9	3 179	0,044
11 vs 11+ CPD A	190	43,9	102 278	0,000
11 vs 11+ CPD B	122	43,9	34 210	0,008
11 vs 11+ CPD C	119	43,9	30 207	0,009

