Industria y
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-073055- -00000-0000
Fecha: 2012-05-04 13:13:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: **COMPUESTOS DE ESPIROPIPERIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ORL-1**

SOLICITANTE: **ELI LILLY AND COMPANY**

DIRECCIÓN: **Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 E.U.A.**

APODERADO: **CARLOS R. OLARTE**

BOGOTÁ **04 de Mayo de 2012**

P2012/000047

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIAD

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-073055- -00000-0000

Fecha: 2012-05-04 13:13:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2012/000047**

SOLICITUD DE:

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2)

SOLICITANTE (71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY
Dirección: Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285
Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/056180 Fecha Noviembre 10, 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/060035 A1 Fecha Mayo 19, 2011

(6) **Título (54)** **COMPUESTOS DE ESPIROPIPERIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ORL-1**

Clasificación Internacional (51) C07D 495/20; A61K 31/444; A61P 25/00.

Prioridad

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
EP	Noviembre 16, 2009	09382246.8
US	Enero 27, 2010	61/298, 629

(9) **Comprobante de pago No.** 12-0040907 **Fecha** Abril de 2012

ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [x] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2010/056180

Ana Belen BENITO COLLADO
Lilly, S. A.
Avenida de la Industria 30
28108 Alcobendas, Madrid
España
Nacionalidad: Española

Nuria DIAZ BUEZO
Lilly, S. A.
Avenida de la Industria 30
28108 Alcobendas, Madrid
España
Nacionalidad: Española

Alma Maria JIMENEZ-AGUADO
Lilly, S. A.
Avenida de la Industria 30
28108 Alcobendas, Madrid
España
Nacionalidad: Española

Celia LAFUENTE BLANCO
Lilly, S. A.
Avenida de la Industria 30
28108 Alcobendas, Madrid
España
Nacionalidad: Española

Maria Angeles MARTINEZ-GRAU
Lilly, S. A.
Avenida de la Industria 30
28108 Alcobendas, Madrid
España
Nacionalidad: Española

Concepcion PEDREGAL-TERCERO
Lilly, S. A.
Avenida de la Industria 30
28108 Alcobendas, Madrid
España
Nacionalidad: Española

Miguel Angel TOLEDO ESCRIBANO
Lilly, S. A.
Avenida de la Industria 30
28108 Alcobendas, Madrid
España
Nacionalidad: Española

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0040907

Bogotá D.C., Abril 26 de 2012 - 10:45:22

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455539792	25/04/2012	5.900.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	590.000.00	590.000.00
				$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-073055- -00000-0000
Fecha: 2012-05-04 13:13:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156

6

WK 9397304

28 OCT. 2008

ESCRITURA PUBLICA NUMERO: (1 2 2 7)

MIL DOSCIENTOS VEINTISIETE ---------

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los Veintiocho -- (28) días del mes de Octubre --- del año dos mil ocho (2008), ante mi MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:----------

---

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE PODER.----------

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS Y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA.----------

C.C. No. 79.376.996 Y 79.782.747.----------

Comparecieron JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS, mayor de edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.376.996 de estado civil casado con sociedad conyugal vigente y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y dijeron: ----------

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder y sus traducciones los cuales son del siguiente tenor:----------

PODER----------

El suscrito ELI LILLY AND COMPANY, domiciliado en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285 US por medio del

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri, poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de patentes, modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial o extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones y demandas que por motivo de encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultades para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.----------

Firma (ilegible) ----------

Fecha 17 July 2003----------

City, Country/ Ciudad, País: Indianápolis, Indiana, United Status of America.- ----------

Traduccion oficial del Inglés por Marlén Neira Castro resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.- ----------

APOSTILLA EN PODER DE DE REPRESENTACION DE ELI LILLY AND COMPANY.

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapoles, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Meter G. Stringer, Director Ejecutivo y patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.- ----------

Todd Rokita Secretario de Estado----------

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana----------

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 octubre 1961)

WK 9397305

1. País: Estados Unidos de América- este documento público ----------

2. Ha sido firmado por: Catherine Michel

3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Jonson ----------

4 Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana ----------

Certificado

5. En: Indianapoles, Indiana ----------

6. El: 22 de julio de 2003.----------

7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8 No. A2003-1279--------

9. Gran Sello del Estado de Indiana ---------- ----------

10. Firma ilegible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana.

* Vigente desde el 1 de mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario y de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente. ----------

The Statehouse, Indianapoles, Indiana 46204, (307) 232-6531, fax (317) 233-3283- ----------

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Meter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Faros, West Drive Indianápolis, Indiana- 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianápolis, Indiana, Estados Unidos..- ----------

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial inglés-Español- Inglés----------

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- ----------

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité Ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.----------
Firma del notario público Catherine Michel certifica sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008- residente en el condado Johnson
Sello de notario público de Indiana.----------
Es traducción fiel de inglés, con copia archivo para confrontación, Bogotá 28 de julio-2003.----------
MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español- Inglés ----------
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- ----------
SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten ----------
---
Se advierte que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.- ---
---
Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -------
---
Se advirtió a los otorgantes de ésta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (articulo 35, decreto ley 960 de 1970).- ----------

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita — Secretario de Estado

Secretario de Estado de Indiana — Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 196

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Públ
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana 6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8. No. A2003- 1127
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C

Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 211 / del 7 Oct 1987

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

ELI LILLY AND COMPANY

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

ELI LILLY AND COMPANY

domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City,Country/Ciudad,País: Indianapolis, Indiana, United States of America

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA

Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. **Country: United States of America**

2. **This public document has been signed by** *Catherine Michel*

3. **acting in the capacity of circuit court clerk in & for** *Johnson* **County**

4. **and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana**

Certified

5. **at Indianapolis, Indiana**

6. **this** *Twenty-second* **day of** *July, 2003*

7. **by Secretary of State of Indiana**

8. **No. A2003-** *11279*

9. **Seal/Stamp:**

10. **Signature:**

Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
/ 7 July 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That Peter G. Stringer
of legal age and domiciled in 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director, International Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in Indianapolis, Indiana, United States of America
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):
Delegation of Authority Concerning Certain Patent Matters, executed January 20, 2003; pursuant to the authority granted to the General Counsel of the Company by the executive Committee of the Board of Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):

NOTARY PUBLIC SEAL INDIANA

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
mayor de edad y domiciliado
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legitima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

María Eugenia Rojas de Truyol

Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

WK 9397306

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. ---Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos. WK 9397304, WK 9397305 Y WK 9397306 .

DERECHOS LEGALES: $ 39.630,00

RESOLUCION 8850 DE 2007

IVA $ 10.781,00

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS

C.C.No. 79.376.996 BOGOTA

TEL: 601-7700

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747 BOGOTA.

TEL: 601-7700

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTÁ

redb.

REPUBLICA DE COLOMBIA 27 Maria Eugenia Rojas NOTARIA

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

Es fiel y Segunda (2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 1227
de fecha 28 de Octubre de 2008
tomada de su original que expido en
Seis (6) hojas útiles de papel
común autorizado ~~(Decreto 1348 de 1970) con~~ destino a
Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 28 OCT 2008
El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá

REPUBLICA DE COLOMBIA
27
María Eugenia Rojas
de Urueta
NOTARIA
Notaría Veintisiete de Santafé de Bogotá

ESPACIO EN BLANCO

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(iv)		an assignment from BENITO COLLADO, Ana Belen to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from DIAZ BUEZO, Nuria to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from JIMENEZ-AGUADO, Alma Maria to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from LAFUENTE BLANCO, Celia to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from MARTINEZ-GRAU, MAria Angeles to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from PEDREGAL-TERCERO, Concepcion to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-2-1(iv)		an assignment from TOLEDO ESCRIBANO, Miguel Angel to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)

VIII-3-1	**Declaration: Entitlement to claim priority** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 09382246.8 by virtue of the following:
VIII-3-1(iv)		an assignment from BENITO COLLADO, Ana Belen to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-3-1(iv)		an assignment from DIAZ BUEZO, Nuria to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-3-1(iv)		an assignment from JIMENEZ-AGUADO, Alma Maria to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-3-1(iv)		an assignment from LAFUENTE BLANCO, Celia to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-3-1(iv)		an assignment from MARTINEZ-GRAU, Maria Angeles to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-3-1(iv)		an assignment from PEDREGAL-TERCERO, Concepcion to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-3-1(iv)		an assignment from TOLEDO ESCRIBANO, Miguel Angel to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)

VIII-3-2	**Declaration: Entitlement to claim priority** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 61/298,629 by virtue of the following:
VIII-3-2(iv)		an assignment from BENITO COLLADO, Ana Belen to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-3-2(iv)		an assignment from DIAZ BUEZO, Nuria to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-3-2(iv)		an assignment from JIMENEZ-AGUADO, Alma Maria to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-3-2(iv)		an assignment from LAFUENTE BLANCO, Celia to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-3-2(iv)		an assignment from MARTINEZ-GRAU, Maria Angeles to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-3-2(iv)		an assignment from PEDREGAL-TERCERO, Concepcion to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)
VIII-3-2(iv)		an assignment from TOLEDO ESCRIBANO, Miguel Angel to ELI LILLY AND COMPANY, dated 23 March 2010 (23.03.2010)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
19 May 2011 (19.05.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/060035 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 495/20 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/056180

(22) International Filing Date:
10 November 2010 (10.11.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09382246.8 16 November 2009 (16.11.2009) EP
61/298,629 27 January 2010 (27.01.2010) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventors; and

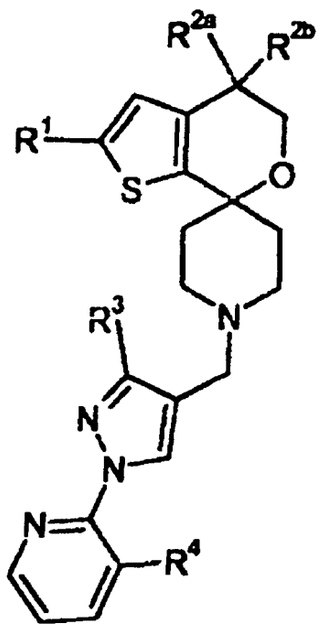
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BENITO COLLADO, Ana Belen** [ES/ES]; Lilly S.A., Avendia de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid (ES). **DIAZ BUEZO, Nuria** [ES/ES]; Lilly, S.A., Avendia de la Industria 30, Madrid (ES). **JIMENEZ-AGUADO, Alma Maria** [ES/ES]; Lilly, S.A., Avendia de la Industria 30, Madrid (ES). **LAFUENTE BLANCO, Celia** [ES/ES]; Lilly, S.A., Avendia de la Industria 30, Madrid (ES). **MARTINEZ-GRAU, Maria Angeles** [ES/ES]; Lilly, S.A., Avendia de la Industria 30, Madrid (ES). **PEDREGAL-TERCERO, Concepcion** [ES/ES]; Lilly, S.A., Avendia de la Industria 30, Madrid (ES). **TOLEDO ESCRIBANO, Miguel Angel** [ES/ES]; Lilly, S.A., Avendia de la Industria 30, Madrid (ES).

(74) Agents: **TUCKER, R., Craig** et al.; Eli Lilly and Company, Patent Division, P. O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[Continued on next page]

(54) Title: SPIROPIPERIDINE COMPOUNDS AS ORL-1 RECEPTOR ANTAGONISTS



(I)

(57) Abstract: As ORL-1 receptor antagonist of the formula I, its uses, and methods for its preparation are described. ORL-1 antagonists are deemed to be useful; in the treatment of depression and/or the treatment of overweight, obesity, and/or weight maintenance post treatment for overweight or obesity. Certain compounds have also demonstrated through animal models that the compounds of the present invention are useful for the treatment of migraine.

WO 2011/060035 A1

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

--- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

-- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

SPIROPIPERIDINE COMPOUNDS AS ORL-1 RECEPTOR ANTAGONISTS

Orphanin FQ (OFQ)/Nociceptin is a 17 amino acid peptide that has high affinity for the ORL1 G-protein coupled receptor (GPCR). The ORL1 receptor is a Class A GPCR that is expressed primarily in the central nervous system and peripheral nervous system as well as in the gastrointestinal tract, smooth muscle, and immune system. While related structurally to opioid peptides/receptors the OFQ/Nociceptin system exhibits no significant cross reactivity to classical opioid peptides/receptors and exhibits anti-opioid activity in vivo (for example ORQ/Nociceptin has been reported to exhibit anti-nociceptive properties).

Nociceptin/orphanin FQ receptor (NOC/OFQ) antagonists, specifically antagonists of the ORL-1 receptor have demonstrated anti-depressant activity and anorectic activity in numerous studies with animal models for depression and feeding behavior. As such, ORL-1 antagonists are deemed to be useful in the treatment of depression and/or the treatment of overweight, obesity, and/or weight maintenance post treatment for overweight or obesity.

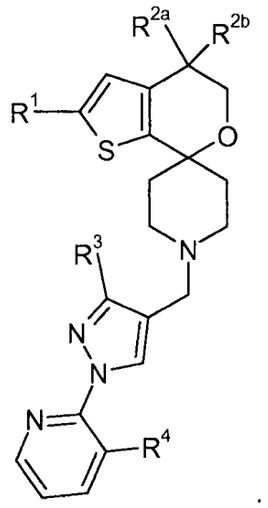
WO 2003/095427 describes certain spiropiperidinyl compounds as ORL-1 antagonists for use as analgesics.

Yoshizumi, Takashi et al. (2008), *Design, synthesis, and structure-activity relationship study of a novel class of ORL-1 receptor antagonists based on N-biarylmethyl spiropiperidine*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters vol. 18, pg. 3778-3782, describes certain *N*-biarylmethyl-spiropiperidine compounds as selective ORL-1 antagonists.

The present invention provides a family of 4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran] compounds with high antagonist potency for the ORL-1 receptor and high in vivo ORL-1 receptor occupancy in the CNS. Additionally, certain of the compounds have a favorable cardiotoxicology profile as determined by selectivity over the hERG channel activity, as well as high selectivity over other physiologically important receptors (e.g. mu, kappa and delta opioids, serotonin, and dopamine receptors). Further, certain of the compounds of the present invention have favorable biopharmaceutical and pharmacokinetic properties (e.g. solubility, oral exposure, and

CNS permeability). Certain of the compounds of the present invention exhibit reduced oxidative metabolism resulting in favorable oral bioavailability. Certain compounds have also demonstrated through animal models that the compounds of the present invention are useful for the treatment of migraine.

The present invention provides compounds of Formula I:



;

I

wherein

R^1 is fluoro or chloro;

R^{2a} and R^{2b} are each hydrogen or are each fluoro;

R^3 is hydrogen, methyl, hydroxymethyl, or (C_1-C_3) alkoxymethyl;

R^4 is selected from the group consisting of fluoro, chloro, cyano, cyanomethyl, (C_1-C_3) alkyl, cyclopropyl, hydroxymethyl, methoxy, cyclopropylmethoxy, aminocarbonylmethoxy, (C_1-C_3) alkoxymethyl, cyclopropyloxymethyl, cyclopropylmethoxymethyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, aminocarbonyloxymethyl, methylaminocarbonyloxymethyl, dimethylaminocarbonyloxymethyl, aminocarbonyl, aminocarbonylmethyl, -CH_2-NR^5R^6, hydroxyimine, methoxyimine, morpholin-4-yl, morpholin-4-ylmethyl, Ar^1, -CH_2Ar^1, tetrahydrofuran-2-yl, 3-oxomorpholin-4-ylmethyl, 2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl, and 2-oxopiperidin-1-ylmethyl;

R^5 is hydrogen, C_1-C_3 alkyl, cyanomethyl, -$C(O)CH_3$, or aminocarbonylmethyl;

R^6 is hydrogen or methyl; and

Ar^1 is a moicty selected from the group consisting of imidizol-1-yl, imidizol-2-yl, 2-methylimidizol-1-yl, pyrazol-1-yl, 1,2,3-triazol-1-yl; 1,2,3-triazol-2-yl; 1,2,4-triazol-1-yl, isoxazol-3-yl, oxazol-5-yl, and 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In another aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient. One embodiment of this aspect of the invention, the pharmaceutical composition further comprises at least one additional therapeutic ingredient, as for example an SSRI antidepressant, as for example fluoxetine. Furthermore, this aspect of the invention provides a pharmaceutical composition adapted for the treatment of depression comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or diluents thereof. In another embodiment of this aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition adapted for the treatment of overweight, obesity and/or weight maintenance, comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or diluents thereof. A further embodiment provides a pharmaceutical composition adapted for the treatment of migraine comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more pharmaceutically acceptable excipients, carriers, or diluents thereof.

The present invention also provides a method of treating depression in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof. A further embodiment provides a method of treating depression in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an effective amount of an SSRI antidepressant, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as for example fluoxetine. Other embodiments of the invention provide methods of treating overweight and/or obesity, and/or a method for weight maintenance comprising administering to a

mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In one particular embodiment of these aspects of the invention, the mammal is a human.

This invention also provides a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in therapy. Within this aspect, the invention provides a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of depression in mammals, particularly humans. The invention also provides a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with an SSRI antidepressant, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as for example fluoxetine, for use in the treatment of depression in mammals, particularly humans. Further, this aspect of the invention includes any one of the following: a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of overweight; a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of obesity; a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the maintenance of weight (for weight maintenance), particularly after treatment for overweight or obesity; a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of migraine.

Another aspect of this invention provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of depression. Another embodiment of the invention provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of overweight, obesity, and/or the maintenance of weight. Yet another embodiment of the invention provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment of migraine.

Compounds of this invention are bases, and accordingly react with a number of organic and inorganic acids to form pharmaceutically acceptable salts. Pharmaceutically acceptable salts of each of the compounds of the present invention are contemplated within the scope of the present application. The term "pharmaceutically acceptable salt" as used herein, refers to any salt of a compound of Formula I that is substantially non-

toxic to living organisms. Such salts include those listed in Journal of Pharmaceutical Science, **66**, 2-19 (1977), which are known to the skilled artisan.

Abbreviations used herein are defined as follows:

"BSA" means bovine serum albumin.

"mCPP" means *meta*-chlorophenylpiperazine, a non-selective serotonin receptor agonist.

"EDTA" means ethylene diamine tetraacetic acid.

"EGTA" means ethylene glycol tetraacetic acid.

"GTP" means guanosine triphosphate.

"HEPES" means 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid.

"HPLC" means high-pressure liquid chromatography.

"IC_{50}" means the concentration at which 50% of the maximum inhibition is achieved.

"LC/MS" means liquid chromatography followed by mass spectroscopy.

"LC/MS/MS" means liquid chromatography followed by mass spectroscopy, followed by a second ionizing mass spectroscopy.

"mFST" means mouse forced swim test; an animal model for antidepressant activity.

"MS" means mass spectroscopy.

"MS (ES+)" means mass spectroscopy using electrospray ionization.

"NMR" means nuclear magnetic resonance.

"RO Tracer" means 2-[(2-Fluorophenyl)methyl]-3-(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)-*N*,*N*-dimethyl-propanamide.

"RO" means receptor occupancy.

"SCX column" means strong cation exchange column.

"SNAr" means nucleophilic aromatic substitution.

"SSRI" means selective serotonin reuptake inhibitor.

"*t*Bu" means a *tertiary*-butyl moiety.

"TLC" means thin layer chromatography.

"XRD" means X-Ray Diffraction.

Preferred compounds of the present invention are compounds wherein:

1) R^1 is chloro;

2) R^{2a} and R^{2b} are each fluoro;

3) R^1 is chloro and R^{2a} and R^{2b} are each fluoro;

4) R^1 is fluoro and R^{2a} and R^{2b} are each hydrogen;

5) R^3 is hydrogen, methyl, hydroxymethyl, or methoxymethyl;

6) R^3 is methyl;

7) R^3 is hydroxymethyl;

8) R^1 is chloro, R^{2a} and R^{2b} are each fluoro, and R^3 is methyl;

9) R^1 is chloro, R^{2a} and R^{2b} are each fluoro, and R^3 is hydroxymethyl;

10) R^4 is fluoro, hydroxymethyl, methoxymethyl, or pyrazol-1-ylmethyl;

11) R^4 is fluoro;

12) R^4 is hydroxymethyl;

13) R^4 is methoxymethyl;

14) R^4 is pyrazol-1-ylmethyl;

15) any one of preferred embodiments 1) through 9) wherein R^4 is fluoro;

16) any one of preferred embodiments 1) through 9) wherein R^4 is hydroxymethyl;

17) any one of preferred embodiments 1) through 9) wherein R^4 is methoxymethyl;

18) any one of preferred embodiments 1) through 9) wherein R^4 is pyrazol-1-ylmethyl;

Certain preferred compounds are

[2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanol;

2-chloro-4,4-difluoro-1'-[[3-methyl-1-[3-(pyrazol-1-ylmethyl)-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]; and

[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-1-(3-fluoro-2-pyridyl)pyrazol-3-yl]methanol;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof. (i.e. Examples 1, 23, 53, 62, and 63)

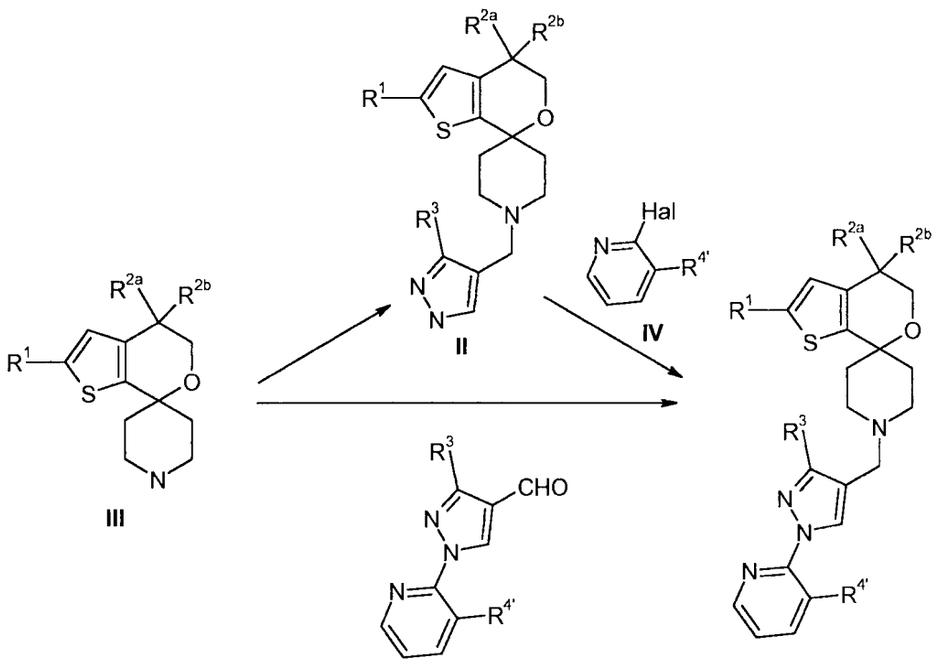
One particularly preferred compound of the present invention is [2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as for example the L- tartrate salt and/ or the HCl salt, as exemplified in examples 1, 62 and 63.

Compounds wherein R^{2a} and R^{2b} are each fluoro are preferred because the compounds have a more favorable pharmacokinetic profile, being more stable to oxidative metabolism. This has the general effect of improving the oral bioavailability of the compounds.

General Chemistry

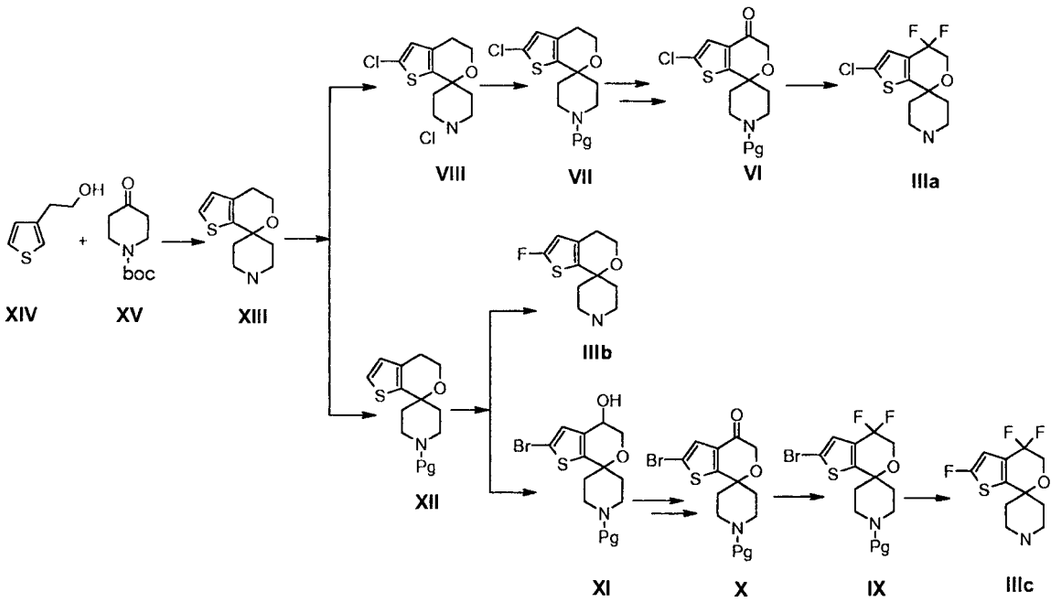
The compounds of the present invention can be prepared according to the following synthetic schemes by methods well known and appreciated in the art. Suitable reaction conditions for the steps of these schemes are well known in the art and appropriate substitutions of solvents and co-reagents are within the skill of the art. Likewise, it will be appreciated by those skilled in the art that synthetic intermediates may be isolated and/or purified by various well known techniques as needed or desired, and that frequently, it will be possible to use various intermediates directly in subsequent synthetic steps with little or no purification. Furthermore, the skilled artisan will appreciate that in some circumstances, the order in which moieties are introduced is not critical. The particular order of steps required to produce the compounds of Formula I is dependent upon the particular compound being synthesized, the starting compound, and the relative lability of the substituted moieties, as is well appreciated by the skilled chemist. All substituents, unless otherwise indicated, are as previously defined, and all reagents are well known and appreciated in the art.

Scheme 1



By using reductive amination reaction conditions, compound III is reacted with an appropriately substituted pyrazole carbaldehyde and a reducing reagent such as sodium triacetoxyborohydride, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran at ambient temperature to provide compound II. Under an appropriate coupling condition, compound II is coupled with compound IV, wherein Hal is chloro, bromo, or iodo, with a suitable catalyst such as copper iodide, an appropriate base such as potassium carbonate, in a solvent such as toluene at elevated temperature to give compound I', wherein $R^{4'}$ is R^4 or a precursor of R^4. When Hal on compound IV is F or Cl, nucleophilic aromatic substitution (SNAr) is an alternative method to make compound I'. More specifically, compound II can react with compound IV in an appropriate solvent such as dimethylformamide with a suitable base such as potassium carbonate at elevated temperature to provide compound I'. Compound III can also react with an appropriately substituted aldehyde compound V under reductive amination conditions as above to give the desired compound I'. When $R^{4'}$ is a precursor to R^4, it is then converted to R^4 by known methods.

Scheme 2



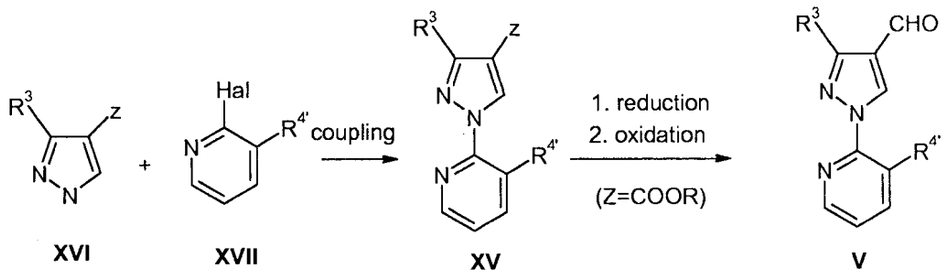
Compounds IIIa, IIIb, and IIIc can be made as illustrated in Scheme 2. Compounds XIV and XV are reacted in an appropriate solvent such as dichloromethane in the presence of a suitable acid such as trifluroacetic acid. The resultant trifluoroacetate is basified with aqueous sodium hydroxide solution to give compound XIII as a free base. Compound XIII in a suitable solvent such as methyl *t*-butyl ether is treated with a solution of sulfuryl chloride in acetic acid at ambient temperature to give compound VIII as a hydrochloride salt. Compound VIII is then protected with a nitrogen protecting group under conditions well known to the skilled artisan to give compound VII. (For example, see: Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Chapters 2 and 7, John Wiley and Sons Inc., (1999)). Typically, the protecting group is a Boc (*tert*-Butyloxycarbonyl) group. Compound VII is reacted with *N*-bromosuccinimide in an appropriate solvent such as chlorobenzene with irradiation of a light source to give a bromide compound, which is then treated with a base solution such as aqueous sodium bicarbonate to afford a hydroxyl compound. With or without isolation, the hydroxyl compound can be further oxidized under suitable oxidation conditions such as in potassium bromide, tetramethylpiperidine-*N*-oxide, and aqueous sodium hypochloride solution to provide the desired ketone compound VI. Compound VI is then reacted with

(bis(2-methylethyl)amino)sulfur trifluoride in an appropriate solvent such as tetrahydrofuran at elevated temperature, the product obtained is de-protected to provide compound IIIa.

Compound of formula XIII is protected to give compound XII with a similar method to that used to make compound VII. Compound XII in an appropriate solvent such as tetrahydrofuran at lowered temperature is treated with a suitable base such as lithium tetramethylpiperidine, followed by addition of *N*-fluorobenzenesulfonimide to afford a fluoride compound, which is de-protected with aqueous HCl and basified with aqueous NaOH solution to provide compound IIIb.

By the same method used for making compound VI above, compound IX can be obtained from compound XII through three-step synthesis, such as bromination, hydroxylation, and oxidation. Each intermediate can be isolated as pure compound for further reaction or reacted without isolation as described in the synthesis of compound VI. Compound IX is then treated with a suitable halogen-metal exchange reagent such as butyl lithium in proper solvent such as tetrahydrofuran under lowered temperature, followed by a fluorinating reagent such as *N*-fluoro-benzenesulfonimide to afford the desired fluorinated product, which is then de-protected appropriately to give the desired compound IIIc.

Scheme 3



XVI XVII XV V

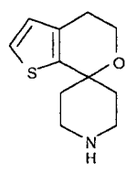
Z=CHO, COOR
R=Alkyl

Compounds of formula V can be made as illustrated in Scheme 3. Compound XVI is reacted with compound XVII to afford compound of formula XV under SNAr or coupling conditions described above for the conversion of compound II to compound I'. When Z is an ester group, it can be reduced to an alcohol first with a proper reducing reagent such as lithium aluminum hydride in appropriate solvent such as tetrahydrofuran. The alcohol is then oxidized to aldehyde with a proper oxidation reagent such as manganese (IV) oxide in a solvent such as dichloromethane.

When $R^{4'}$ is the precursor of R^4, the transformation of $R^{4'}$ to R^4 will include but not limited to reactions such as reductive amination to provide a desired new amine; reduction of an ester, ketone, or aldehyde to an alcohol, which can be further converted to an alkoxy compound or a carbamate; reduction of a nitrile to an amide or an amine; the transformation of an ester to a heterocycle such as oxadiazol under proper condition. (For more examples, see: Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, Second Edition, Chapters 2 and 7, John Wiley and Sons Inc., (1999)).

The following Preparations and Examples are illustrative of methods useful for the synthesis of the compounds of the present invention. The names for many of the compounds illustrated in the preparations and examples are provided from structures drawn with 'Symyx Draw 3.1' or 'Autonom 2000 Name'.

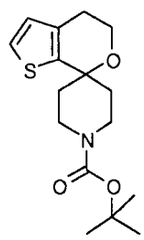
Preparation 1: 4',5'-Dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]



3-Thiopheneethanol (123.03 mL, 1.11 mol) is added to a solution of *N-tert*-butoxycarbonyl-4-piperidone (185 g, 928.48 mmol) in dichloromethane (1300 mL) and stirred at room temperature. Then trifluoroacetic acid (280.82 mL, 3.71 moles) is added dropwise (5 min) while cooling with an ice/water bath (internal temperature = 14°C-30°C, caution: CO_2 evolution). The reaction mixture is gradually warmed to ambient temperature and stirred at that temperature for 20 hr. The solvent is evaporated to provide

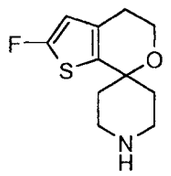
a beige crystalline solid upon cooling *in vacuo*. The solid is slurried in methyl t-butyl ether (200 mL), filtered, washed with methyl t-butyl ether (2 x 1000 mL) and dried under vacuum to afford 4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-ium trifluoroacetate as a white solid in 95% yield. MS = (m/z): 210 (M+1). 10 M sodium hydroxide (220.36 mL, 2.20 mol) is added to a stirred suspension of 4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-ium trifluoroacetate (285 g, 881.44 mmol) in dichloromethane (1 L) with cooling (ice/water bath) and the resulting mixture is stirred till a biphasic mixture is obtained. The phases are separated and the aqueous layer is extracted with dichloromethane (2x200 mL). Combined organics are concentrated under vacuum to obtain a thick oil which is triturated with water to obtain a light yellow precipitate. The precipitate is filtered, washed with water (300 mL) and hexane (200 mL) and dried under vacuum at 35°C for 20 hr. to yield the title compound as a light yellow solid in 86% yield. MS (m/z): 210 (M+1).

Preparation 2: *tert*-Butyl spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-carboxylate



Spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (60 g, 286.6 mmol) in 2-methyltetrahydrofuran (600 mL) is stirred at 22°C for 10 min. Then, *tert*-butoxycarbonyl *tert*-butyl carbonate (65.6 g, 301 mmol) in 2-methyltetrahydrofuran (300 mL) is added dropwise. After 12 hr., an aqueous solution of sodium chloride (250 mL) is added and the organic layer is separated. The aqueous layer is washed twice with 2-methyltetrahydrofuran (2 x 50 mL) and the organic layers are combined and washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the title compound in 99% yield. MS (m/z): 310 (M+1).

Preparation 3: 2-Fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,2-c]pyran-7,4'-piperidine]



1. *tert*-Butyl 2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-carboxylate

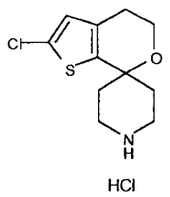
2,2,6,6-Tetramethylpiperidine (18.7 mL, 110.5 mmol) is added over tetrahydrofuran (200 mL), and solution is cooled under nitrogen at -78°C. 2.5 M solution of butyl lithium in hexane (37.2 mL, 93 mmol) is added and mixture is stirred for 30 min at -78°C. Over the fresh lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidine solution is added a solution of *tert*-butyl spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-carboxylate (20 g, 58.2 mmol) in tetrahydrofuran (90 mL) keeping temperature below -70°C. After 20 min. a solution of *N*-fluorobenzenesulfonimide (30.26 g, 93.07 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL) previously cooled under nitrogen at -20°C is added via cannula. After 1 hr. stirring, water (20 mL) and aqueous solution of ammonium chloride (50 mL) are added. Then, organic layer is separated and the aqueous is washed twice with methyl *t*-butyl ether (2 x 25 mL). Organics are combined and solvent is evaporated under reduced pressure. Crude material is purified by normal phase HPLC using hexane/ methyl t-butyl ether as solvents to give *tert*-butyl 2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-carboxylate in 50% yield. MS (m/z): 328 (M+1).

2. 2-Fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,2-c]pyran-7,4'-piperidine]37%

Hydrochloric acid (11.75 mL, 125.22 mmol) is added to a solution of *tert*-butyl 2'-fluoro-4',5'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-carboxylate (8.2 g, 25.04 mmol) in isopropyl alcohol (57.4 mL) at 45 °C. The resulting solution is stirred at 45°C for 6.5 hr. The solvent is concentrated to a yellow suspension. Water (50 mL) is added and the mixture is basified with 5N aqueous solution of sodium

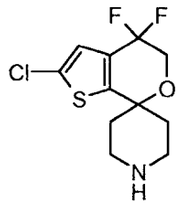
hydroxide. The aqueous phase is extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL) and the combined organic extracts are washed with brine (50 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give the title compound in 96% yield. MS (m/z): 228 (M+1).

Preparation 4: 2'-Chloro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran] hydrochloride



A solution of 4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran] (50 g, 238.88 mmol) in a mixture of acetic acid (400 mL) and methyl t-butyl ether(40 mL) is cooled to 15°C. Then, a solution of sulfuryl chloride (21.20 mL, 262.77 mmol) in acetic acid (100 mL) is added dropwise in 40 min at that temperature (internal temperature = 15°C-22°C) and the mixture is stirred at room temperature for 20 hr. Then, a solution of sulfuryl chloride (11.56 mL, 143.33 mmol) in acetic acid (50 mL) is added dropwise at room temperature. The reaction mixture is stirred at room temperature for 30 min. and then it is added dropwise (30 min) over methyl t-butyl ether (1 L) cooling with ice/water bath with stirring. A white suspension is formed and the solid is filtered. To obtain a second crop of material, the filtrate is concentrated (refilling with methyl t-butyl ether via rotavap). Resulting solid is suspended in methyl t-butyl ether (300 mL), suspension is stirred at reflux (bath: 100 °C) and methanol (30 mL) is added till a cloudy suspension is formed. Then, the suspension is cooled to room temperature overnight. The suspension is further cooled in a ice/water bath and filtered. Solid is washed with methyl t-butyl ether (50 mL) and combined with first crop to give the title compound in a 60% yield. MS (m/z): 244 (M+1).

Preparation 5: 2'-Chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]



1. *tert*-Butyl 2-chlorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-carboxylate

To a suspension of 2-chlorospiro[4,5-dihydrothieno[2,2-c]pyran-7,4'-piperidine] hydrochloric salt (140 g, 0.49 moles) in dichloromethane (1.12 L) is added triethylamine (67.25 mL, 1.05 mole), 4-pyridinamine, *N,N*-dimethyl- (3.05 g, 0.025 mole) and di-t-butyldicarbonate (111.22 g, 0.509 mole) in portions and the resulting mixture is stirred at room temperature overnight. The reaction is washed with 1N HCl (2 x) and water. The organic phase is dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford *tert*-butyl 2-chlorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-carboxylate in 53% yield. MS (m/z): 244 (M+1-Boc).

2. *tert*-Butyl 4'-oxo-2'-chloro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-carboxylate

In a 5L jacketed reactor, *N*-bromosuccinimide (115.02 g, 639.77 mmol) is added to a solution of *tert*-butyl 2-chlorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-carboxylate (200 g, 581.61 mmol) in chlorobenzene (1.60 L) at rt. The resulting suspension is irradiated with 3 X 100 w bulb lamps situated almost in contact with the external reactor wall and the reactor temperature is set to 45°C. After 4 hr., *N*-bromosuccinimide (26.14 g, 145.40 mmol) is added and the temperature is maintained at 40°C for 15 hr.. Reaction mixture is cooled to 0°C and methyl *t*-butyl ether (500 mL) is added. Solid is filtered and the solution is concentrated to about 1000 mL solution in chlorobenzene. Then, methyl *t*-butyl ether (1000 mL) is added, solids are filtered and filtrate is concentrated to afford 600 mL of a chlorobenzene solution. Dimethyl sulfoxide (806.47 mL, 11.35 mol) is added and sodium bicarbonate (95.38 g, 1.14 mol) are added at

room temperature. After stirring 24 hr. at room temperature, water/ice (1000 mL) is added and the phases are separated. Organic phase is washed with water (2 x 1 L) and concentrated to afford a solution in chlorobenzene. Then, dichloromethane (1.2 L) is added and the mixture is cooled to 5°C (ice/water bath). Potassium bromide (20.27 g, 170.31 mmol) and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-*N*-oxide (4.43 g, 28.38 mmol) are added. Then, a solution of sodium hypochlorite 6% in water (644.40 mL, 567.68 mmol) adjusted at pH = 9 with sodium bicarbonate (s) is added to the reaction mixture at 5°C and the resulting mixture is stirred 1 hr. at 5°C to room temperature. Water (1 L) is added and the phases are separated. Organic phase is washed with water (2 x 0.5 L) and was cooled with ice/water bath. Then, Potassium Bromide (2.03 g, 17.03 mmol), 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-*N*-oxide (0.05 g, 0.32 mmoles) and a solution of 6% sodium hypochlorite in water (128.88 mL, 113.54 mmol) adjusted at pH = 9 with solid sodium bicarbonate are added to the reaction mixture at 5°C and the resulting mixture is stirred 1 h from 5°C to room temperature. Then, water (1 L) is added and the phases are separated. Organic phase is washed with water (2 x 1 L) dried and concentrated to afford a dark brown solid.

Solid is triturated with hexane (500 mL), methyl t-butyl ether/hexane 5% (250 mL) and methyl t-butyl ether/hexane 10% (250 mL) to obtain *tert*-butyl 4'-oxo-2'-chloro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-carboxylate as a light brown solid in a 66% yield. MS (m/z): 258 (M+1 (Boc)).

3. *tert*-Butyl 2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-carboxylate

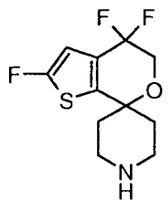
In a 500 mL PFA flask charged with tetrahydrofuran (81 mL) is added (bis(2-methoxyethyl)amino)sulfur trifluoride (183.62 g, 829.94 mmol) and *tert*-butyl 4'-oxo-2'-chloro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-carboxylate (135 g, 377.24 mmol). The resulting suspension is stirred at 70°C for 24h. Then, it is cooled to room temperature and slowly poured over a mixture of ice and saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (4 L) with stirring (gas evolution). Methyl t-butyl ether is used to transfer the remaining material from flasks. After gas evolution ceased, solid sodium bicarbonate is added with stirring until pH 8 was reached. The resulting mixture is

extracted with methyl t-butyl ether (3 x 500 mL) until no product was detected by TLC in the aqueous phase. Combined organics are washed with water (3 x 500 mL) and brine (500 mL), dried over sodium sulfate and concentrated to afford a dark thick oil (250 g). Crude material is dissolved in dichloromethane and filtered through a silica gel plug eluting with methyl t-butyl ether/hexane 10% (6 L) and methyl t-butyl ether/hexane (4 L). Fractions are collected till no product was detected by TLC (20% methyl t-butyl ether/hexane UV, Rf = 0.5). Filtrate is concentrated to obtain a light brown solid which is dried under vacuum at 40°C till constant weight to afford 70% yield of *tert*-butyl 2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-carboxylate. MS (m/z): 324 (M+1 *t*Bu).

4. 2'-Chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]

37% Hydrochloric acid (74.12 mL, 789.78 mmol) is added to a solution of *tert*-butyl 2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-carboxylate (60 g, 157.96 mmol) in isopropyl alcohol (420 mL) at 45°C. The resulting solution is stirred at 45°C for 15 h. Then, the mixture is concentrated to 1/4 volume to afford a white suspension. Water (100 mL) is added and the suspension is basified with 6N aqueous solution of sodium hydroxide to obtain a two-layer mixture that is extracted with methyl t-butyl ether (3 x 100 mL). Combined organics are washed with brine (50 mL), dried over sodium sulfate and concentrated to afford a light brown solid which is dried under vacuum till constant weigh to yield 97% of the title compound. MS (m/z): 280 (M+1).

Preparation 6: 2,4,4-Trifluorospiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]



1. *tert*-Butyl 2-bromo-4-hydroxy-spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-carboxylate

N-bromosuccinimide (2.2 equiv) is added to a solution of *tert*-butyl spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-carboxylate (13.5 g) in chlorobenzene (108 mL). The resulting suspension is irradiated with 260 w bulb lamp overnight. More *N*-bromosuccinimide (1.7 g) is added to the mixture and the mixture is irradiated with 260 w bulb lamp for 3 hours. The solvent is eliminated under reduced pressure giving a residue that is dissolved in acetone (650 mL) and a solution of silver nitrate (8.8g) in water (650 mL) is added. The mixture is stirred at room temperature in darkness overnight. The mixture is filtered off and the acetone is evaporated. Ethyl acetate is added and the organic layer is washed with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and brine. The organic layer is dried over sodium sulfate, filtered and the solvent is evaporated under reduced pressure. The residue is purified by normal phase Isco chromatography (eluent: hexane/ethyl acetate 15-60%) to afford *tert*-butyl-2-bromo-4-hydroxy-spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-carboxylate in a 38% yield. MS (m/z): 426/428 (M+23/M+2+23)

2. *tert*-Butyl 2'-bromo-4'-oxo-spiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-carboxylate

Potassium bromide (535.67 mg, 4.50 mmol) is added to a solution of *tert*-butyl 2-bromo-4-hydroxy-spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-cyclohexane]-1'-carboxylate (7.28g) and 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-*N*-oxide (281.33 mg, 1.80 mmol,) in dichloromethane (70 mL) at 0°C. In another vessel sodium bicarbonate is added to 10% in water sodium hypochlorite (22.34 mL, 36.01 mmol) until pH 9. This sodium hypochlorite-sodium bicarbonate solution is added dropwise at 0°C and the resulting dark suspension is stirred at 0°C for 15 min. dichloromethane (20 mL) and water (20 mL) are added and the phases are separated. The organic phase is washed with water (20 mL) and dried over sodium sulfate. The solvent is eliminated under reduced pressure to afford *tert*-butyl 2'-bromo-4'-oxo-spiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-carboxylate in a 99% yield. MS (m/z): 346/348 (M+1 *t*Bu/M+3-tBu)

3. *tert*-Butyl 2-bromo-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-carboxylate

In a 100 mL perfluoroalcoxy-flask flask is added (bis(2-methoxyethyl)amino)sulfur trifluoride (5.16 mL, 27.96 mmol) to dry tetrahydrofuran (3.5 mL). Then *tert*-butyl 2'-bromo-4'-oxo-spiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-carboxylate (4.5 g, 11.19 mmol) is added. The solution is stirred at 70 °C overnight. After that time, methyl t-butyl ether is added (30 mL), and the reaction mixture is cautiously poured over sodium bicarbonate (saturated aqueous solution) cooled in an ice bath. CO2 evolution is seen and sodium bicarbonate (saturated aqueous solution) is added until pH 8. The mixture is extracted with methyl t-butyl ether. Organic layer is decanted, washed with brine (2 x), dried over magnesium sulfate and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude is purified by normal phase Isco chromatography eluting with methyl t-butyl ether/hexane to yield 3.2 g of *tert*-butyl 2-bromo-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-carboxylate. MS (m/z): 368/370 (M+1-tBu/M+3-tBu).

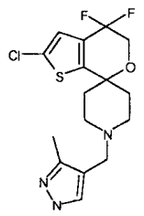
4. *tert*-Butyl 2,4,4-trifluorospiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-carboxylate

2.5 M butyl lithium in hexane (47 mL) is added over a solution of *tert*-butyl 2-bromo-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-carboxylate (1.99 g, 4.69 mmol) in tetrahydrofuran (50 mL) under nitrogen and at -78°C. The mixture is stirred at -78°C for 1 hour and solid *N*-fluoro-benzenesulfonimide (3.69 g,11.73 mmol) is added. The mixture is allowed to warm to room temperature and stirred at room temperature overnight. Saturated aqueous solution of ammonium chloride is added and the organic phase is extracted with ethyl acetate, dried over sodium sulfate and the solvent eliminated under reduced pressure. The crude material is purified by normal phase Isco chromatography (hexane/ethyl acetate 3-12%) to yield 1.3 g of *tert*-butyl 2,4,4-trifluorospiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-carboxylate that is further purified by HPLC to obtain 0.818 g of that compound. MS (m/z): 308 (M+1-*t*Bu).

5. 2,4,4-Trifluorospiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]

t-Butyl 2,4,4-trifluorospiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-carboxylate (2.00g, 5.50 mmol) is dissolved in hydrochloric acid (4N in dioxane) (10 mL, 40 mmol). The mixture is stirred at room temperature for 1h and then passed through a 50 g SCX cartridge (solid cation exchange) to yield 1.3 g of the title compound after evaporation of 2 N ammonia in methanol fraction. MS (m/z): 264 (M+1).

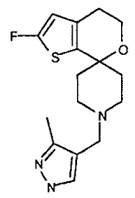
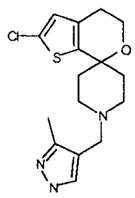
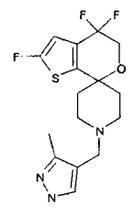
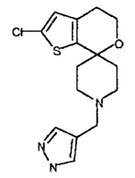
Preparation 7: 2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]



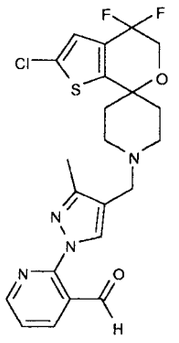
To a solution of 2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine (105 g, 375 mmol) in tetrahydrofuran (1.58 L) is added 3-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (43.40 g , 394.12 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 1 hr. Then, powdered sodium triacetoxyborohydride (95.46 g, 450.42 mmol) is added in 3 portions. The mixture is stirred at room temperature for 15 h. Then, the reaction mixture is poured over an ice-sodium bicarbonate saturated aqueous solution (400 mL). Phases are separated. Aqueous phase is extracted with ethyl acetate (100 mL). Combined organic layers are washed with 50% brine and a solid precipitates in the organic phase. Organic phase is concentrated to give 170 g of the title compound. MS (m/z): 374 (M+1).

The compounds of Preparation 8-11 are prepared essentially as described in Preparation 7 using 1,2-dichloroethane as solvent..

Prep. No.	Chemical name	Structure	Yield (%)	Physical data: MS (m/z)

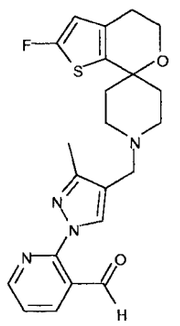
8	2-Fluoro-1'-[(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]		93	322 (M+1)
9	2-Chloro-1'-[(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]		99	338 (M+1)
10	2,4,4-Trifluoro-1'-[(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]		99	358 (M+1)
11	2-Chloro-1'-(1H-pyrazol-4-ylmethyl)spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]		99	324 (M+1)

Preparation 12: 2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carbaldehyde



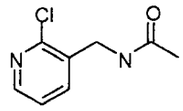
To a 250 mL flask are added copper(I) iodide (1.91 g,10.03 mmol), 2-chloro-4,4-difluoro-1'-[(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (25 g, 66.87 mmol), potassium carbonate (19.60 g, 140.43 mmol), toluene (50 mL) and a stirring bar. The reaction mixture is degassed by 5 vacuum/refill cycles. Then, 2-bromo-3-formyl pyridine (18.66 g, 100.31 mmol) and *trans*-N,N'-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (3.16 mL, 20.06 mmol) are added. The reaction is stirred at room temperature for 5 minutes. Then, it is immersed in a preheated oil bath at 115°C and stirred for 15 h at that temperature. Reaction mixture is cooled to room temperature, diluted with 300 mL of ethyl acetate and filtered through celite. It is washed with ethyl acetate (100 mL) and aqueous solution of ammonium hydroxide (3%) (4 x 100 mL) to remove copper traces, and then, it is washed with water (50 mL) and brine (50 mL). Solution is dried over sodium sulfate. The solvent is evaporated *in vacuo* to give a tan solid. Solid was filtered through a pad of silica gel using as eluent 2-propanol/dichloromethane (3% to 5% of 2-propanol) to give the title compound in 69% yield. MS (m/z): 479 (M+1).

Preparation 13: 2-[4-[(2-Fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carbaldehyde



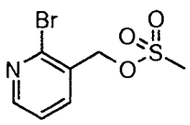
The compound of Preparation 13 is essentially prepared as described in Preparation 12 by using 2-bromopyridine-3-carbaldehyde and 2-fluoro-1'-[(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]. Residue is purified by normal phase Isco chromatography to yield 83% of the title compound. MS (m/z): 427 (M+1).

Preparation 14: *N*-[(2-Chloro-3-pyridyl)methyl]acetamide



To a solution of (2-chloro-3-pyridyl)methanamine (300 mg, 2.10 mmol) in dichloromethane (2 mL) at room temperature is added acetic acid anhydride (198.88 µL, 2.10 mmol) and triethylamine (293.26 µL, 2.10 mmol). After 1h the reaction is quenched with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate and extracted with dichloromethane. The organic layer was separated, dried over magnesium sulfate and the solvent evaporated *in vacuo* to afford 184 mg of *N*-[(2-chloro-3-pyridyl)methyl]acetamide. MS (m/z): 185 (M+1)

Preparation 15: (2-Bromo-3-pyridyl)methyl methanesulfonate



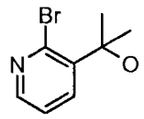
1. (2-Bromo-3-pyridyl)methanol

To a 2L round bottom flask (fitted with stir bar, under nitrogen and at 0°C) containing 2-bromo-3-pyridine-carboxaldehyde (22.15 g, 119.08 mmol) and methanol (200 mL), is added sodium borohydride (1.35 g, 35.72 mmol) in three portions. After 1 h at 0°C water (200 mL) is added and the reaction is concentrated under reduced pressure to remove the methanol. The resulting residue is dissolved in ethyl acetate and washed with water (200 mL). The organic extraction is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to afford 22 g of (2-bromo-3-pyridyl)methanol as a white solid. MS (m/z): 188 (M+1), 190 (M+3).

2. (2-Bromo-3-pyridyl)methyl methanesulfonate

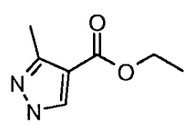
Triethylamine (8.90 mL) is added to a round bottom flask containing a solution of (2-bromopyridin-3-yl)methanol (8 g, 42.55 mmol) in dichloromethane (212 mL) at 0°C, then methanesulfonyl chloride (3.95 mL) is added and the mixture is stirred at that temperature for 1.5 h. After that time the mixture is washed with water and organic layer is decanted, dried over magnesium sulfate and solvent evaporated under reduced pressure to yield 10.4 g of the title compound used without further purification. MS (m/z): 266, 268 (M+1; M+3).

Preparation 16: 2-(2-Bromo-3-pyridyl)propan-2-ol



Lithium diisopropylamide (2M, 12.5 mL, 25 mmol) is disolved in tetrahydrofuran (40 mL) and cooled to -78°C. 2-Bromopyridine (3.9 g, 25 mmol) is added dropwise and the reaction is stirred for 3 hr. before adding acetone (1 mL, dried over freshly activated molecular sieves) and allowing warming to room temperature. The reaction is quenched with saturated ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. The organic layer is dried over magnesium sulfate and evaporated. The residue is purified by flash column chromatography on silica, eluting with 20% hexane/*tert*-butyl methyl ether to give the title compound (1.4 g, 26%). ^{1}H-NMR (d^6-dimethyl sulfoxide): 8.23 (dd, *J*=1.9, 4.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J*=2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=4.5, 7.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.46 (s, 6H).

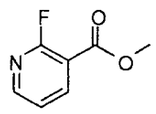
Preparation 17: Ethyl 3-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate



Sulfuric acid (18 mL, 337.69 mmol) is added to a suspension of 1H-pyrazole-4-carboxylic acid, 3-methyl- (10 g, 79.29 mmol) in ethanol (90 mL) and the mixture is stirred at 85°C for 20 h. After that time, solvent is partially removed. Residue is basified with 1M sodium hydroxide solution to pH 6-7 and extracted with dichloromethane.

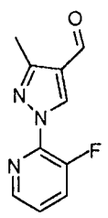
Organic layer is decanted, dried over magnesium sulfate and solvent evaporated under reduced pressure to yield 10.3 g of the title compound that is used with no further purification. MS (m/z): 155 (M+1).

Preparation 18: Methyl 2-fluoropyridine-3-carboxylate



2 M lithium diisopropyl amide (11.3 mL, 22.5 mmol) is slowly added over a solution of 2-fluoropyridine (2 g, 20.5 mmol) in tetrahydrofuran (90 mL) under nitrogen atmosphere at -78°C. After 4 h at that temperature methyl chloroformate (1.9 mL, 24.6 mmol) is added and the mixture is stirred for an additional hour at -78°C and allowed to reach room temperature overnight. Reaction mixture is slowly poured over water and extracted in diethyl ether. Organic layer is washed with brine, dried over sodium sulfate and solvent is evaporated *in vacuo*. Residue is purified by normal phase Isco chromatography eluting with hexane/diethyl ether (9/1) to give 495.2 mg of the title compound. MS (m/z): 156 (M+1).

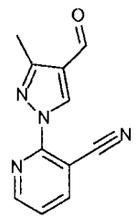
Preparation 19: 1-(3-Fluoro-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazole-4-carbaldehyde



Potassium *t*-Butyl alcohol (29.25 g, 260.68 mmol) is added to a solution of 3-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (26.00 g, 236.12 mmol) in dimethylformamide (250 mL.) cooled with an aqueous bath. The mixture is stirred at room temperature for 10 min. Then, 2,3-difluorpyridine (25g, 217.24 mmol) is added and the mixture is stirred at room temperature for 20 hr. The mixture is poured over an ice/water mixture and extracted in ethyl acetate (3 x 20 mL). Organics are dried over magnesium sulfate and solvent evaporated *in vacuo*. The residue is purified by silica gel chromatography using as eluent

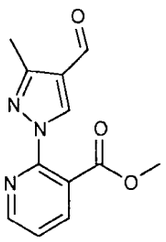
hexane/isopropyl alcohol to afford a crude material with residual dimethylformamide. The material is then dissolved in ethyl acetate (100 mL) and washed with water (3 x 20 mL). Aqueous phase is extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL). Combined organics are dried over sodium sulfate and concentrated to give 19 g of the title compound. MS (m/z): 206 (M+1).

Preparation 20: 2-(4-Formyl-3-methyl-pyrazol-1-yl)pyridine-3-carbonitrile



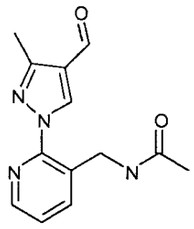
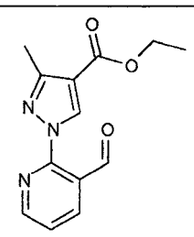
The compound of Preparation 20 is essentially prepared as described in Preparation 19 by using 3-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde and 2-fluoropyridine-3-carbonitrile. The title compound is obtained with a yield of 23%. MS (m/z): 213 (M+1).

Preparation 21: Methyl 2-(4-formyl-3-methyl-pyrazol-1-yl)pyridine-3-carboxylate

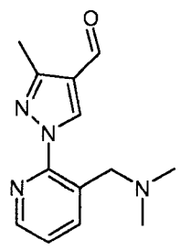


A mixture of 3-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (300 mg, 2.72 mmol), potassium carbonate (565 mg, 4.08 mmol), methyl 2-fluoropyridine-3-carboxylate (507 mg, 3.27 mmol) and dimethylformamide (2 mL) is stirred at 60°C for 16 h. Water is added and the compound is extracted in ethyl acetate. The organic layer is washed with brine, dried over sodium sulfate and solvent is evaporated. The crude mixture is purified by normal phase Isco chromatography using hexane:ethyl acetate, 2:1 as eluent to yield 422 mg of the title compound. MS (m/z): 246 (M+1).

The compound of Preparation 22-23 may be essentially prepared as described in Preparation 21 using the corresponding 2-chloro pyridyl reagent.

Prep. No.	Chemical name	Structure	Yield (%)	Physical data: MS (m/z)
22	*N*-[[2-(4-Formyl-3-methyl-pyrazol-1-yl)-3-pyridyl]methyl]acetamide		56	259 (M+1)
23	Ethyl 1-(3-formyl-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazole-4-carboxylate		52	260 (M+1)

Preparation 24: 1-[3-(Dimethylaminomethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazole-4-carbaldehyde



1. Ethyl 1-[3-(dimethylaminomethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazole-4-carboxylate

This compound is prepared essentially as described in Preparation 7 by using ethyl 1-(3-formyl-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazole-4-carboxylate and dimethylamine in a 95% yield and is used with no further purification after workup. MS (m/z): 289 (M+1)

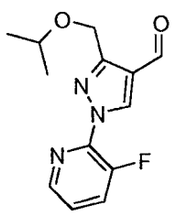
2. 2. [1-[3-(Dimethylaminomethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methanol

To a solution of ethyl 1-[3-(dimethylaminomethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazole-4-carboxylate (217.7 g, 0.75 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) cooled to 0°C and under nitrogen, 1 M lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran (0.9 mL, 0.9 mmol) is added and the mixture is stirred at that temperature for 5 minutes. The reaction is quenched with saturated aqueous solution of ammonium chloride and the crude is extracted with ethyl acetate. The organic layer is separated, dried on sodium sulfate and the solvent is evaporated *in vacuo*. In this particular example the compound is not isolated in the organic extraction and is finally separated from the aqueous solution with an SCX cartridge to afford 146 mg (78%) of [1-[3-(dimethylaminomethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methanol that is used with no further purification. MS (m/z): 247 (M+1).

3. 1-[3-(Dimethylaminomethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazole-4-carbaldehyde

3,3,3-Triacetoxy-3-iodophthalide (0.553 g, 1.3 mmol) is added to a solution of [1-[3-(dimethylaminomethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methanol (0.146 g, 0.59 mmol) in dichloromethane (4 mL) at room temperature. After one hour the reaction is quenched by addition of 2N sodium carbonate solution and the compound is extracted in dichloromethane. The organic layer is separated, dried over magnesium sulfate and the solvent evaporated *in vacuo* to afford 126 mg of 1-[3-(dimethylaminomethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazole-4-carbaldehyde that is used with no further purification. MS (m/z): 245 (M+1).

Preparation 25: 1-(3-Fluoro-2-pyridyl)-3-(isopropoxymethyl)pyrazole-4-carbaldehyde



1. Ethyl 3-(bromomethyl)-1-(3-fluoro-2-pyridyl)pyrazole-4-carboxylate

To a solution of ethyl 1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazole-4-carboxylate (10.2 g, 40.9 mmol) in chlorobenzene (205 mL), *N*-bromosuccinimide (8 g) is added at room temperature. The reaction mixture is stirred and irradiated under a 100W lamp at room temperature overnight. Then more *N*-bromosuccinimide (2 g) is added and after 2 hr., no starting material is detected. Solids are filtered and solvent is evaporated. The crude is purified by normal phase Isco chromatography using as eluent dichloromethane and methanol to give 5.3 g of ethyl 3-(bromomethyl)-1-(3-fluoro-2-pyridyl)pyrazole-4-carboxylate. MS (m/z): 328; 330 (M+1; M+3).

2. Isopropyl 1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-(isopropoxymethyl)pyrazole-4-carboxylate

To a solution of ethyl 3-(bromomethyl)-1-(3-fluoro-2-pyridyl)pyrazole-4-carboxylate (1.5 g, 4.57 mmol), in propan-2-ol (23 mL), lithium isopropoxide (3.02 g) is added and the mixture is stirred overnight at room temperature. After that time more lithium isoproxide (4.5g) is added in three portions of 1.5 g each every 16 hours. After the last addition, the reaction mixture is finally stirred at 40°C for 16 hours. Solvent is evaporated and the residue dissolved in ethyl acetate and washed with brine. Organic layer is decanted and dried over sodium sulfate. Solvent is evaporated and the residue is purified by normal phase Isco chromatography using as eluent dichloromethane and methanol to give 317 mg of isopropyl 1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-(isopropoxymethyl)pyrazole-4-carboxylate. MS (m/z): 322(M+1).

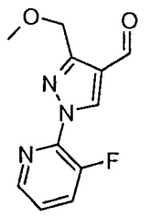
3. [1-(3-Fluoro-2-pyridyl)-3-(isopropoxymethyl)pyrazol-4-yl]methanol

To a solution of isopropyl 1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-(isopropoxymethyl)pyrazole-4-carboxylate (316 mg, 0.98 mmol) in diethyl ether (4.9 mL) under nitrogen and cooled to 0°C, 1M lithium aluminium hydride in tetrahydrofuran (1.2mL) is added. The mixture is stirred at 0°C for 1 hour. Water (46µL) is added and stirred for 5 min, then 15% aqueous solution of NaOH (46µL) and water (138µL) are successively added. Solids are filtered and solvent evaporated to obtain 241 mg of [1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-(isopropoxymethyl)pyrazol-4-yl]methanol that is used without further purification. MS (m/z): 266(M+1).

4. 1-(3-Fluoro-2-pyridyl)-3-(isopropoxymethyl)pyrazole-4-carbaldehyde

A mixture of [1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-(isopropoxymethyl)pyrazol-4-yl]methanol (241 mg; 0.91 mmol) and manganese(IV) oxide (791 mg) are stirred in dichloromethane (5 mL) at room temperature overnight. After that time, the reaction mixture is filtered over celite and solvent evaporated to obtain 197 mg of the title compound that is used without further purification. MS (m/z): 264 (M+1).

Preparation 26: 1-(3-Fluoro-2-pyridyl)-3-(methoxymethyl)pyrazole-4-carbaldehyde



1. Ethyl 1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-(methoxymethyl)pyrazole-4-carboxylate

To a solution of 3-bromomethyl-1-(3-fluoro-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester (1.13 g, 3.44 mmol) in acetone (23 mL), potassium iodide (200.1 mg), potassium carbonate (865.33 mg) and methanol (4.18 mL) are added. The mixture is stirred at room temperature for 48 hours. Methyl and ethyl ester of the desired compound are detected. Solvents are evaporated. Residue is diluted with dichloromethane and washed with water. Organic layer is decanted, dried over magnesium sulfate and solvent evaporated. Crude is purified by normal phase Isco chromatography using as eluent ethyl acetate and hexane to yield 599 mg of a mixture of both methyl and ethyl esters. MS (m/z): 266 (M+1) and 280 (M+1).

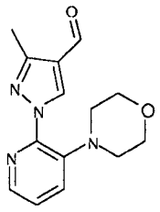
2. [1-(3-Fluoro-2-pyridyl)-3-(methoxymethyl)pyrazol-4-yl]methanol

This compound is essentially prepared as described in the step 3 of preparation 25 (reduction step) in a 93% yield and using as starting material ethyl 1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-(methoxymethyl)pyrazole-4-carboxylate (in a mixture containing also the methyl ester). [1-(3-Fluoro-2-pyridyl)-3-(methoxymethyl)pyrazol-4-yl]methanol is used without further purification. MS (m/z): 238 (M+1).

3. 1-(3-Fluoro-2-pyridyl)-3-(methoxymethyl)pyrazole-4-carbaldehyde

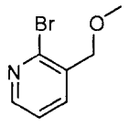
This compound is essentially prepared as described in step 4 of preparation 25 (oxidation step) in a 91% yield and using as starting material [1-(3-fluoro-pyridin-2-yl)-3-methoxymethyl-1H-pyrazol-4-yl]-methanol. The title compound is used without further purification. MS (m/z): 236 (M+1).

Preparation 27: 3-Methyl-1-(3-morpholino-2-pyridyl)pyrazole-4-carbaldehyde



A mixture of 1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazole-4-carbaldehyde (230 mg, 1.12 mmol) and morpholine (2 mL, 22.93 mmol) is heated under microwave irradiation (temperature 160°C, ramp time: 2 min, hold time: 10 min, potency: 250 W). The excess of morpholine is eliminated *in vacuo* and the residue is diluted in dichloromethane and washed in saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The organic layer is separated, dried over magnesium sulfate and the solvent evaporated *in vacuo*. The residue is purified by normal phase Isco chromatography using hexane/ethyl acetate as eluent (from 50 to 100% in ethyl acetate) to yield 72% of the title compound. MS (m/z): 273 (M+1).

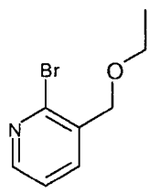
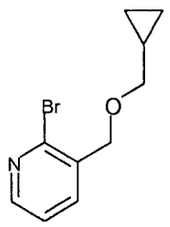
Preparation 28: 2-Bromo-3-(methoxymethyl)pyridine



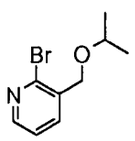
To a solution of (2-bromopyridin-3-yl)methanol (20 g, 106.37 mmoles) in 140 mL of tetrahydrofuran is added 60% sodium hydride in mineral oil (6.38 g, 155.5 mmol) at 0°C under nitrogen atmosphere. Solution is stirred at 0°C for 30 minutes. Methyl iodide (7.95 mL, 127.6 mmol) is added over the solution and the mixture is stirred at room temperature overnight. The mixture is quenched by addition of water and the crude is

extracted with ethyl acetate. The organic layer is separated, dried over magnesium sulfate and solvent evaporated *in vacuo* to afford 2-bromo-3-(methoxymethyl)pyridin in a 98% yield that is used with no further purification. MS (m/z): 202 (M+1), 204 (M+3).

The compounds from Preparation 29-30 are prepared essentially as described in Preparation 28 using the corresponding alkyl iodide reagents.

Prep. No.	Chemical name	Structure	Yield (%)	Physical data: MS (m/z)
29	2-Bromo-3-(ethoxymethyl)pyridine		99	216, 218 (M+1, M+3)
30	2-Bromo-3-(cyclopropylmethoxymethyl)-pyridine		100	242, 244 (M+1, M+3)

Preparation 31: 2-Bromo-3-(isopropoxymethyl)-pyridine



1. 2-Bromo-3-(bromomethyl)-pyridine

A 25 mL Schlenk flask is charged with 2-bromo-3-pyridine benzyl alcohol (1g, 5.32 mmol) and dichloromethane (15 mL). The resulting solution was cooled to 0 °C in a salt-water/ice bath with vigorous magnetical stirring. Then phosphorus tribromide (0.55 mL, 5.80 mmol) is added dropwise to control the exotherm to below 10 °C. A thick slurry

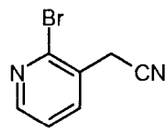
resulted and after the addition, the bath is removed and the slurry warmed to room temperature. Then mixture is gradually heated to reflux for 3 h and then to room temperature overnight.

Over the mixture previously cooled at 0°C, ice-water is added and then pH adjusted to basic adding 2 M solution of sodium carbonate. The organic layer is separated and the aqueous solution is washed twice with dichloromethane (2 x 10 mL). All the organics are combined, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated under reduced pressure to yield 1.2 g of 2-bromo-3-bromomethyl-pyridine that is used with no further purification.

2. 2-Bromo-3-(isopropoxymethyl)-pyridine

To a solution of isopropyl alcohol (7.31 mL, 95.65 mmol) in dimethylformamide (50 mL) at 0°C is added sodium hydride (3.63 g, 90.87 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 30 minutes (this reaction is run using a shield as special protection). Then, 2-bromo-3-bromomethyl-pyridine (6 g, 23.91 mmol) in 10 mL of dimethylformamide is added via syringe and the mixture is stirred at room temperature for 1 h. Water is added and the mixture is extracted with ethyl acetate, washed with brine and water, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude material is purified by normal phase Isco chromatography using ethyl acetate and hexane as eluent (gradient of 5 to 25% of ethyl acetate) to yield 3.67 g of the title compound. MS (m/z): 230, 232 (M+1, M+3)

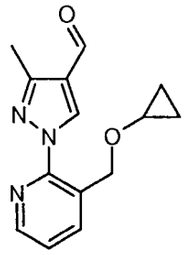
Preparation 32: 2-(2-Bromo-3-pyridyl)acetonitrile



A mixture of 2-bromo-3-bromomethyl-pyridine (840 mg, 3.35 mmol) and sodium cyanide (187.99 mg, 3.68 mmol) is stirred and refluxed for 1h in a mixture water (10 mL)-ethanol (2 mL). The reaction mixture is diluted with dichloromethane and washed with saturated aqueous solution of sodium bicarbonate. The organic layer is separated,

dried over magnesium sulfate and the solvent evaporated *in vacuo* to give 83% of the title compound that is used without further purification. MS (m/z): 197 (M+1), 199 (M+3).

Preparation 33: 1-[3-(Cyclopropoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazole-4-carbaldehyde



1. Ethyl 1-[3-(hydroxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazole-4-carboxylate

To a solution of 1-(3-formyl-pyridin-2-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester (1 g, 3.9 mmol) in methanol (25 mL), sodium borohydrate (220.2 mg, 5.8 mmol) is added. The mixture is stirred at room temperature for 2 hr. The solvent is eliminated and the crude is dissolved in ethyl acetate and washed with saturated aqueous solution of ammonium chloride. The organic layer is separated, dried over sodium sulfate, filtered and the solvent evaporated under reduced pressure to give 1g of ethyl 1-[3-(hydroxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazole-4-carboxylate. MS (m/z): 262 (M+1)

2. Ethyl 3-methyl-1-[3-(vinyloxymethyl)-2-pyridyl]pyrazole-4-carboxylate

Palladium(II)trifluoroacetate (5.1 mg, 15.3 µmoles) and 4,7-diphenyl-phenanthroline (5.1 mg,15.3 µmoles) are dissolved in n-butyl vinyl ether (6.1 mL, 61.2 mmol) and 1-(3-hydroxymethyl-pyridin-2-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester (800 mg, 3.1 mmol) and a few drops of triethylamine are added. The flask is sealed and stirred at 75°C for 24 hours. Then the mixture is cooled to 24 °C and filtrated through a pad of celite. The solvent is eliminated under reduced pressure and the residue is purified by normal phase Isco chromatography using hexane and ethyl acetate as eluents (5-20% in ethyl acetate) to give 605 mg of ethyl 3-methyl-1-[3-(vinyloxymethyl)-2-pyridyl]pyrazole-4-carboxylate. MS (m/z): 288 (M+1)

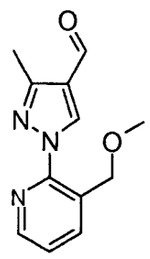
3. Ethyl 1-[3-(cyclopropoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazole-4-carboxylate

1.0 M diethylzinc in hexane (365.7 µL, 3.5 mmol) is added under nitrogen to dichloromethane (0.9 mL). The solution is cooled to 0°C and a solution of trifluoroacetic acid (268.4 µL, 3.5 mmol) in dichloromethane (0.9 mL) is added very slowly. After 20 min a solution of diiodomethane (286.1 µL, 3.5 mmol) in dichloromethane (0.9 mL) is added. After an additional 20 min, a solution of 3-methyl-1-(3-vinyloxymethyl-pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester (510 mg, 1.8 mmol) in dichloromethane (0.9 mL) is added. The mixture is stirred at room temperature overnight. 5% HCl is added and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate. The organic layer is separated, dried over sodium sulfate and the solvent is eliminated under reduced pressure. The crude is purified by normal phase Isco chromatography using hexane and ethyl acetate as eluents (5-20% in ethyl acetate) to get 310 mg of ethyl 1-[3-(cyclopropoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazole-4-carboxylate. MS (m/z): 302 (M+1)

4. 1-[3-(Cyclopropoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazole-4-carbaldehyde

To a solution of 1-(3-cyclopropoxymethyl-pyridin-2-yl)-3-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester (410 mg, 1.03 mmol) in tetrahydrofuran (0.15 M) at 0°C under nitrogen, 1.0 M lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran (1.2 equiv) is added. The mixture is stirred at room temperature for 1 h and saturated aqueous solution of ammonium chloride is added and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate. The organic layer is separated, dried over sodium sulfate and the solvent eliminated under reduced pressure. The crude material is dissolved in dichloromethane (14 mL) and manganese (IV) oxide (1.2 g, 13.9 mmol) is added. The mixture is stirred at room temperature overnight and then filtered through a pad of celite and the solvent is evaporated under reduced pressure. The crude is passed through a pad of silica gel (eluent: ethyl acetate and dichloromethane). The solvent is eliminated under reduced pressure to yield 90 mg of the title product. MS (m/z): 258 (M+1).

Preparation 34: 1-[3-(Methoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazole-4-carbaldehyde



1. Ethyl 1-[3-(methoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazole-4-carboxylate

This compound is prepared essentially as described in Preparation 12 by using ethyl 3-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate and 2-bromo-3-(methoxymethyl)pyridine in a 83% yield. MS (m/z): 276 (M+1).

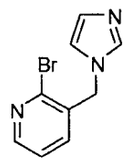
2. [1-[3-(Methoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methanol

This compound is prepared essentially as described in Preparation 24 (step 2) by using ethyl 1-[3-(methoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazole-4-carboxylate in a 88% yield. MS (m/z): 234 (M+1).

3. 1-[3-(Methoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazole-4-carbaldehyde

A mixture of A mixture of [1-[3-(methoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methanol (2.2 g, 9.4 mmol) and manganese (IV) oxide (19 g, 188.8 mmol) is stirred in dichloromethane (20 mL) at room temperature overnight. The reaction mixture is filtered over celite and the solvent evaporated under reduced pressure to yield 1.8 g of the title compound that is used without further purification. MS (m/z): 232 (M+1).

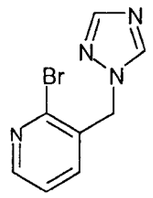
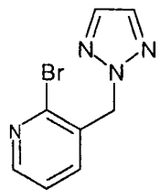
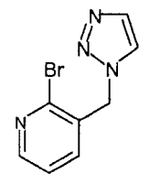
Preparation 35: 2-Bromo-3-(imidazol-1-ylmethyl)pyridine

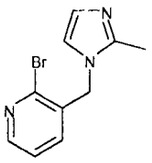


To a solution of (2-bromo-3-pyridyl)methyl methanesulfonate (2.5 g, 9.39 mmol) in ethanol (46.97 mL) at room temperature, potassium carbonate (2.62 g) and 1H-imidazole (1.31 g) are added. The mixture is stirred at 50°C. A thick sort of emulsion is

formed and 10 mL of ethanol is added and the kind of emulsion is stirred at 50°C overnight. Water is added until all solids are dissolved. Then, it is concentrated under reduced pressure and the residue is diluted with ethyl acetate and washed with sodium bicarbonate (saturated aqueous solution). Organic layer is decanted, dried over magnesium sulfate and solvent evaporated *in vacuo*. Crude material is purified by normal phase Isco chromatography using as eluent dichloromethane and methanol (98/2 to 90/10) to yield 1.42 g of the title compound. MS (m/z): 238, 240 (M+1, M+3).

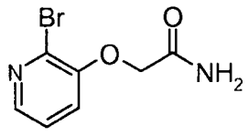
The compounds of Preparation 36-40 are prepared essentially as described in Preparation 35 from the corresponding nitrogenated heterorings.

Prep. No.	Chemical name	Structure	Yield (%)	Physical data: MS (m/z)
36	2-Bromo-3-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)pyridine		39	239, 241 (M+1, M+3)
37	2-Bromo-3-(triazol-2-ylmethyl)pyridine		33[a]	239, 241 (M+1, M+3)
38	2-Bromo-3-(triazol-1-ylmethyl)pyridine		63[a]	239, 241 (M+1, M+3)

39	2-Bromo-3-(pyrazol-1-ylmethyl)pyridine		41	238, 240 (M+1, M+3)
40	2-Bromo-3-[(2-methylimidazol-1-yl)methyl]pyridine		61	252, 254 (M+1, M+3)

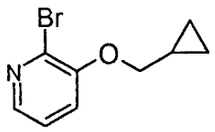
a) Both compounds are obtained in the same reaction.

Preparation 41: 2-[(2-Bromo-3-pyridyl)oxy]acetamide



To a solution of 2-bromo-3-pyridinol (1.5 g, 8.49 mmol) in tetrahydrofuran (15 mL) at 0°C is added 60% sodium hydride in mineral oil (509.44 mg, 12.74 mmol) and the mixture is stirred at that temperature for 30 min. Then acetamide, 2-chloro- (16.98 mmol) is added and the mixture is stirred at room temperature over the weekend. The mixture is quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer is separated dried on magnesium sulfate and the solvent evaporated *in vacuo* to give the title compound in a 75% yield. The compound is used without any further purification. MS (m/z): 231 (M+1), 233 (M+3).

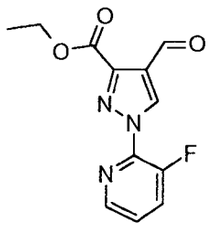
Preparation 42: 2-Bromo-3-(cyclopropylmethoxy)pyridine



To a solution of 2-bromo-3-pyridinol (500 mg, 2.83 mmol;) in dimethylformamide (3 mL) is added at 0°C 60% sodium hydride in mineral oil (169.81 mg, 4.25 mmol). The mixture is stirred at that temperature for 15 min and

bromomethylcyclopropane (329.66 µL, 3.40 mmol) is added. Then the reaction is stirred at room temperature for 1 h and quenched with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer is separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate and the solvent evaporated *in vacuo*. The crude is passed through a short silica gel plug and the compound was eluted with dichloromethane to yield 23% of the title compound. MS (m/z): 228 (M+1), 230 (M+3).

Preparation 43: Ethyl 1-(3-fluoro-2-pyridyl)-4-formyl-pyrazole-3-carboxylate



1. Ethyl 4-formyl-1H-pyrazole-3-carboxylate

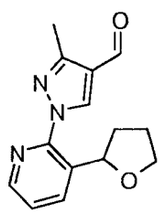
A 100 mL round bottomed flask is charged with semicarbazide hydrochloride (2 g, 17.93 mmol), ethyl pyruvate (11.8 mL) and sodium ethanoate (2.97 g). Then water (9 mL) is added. The mixture is stirred at room temperature for 90 minutes, then it is filtered and solids are washed with more water. White solid is dried under vacuum in an oven (40°C) overnight. 2.66 g of ethyl-2-(carbamoylhydrazono)-propanoate is obtained pure. Phosphoryl chloride (3.28 mL) is added dropwise to dimethylformamide (7.13 mL) at 0°C. Cooling bath is removed to reach room temperature Then, the mixture is heated to 40°C and ethyl-2-(carbamoylhydrazono)propanoate previously obtained (2.66 g, 15.36 mmol) is added in several portions over 15-20 min (gas evolution during the addition). When internal temperature is 55°C, heating bath is removed so internal temperature is maintained in the range 60-70°C. Then, the mixture is heated to 80°C. Almost no more gas evolution is observed once the reaction is stabilized at 80°C. The resulting suspension is stirred at 80°C for 2 h. Reaction mixture is poured over ice/water (30 mL) mixture and stirred to get a suspension. 50% solution of sodium hydroxide is added dropwise until pH 10 is reached. The solution is stirred at 50°C for 5 min. Solution is then cooled with ice/water bath and 35% aqueous solution of hydrochloric acid is added until pH 7. The mixture is extracted with ethyl acetate. Organic layer is decanted, dried over magnesium

sulfate and solvent is evaporated under reduced pressure. The residue is triturated with hexane and some drops of dichloromethane to give 1.6 g of ethyl 4-formyl-1H-pyrazole-3-carboxylate that is used in the next step without further purification. MS (m/z): 169 (M+1).

2. Ethyl 1-(3-fluoro-2-pyridyl)-4-formyl-pyrazole-3-carboxylate

A mixture of ethyl 4-formyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (1.6 g, 9.52 mmol), 2,3-difluorpyridine (1.20 g) and potassium carbonate (1.97 g) in dimethylformamide (8 mL) is heated and stirred at 100°C for 1.5 h. Then, the reaction mixture is stirred at room temperature overnight. Water is added, and the organic phase is extracted with ethyl acetate, decanted, dried over magnesium sulfate and solvent evaporated under reduced pressure. Crude is purified by normal phase Isco chromatography using ethyl acetate and hexane to give 711 mg of the title compound. MS (m/z): 264 (M+1).

Preparation 44: 3-Methyl-1-(3-(tetrahydrofuran-2-yl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde



1. 3-(2,5-Dihydrofuran-2-yl)-2-fluoropyridine

To a screw-cap test tube containing potassium acetate (440 mg, 4.5 mmol), tetrabutylammonium bromide (1.4 g, 4.5 mmol) and 4A molecular sieves in dry dimethylformamide (1.8 mL) are added under nitrogen 2-fluoro-3-iodopyridine (400 mg, 1.8 mmol), 2,3-dihydrofurane (1.4 mL, 18 mmol) and palladium acetate (20 mg, 0.09 mmol). The reaction tube is quickly sealed and stirred overnight at room temperature. The mixture is diluted with diethyl ether and the mixture filtered over celite. The filtrate is washed with water, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated *in vacuo*. The resulting residue is purified by silica gel using normal phase Isco

chromatography eluting with hexane: acetone (gradient from 5 to 30% in acetone) to give 170 mg of 3-(2,5-dihydrofuran-2-yl)-2-fluoropyridine. MS (m/z): 166 (M+1).

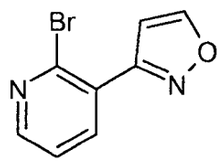
2. 2-Fluoro-3-(tetrahydrofuran-2-yl)pyridine

A round-bottom flask containing 3-(2,5-dihydrofuran-2-yl)-2-fluoropyridine (170 mg, 1 mmol) and 10% Pd/C in methanol (3.1 mL) is evacuated under vacuum and filled with hydrogen with the aid of a balloon. The reaction is stirred overnight at room temperature and filtered over celite. The solvent is evaporated *in vacuo* to give 148 mg of 2-fluoro-3-(tetrahydrofuran-2-yl)pyridine. MS (m/z): 168 (M+1).

3. 3-Methyl-1-(3-(tetrahydrofuran-2-yl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde

To a screw-cap test tube containing 2-fluoro-3-(tetrahydrofuran-2-yl)pyridine (148 mg, 0.88 mmol) in dimethylformamide (2.2 mL) are added 3-methyl-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (81 mg, 0.74 mmol) and potassium carbonate (152 mg, 1.1 mmol). The reaction tube is quickly sealed (caution: build-up of pressure possible; use a safety shield) and stirred in a preheated oil bath at 110°C for 18 h with the aid of a magnetic stirrer. The mixture is diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer is separated, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated *in vacuo*. The resulting residue is purified by silica gel using normal phase Isco chromatography eluting with hexane: acetone (gradient from 5 to 20% in acetone) to give 116 mg of the title compound. MS (m/z): 258 (M+1).

Preparation 45: 3-(2-Bromo-pyrid-3-yl)isoxazole



1. 2-Bromopyridine-3-carbaldehyde oxime

To a solution of 2-bromopyridine-3-carbaldehyde (2.04 g) in ethanol (25 mL) is added hydroxylamine hydrochloride (948 mg, 13.16 mmol) and sodium ethanoate (1.09 g, 13.16 mmol). The mixture is stirred at room temperature overnight. The solvent is

evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between dichloromethane and water. The organic layer is separated, dried over sodium sulfate, filtered and solvent evaporated *in vacuo* to give 2 g of 2-bromopyridine-3-carbaldehyde oxime. MS (m/z): 201/203 (M+1/M+3)

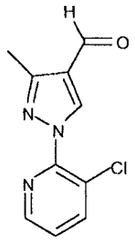
2. [3-(2-Bromo-3-pyridyl)isoxazol-5-yl]-trimethyl-silane

To a stirring suspension of 2-bromopyridine-3-carbaldehyde oxime (400 mg, 1.99 mmol) in dichloromethane (3.98 mL) at 0°C, pyridine (201.13 µl, 2.49 mmol) followed by *N*-chlorosuccinimide (337.19 mg, 2.49 mmol) are added in portions. Then, trimethylsilyl)acetylene (350.60 µl, 2.49 mmol) followed by triethylamine (346.68 µL, 2.49 mmol) are added. The mixture is stirred from 0°C to room temperature. After two hours, more pyridine (321.81 µL, 3.98 mmol) and *N*-chlorosuccinimide (539.51 mg, 3.98 mmol) are added and the mixture is stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture is then quenched with saturated solution of ammonium chloride. The layers are separated and the organics are dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to give [3-(2-bromo-3-pyridyl)isoxazol-5-yl]-trimethyl-silane in quantitative yield. MS (m/z): 297/299 (M+1/M+3)

3. 3-(2-Bromo-3-pyridyl)isoxazole

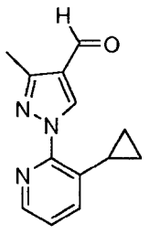
To a solution of [3-(2-bromo-3-pyridyl)isoxazol-5-yl]-trimethyl-silane (620 mg, 2.09 mmol) in methanol (18 mL), potassium carbonate (29.12 mg, 208.59 µmoles) is added in one portion. The mixture is stirred at room temperature for 24 h. The solvent is removed in vacuum. The crude is partitioned between ethyl acetate and saturated solution of ammonium chloride. The organics are washed with water and dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude is purified by normal phase Isco chromatography using as eluent hexane/ethyl acetate from 66/33 to 50/50 as to give 140 mg of title compound as white solid. MS (m/z): 225/227 (M+1/M+3)

Preparation 46: 1-(3-Chloro-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazole-4-carbaldehyde



To a solution of 3-methyl-pyrazole-4-carbaldehyde (0.5 g, 4.5 mmol) in dry dimethylformamide (15 mL) is added potassium carbonate (2.5 g, 18 mmol,) at room temperature. The reaction mixture is stirred at 40 °C for 30 min and then 1-fluoro-2-chloropyridine (0.77 g, 6 mmol,) is added. The reaction mixture is heated at 70 °C for 16 h. After completion, the reaction mixture is cooled to room temperature, diluted with water and then extracted with ethyl acetate. The organic layer is dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduce pressure. The crude mixture is purified by chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (75:25, 65:35) to yield 0.525 g (52%) of the title compound. MS (m/z): 222 (M+1).

Preparation 47: 1-(3-Cyclopropyl-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazole-4-carbaldehyde



1. 1-(3-Bromo-pyridin-2-yl)-3-methyl-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester

To the solution of 3-methyl-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester (2.0 g, 13 mmol) in dry dimethylformamide (30 mL) is added potassium carbonate (7.2 g, 52 mmol) at room temperature. The reaction mixture is stirred at 40°C for 30 min and then 1-fluoro-2-bromopyridine (3.0 g, 17 mmol) is added. The reaction mixture is stirred at 70 °C for 4 h. The reaction mixture is cooled to room temperature, diluted with water and then extracted with ethyl acetate. The organic layer is dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduce pressure. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (85:15, 80:20) to yield 3.2

g (79 %) of 1-(3-bromo-pyridin-2-yl)-3-methyl-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester. MS (m/z): 312 (M+3), 310 (M+1).

2. 1-(3-Cyclopropyl-pyridin-2-yl)-3-methyl-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester

A mixture of 1-(3-bromo-pyridin-2-yl)-3-methyl-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester (1.5 g, 5.5 mmol), potassium phosphate (4.0 g, 19.2 mmol), cyclopropyl boronic acid (0.7 g, 8.2 mmol) and toluene/water (2:1, 15 mL) is degassed with nitrogen and tricylohexylphosphene (0.153 g, 0.54 mmol) and palladium acetate (0.061 g, 0.27 mmol) are added. The mixture is degassed again with nitrogen and the reaction vessel is sealed and heated at 100 °C for 16 h. The reaction mixture is concentrated, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer is dried over sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture is purified by chromatography on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (85:15) to yield 1.6 g (93%) of 1-(3-cyclopropyl-pyridin-2-yl)-3-methyl-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester. MS (m/z): 272 (M+1).

3. [1-(3-Cyclopropyl-pyridin-2-yl)-3-methyl-pyrazol-4-yl]-methanol

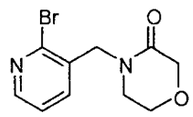
To a stirred suspension of lithium aluminium hydride (0.44 g, 11.7 mmol) in dry tetrahydrofuran (25 mL) is added a solution of 1-(3-bromo-pyridin-2-yl)-3-methyl-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester (1.6 g, 5.8 mmol) in dry tetrahydrofuran (5 mL) under nitrogen atmosphere at -78 °C. After complete addition the reaction mixture is warmed to room temperature then stir overnight. The reaction mixture is quenched with 1N sodium hydroxide then filtered through the celite. The organic layer is separated and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate. The combined organic layer is washed with water and brine, dried on sodium sulfate, filtered and concentrated to yield 1.1 g (84%) of [1-(3-cyclopropyl-pyridin-2-yl)-3-methyl-pyrazol-4-yl]-methanol. MS (m/z): 230 (M+1).

4. 1-(3-Cyclopropyl-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazole-4-carbaldehyde

To a solution of [1-(3-cyclopropyl-pyridin-2-yl)-3-methyl-pyrazol-4-yl]-methanol (1.1 g, 5.0 mmol) in dry dichloromethane (15 mL) is added pyridinium chlorocromate

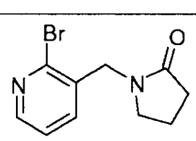
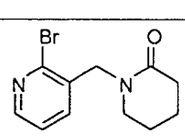
(1.2 g, 5.5 mmol) under nitrogen atmosphere. The reaction mixture is stirred at room temperature for 2 h and then filtered through celite. The filtrate is concentrated under reduced pressure. The crude mixture is purified on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (90:10, 80:20) to yield 0.2 g (20%) of the title compound. MS (m/z): 228 (M+1).

Preparation 48: 4-[(2-Bromo-3-pyridyl)methyl]morpholin-3-one



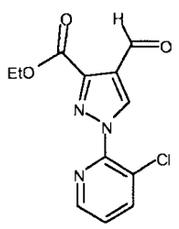
To a solution of 2-bromo-3-bromomethyl-pyridine (0.68 g, 2.36 mmol) in dimethylformamide (10 mL) are added sodium hydride (0.11 g, 60% suspension, 2.82 mmol), morpholin-3-one (0.20 g, 1.97 mmol) and tetrabutylammonium iodide (catalytic) at 0 °C. The mixture is stirred at room temperature for 16 hours. After completion, the reaction mixture is partitioned between ethyl acetate (25 mL) and water (25 mL). The aqueous layer is extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL) and the combined organic extracts are dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude material is purified by column chromatography over silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (55:45) to yield 0.35 g (66%) of the title compound. MS (m/z): 271/273 (M+1, M+3).

The compounds of Preparation 49-50 are prepared essentially as described in Preparation 48 from the corresponding lactame reagent.

Prep. No.	Chemical name	Structure	Yield (%)	Physical data: MS (m/z)
49	1-[(2-Bromo-3-pyridyl)methyl]-pyrrolidin-2-one		80	255/257 (M+1, M+3)
50	1-[(2-Bromo-3-pyridyl)methyl]-		59	269/271 (M+1/

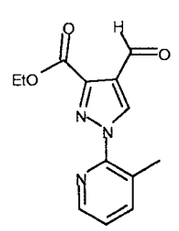
	piperidin-2-one			M+3)

Preparation 51: Ethyl 1-(3-Chloro-2-pyridyl)-4-formyl-pyrazole-3-carboxylate



To a solution of ethyl 4-formyl-pyrazole-3-carboxylate (1.70 g, 10.1 mmol) and 3-chloro-2-fluoropyridine (1.99 g, 15.1 mmol) in dimethylformamide (20 mL) is added potassium carbonate (2.80 g, 20.2 mmol) and the mixture is stirred at 100 °C for 16 hours. After completion, the reaction mixture is partitioned between water (25 mL) and ethyl acetate (25 mL). The aqueous layer is extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL) and the combined organic extracts are dried over sodium sulfate, concentrated *in vacuo* and purified by column chromatography over silica gel eluting with hexane/ethyl acetate (50:50) to yield 1.5 g (54 %) of the title compound. MS (m/z): 280 (M+1).

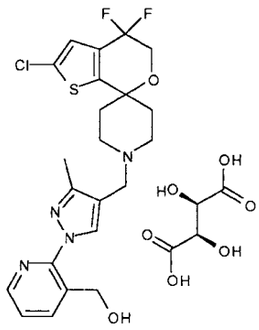
Preparation 52: Ethyl 1-(3-methyl-2-pyridyl)-4-formyl-pyrazole-3-carboxylate



A mixture of ethyl 1-(3-chloro-2-pyridyl)-4-formyl-pyrazole-3-carboxylate (1.0 g, 3.5 mmol), trimethylboroxine (0.44 g, 3.50 mmol) and potassium carbonate (1.4 g, 10.1 mmol) in dioxane (18 mL) and water (2 mL) is degassed with nitrogen gas for 10 min and then palladium triphenylphosphine (0.40 g, 0.3 mmol) is added and stirred at 110 °C for 16 h. After completion, the reaction mixture is partitioned between dichloromethane (50 mL) and water (25 mL). The aqueous layer is extracted with dichloromethane (2 x 25 mL) and the combined organic extracts are dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude mixture is purified by column chromatography over silica gel eluting

with hexane/ethyl acetate (70:30) to yield 0.12 g (13 %) of the title compound. MS (m/z): 260 (M+1).

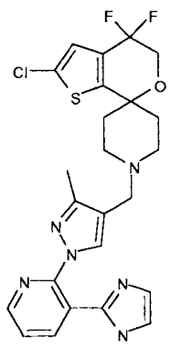
Example 1: [2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanol (*L*)-tartrate



To a solution of 2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carbaldehyde (12.50 g, 26.10 mmol) in dichloromethane (125 mL) at 0°C is added sodium borohydride (0.395 g, 10.44 mmol) and methanol (37.50 mL). The ice bath is removed and the reaction is stirred at room temperature for 30 min. Water (50 mL) is added and the mixture is concentrated to half volume resulting in a white sticky solid precipitate. Dichloromethane (100 mL) is added and the biphasic mixture is separated. The organic layer is washed with water (50 mL), dried over sodium sulfate and concentrated to half volume (around 100 mL). Methyl *tert*-butyl ether (100 mL) is added and the solution is concentrated to provide a precipitate. The solid is filtered and dried under vacuum to give 12 g of [2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanol. MS (m/z): 481 (M+1).

The free base of the title compound (0.48 g, 1 mmol) is dissolved in 3 mL of methanol and a solution of (*L*)-tartaric acid (0.15g, 1 mmol) in methanol is added. The mixture is stirred for ten minutes. The solvent is evaporated and the residue is dried *in vacuo* overnight to give [2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanol (*L*)-tartrate in a quantitative yield. MS (m/z): 481 (M+1).

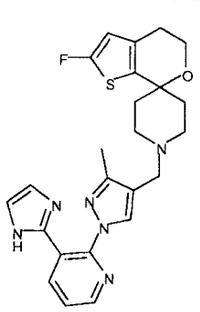
Example 2: 2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[3-(4H-imidazol-2-yl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]



A solution of 40% glyoxal in water (4.69 mL, 40.71 mmol) and 2N ammonia in methanol (54.29 mL, 108.57 mmol) are added to a suspension of 2-[4-[(2-chloro-4,4-

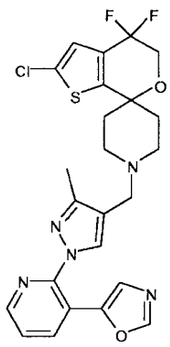
difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carbaldehyde (6.50 g, 13.57 mmol) in methanol (10 mL). The reaction mixture is stirred for five minutes at 0°C and then at 40°C for 1 hr. Dichloromethane (10 mL) is added to the suspension dissolving almost all material. The mixture is stirred for 4 hr. resulting in a light brown solution. The solution is stirred for 8 hr. at 40°C. 40% Glyoxal in water (2.34 mL, 20.36 mmol) and 2 N ammonia in methanol (27.14 mL, 54.29 mmol) are added and the mixture is stirred at 40°C for 15 hr. The reaction mixture is concentrated to approximately 100 mL and poured over ice/water (400 mL) and a beige solid precipitate is formed. The solid is filtered, washed with water and dried under vacuum (7 g). The solid is combined with other crude material prepared essentially by the same method (10 g). The combined solid is dissolved in dichloromethane and filtered through a pad of silica gel eluting with dichloromethane/methanol (96/4). Fractions containing product are combined and concentrated to afford a light yellow solid (11g). Solid is extracted with 10% hexane/dichloromethane under reflux and the filtrate is concentrated. Solid is further purified via silica gel chromatography eluting with 2N ammonium hydroxide in methanol/dichloromethane mixtures, to afford 6.5 g of title compound. MS (m/z): 518 (M+1).

Example 3: 2-Fluoro-1'-[[1-[3-(1H-imidazol-2-yl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]



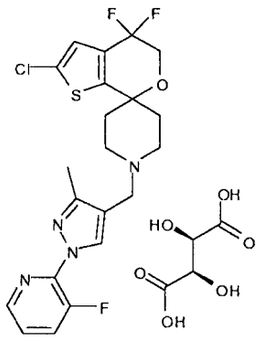
This compound is prepared essentially as described in Example 2 by using 2-[4-[(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carbaldehyde. Residue is purified by normal phase Isco chromatography to yield 32% of the title compound: mass spectrum (m/z): 465 (M+1).

Example 4: 5-(2-(4-((2'-Chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl)-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)oxazole



To a screw-cap test tube containing 2-(4-((2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl)-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)nicotinaldehyde (0.120 g, 0.25 mmol) in methanol (2.5 mL) are added potassium carbonate (0.104 g, 0.75 mmol) and *p*-toluenesulfonylmethyl isocyanide (0.054 g, 0.28 mmol) under nitrogen. The reaction tube is quickly sealed (caution: build-up of pressure possible; use a safety shield) and is stirred in a preheated oil bath at 65°C for 3 hr. with the aid of a magnetic stirrer. The mixture is diluted with methanol and purified using a 2 g SCX cartridge. The solvent is evaporated *in vacuo*. The resulting residue is purified by normal phase Isco chromatography eluting with hexane/ethanol (5-30%) to give 0.093 g of the title compound. MS (m/z): 518 (M+1)

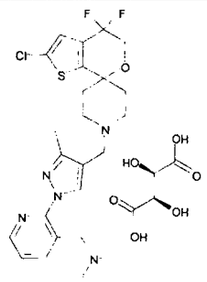
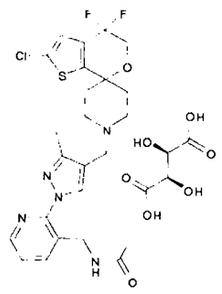
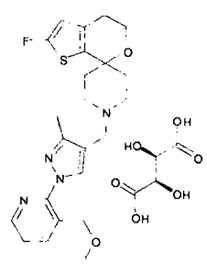
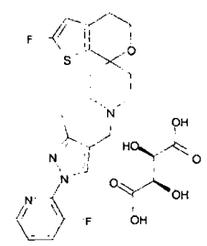
Example 5: 2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate

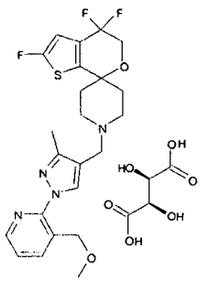
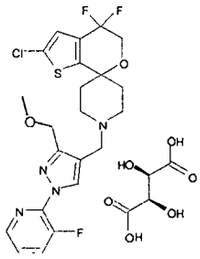
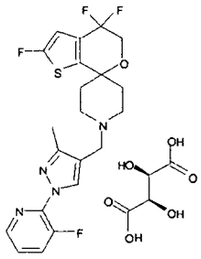
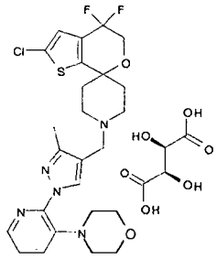
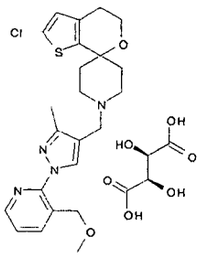


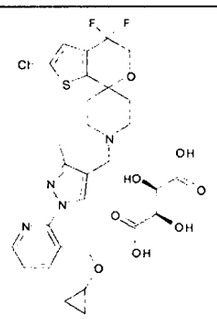
To a solution of 2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (19.99 g, 64.33 mmol) in 1,2-dichloroethane (120 mL) is added 1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazole-4-carbaldehyde (12 g, 58.48 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 15 min. Then, powdered sodium triacetoxiborohydride (18.59 g, 87.72 mmol) is added (internal temperature 25-35°) and the resulting suspension is stirred at room temperature for 15 hr. A saturated aqueous solution of sodium bicarbonate in ice mixture (200 mL) is added in portions with stirring. The phases are separated. The aqueous phase is extracted with *tert*-butyl methyl ether (30 mL). Combined organic layers are washed with water (50 mL) and 50% brine (50 mL), dried over sodium sulfate and concentrated to afford a thick oil which is purified via silica gel chromatography using dichloromethane/methanol mixtures as eluent to give 18 g of a thick oil which is triturated with hexane and 10% *tert*-butyl methyl ether/hexane to afford 16.5 g of 2-chloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]. MS (m/z): 469 (M+1).

The tartrate salt is essentially prepared as described in Example 1. MS (m/z): 469 (M+1).

The compounds of Example 6 - 15 are prepared essentially as described in Example 5 using the corresponding aldehyde.

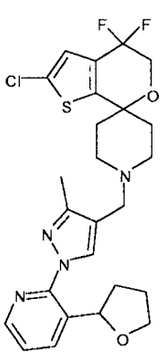
Ex.	Chemical Name	Structure	Yield %	Physical Data: MS(m/z)
6	1-[2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]-*N,N*-dimethyl-methanamine (*L*)-Tartrate		39	508 (M+1)
7	*N*-[[2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methyl]acetamide (*L*)-Tartrate		23	523 (M+1)
8	2-Fluoro-1'-[[1-[3-(methoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		46[a]	443 (M+1)
9	2-Fluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		38[a]	417 (M+1)

10	2,4,4-Trifluoro-1'-[[1-[3-(methoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		72	479 (M+1)
11	2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-(methoxymethyl)pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (L)-Tartrate		64	499 (M+1)
12	2,4,4-Trifluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		51	453 (M+1)
13	2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[3-methyl-1-(3-morpholino-2-pyridyl)pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		60	536 (M+1)
14	2-Chloro-1'-[[1-[3-(methoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]		76	459 (M+1)

	(*L*)-Tartrate			
15	2-Chloro-1'-[[1-[3-(cyclopropoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		69	521 (M+1)

[a] Reactions are carried out using tetrahydrofuran as solvent.

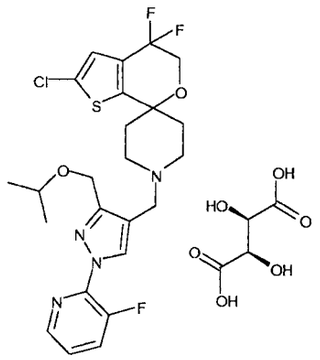
Example 16: 2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[3-methyl-1-(3-tetrahydrofuran-2-yl-2-pyridyl)pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]



To a screw-cap test tube containing a mixture of 3-methyl-1-(3-(tetrahydrofuran-2-yl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazole-4-carbaldehyde (192 mg, 0.75 mmol), 2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyrane (209 mg, 0.75 mmol) and acetic acid (43 µL, 0.75 mmol) in 1,2-dichloroethane (2.6 mL) is added sodium triacetoxyborohydride (238 mg, 1.1 mmol). The reaction tube is sealed and stirred at room temperature for 18 hr. with the aid of a magnetic stirrer. The mixture is diluted with methanol and purified using a 10 g SCX cartridge and the solvent evaporated *in vacuo*. The resulting residue is further purified by normal phase Isco chromatography eluting with hexane:acetone (gradient from 5 to 30% in acetone) to give 113 mg of the title compound as a racemic mixture. MS (m/z): 521 (M+1).

Enantiomeric resolution is carried out under SCF (supercritical fluid chromatography) conditions using Chiralpak AD-H® (Chiral Technologies, Inc., West Chester, Pennsylvania, USA) as stationary phase and carbon dioxide/methanol/dimethyl ethyl amine (0.2%) as mobile phase. The first eluent is the desired enantiomer.

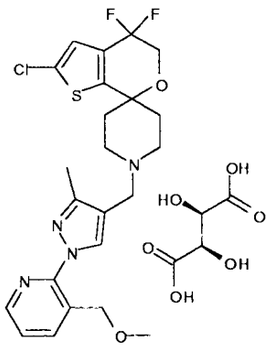
Example 17: 2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-(isopropoxymethyl)pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (L)-Tartrate



To a solution of 2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (170 mg, 0.61 mmol) in dichloromethane (2.4 mL), 1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-(isopropoxymethyl)pyrazole-4-carbaldehyde (192 mg) is added. The mixture is stirred 10 min at room temperature. Then, sodium triacetoxyborohydride (268.3 mg) is added, and the reaction is stirred at room temperature overnight. The mixture is diluted with dichloromethane and quenched slowly with sodium bicarbonate (saturated solution). The organic phase is then extracted with more dichloromethane, decanted, dried over magnesium sulfate and solvent evaporated under reduced pressure. The residue is purified by reverse phase HPLC to give 67.9 mg of 2-chloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-pyridyl)-3-(isopropoxymethyl)pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]. MS (m/z): 527 (M+1).

The tartrate salt is essentially prepared as described in Example 1. MS (m/z): 527 (M+1).

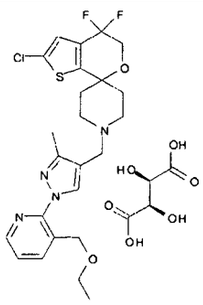
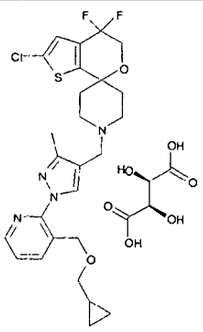
Example 18: 2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[3-(methoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate

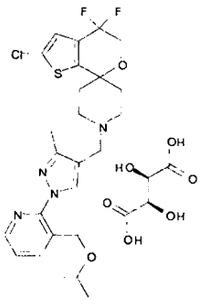
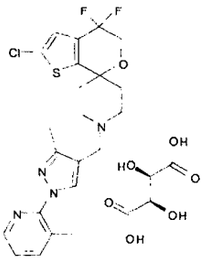
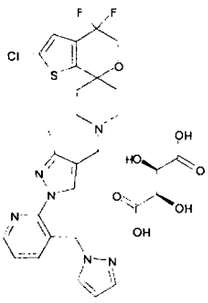
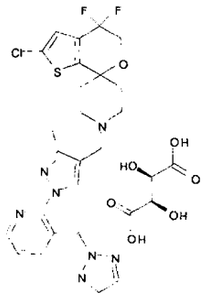


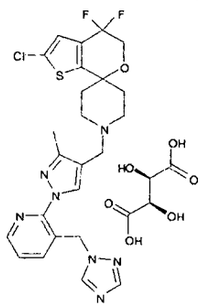
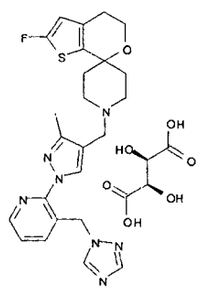
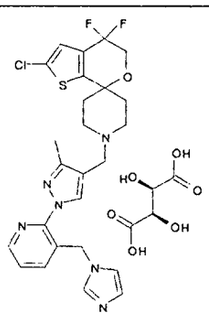
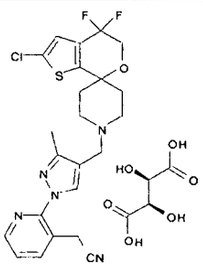
To a screw-cap test tube is added copper (I) iodide (1.15 g, 6.02 mmol), 2-chloro-4,4-difluoro-1'-[(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (15 g, 40.12 mmol), potassium carbonate (11.76 g, 84.26 mmol), 15 mL of toluene (previously bubbled with nitrogen for 20 minutes) and a stir bar. The reaction mixture is bubbled with nitrogen for additional 10 min and then 2-bromo-3-methoxymethyl-pyridine (10.54 g, 52.16 mmol), and *trans*-N,N'-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (1.90 mL, 12.04 mmol) are added. The reaction tube is quickly sealed (caution: build-up of pressure possible; use a safety shield), stirred at room temperature for 5 min and immersed in a preheated oil bath at 115°C for 24 h. The sample is cooled down to room temperature, diluted with ethyl acetate and filtered through celite. The solvent is evaporated *in vacuo*. The residue is purified by normal phase Isco chromatography using hexane/ ethyl acetate (30-70%). The desired fractions are collected and evaporated. Some impure fractions (<2g) are repurified by normal phase Isco chromatography using hexane/ethyl acetate (20-60% in ethyl acetate) as eluent. All the fractions containing final compound are combined and evaporated to dryness *in vacuo*. The residue is dissolved in dichloromethane and washed with 10% aqueous solution of ammonium hydroxide to remove copper residues. The organic solvent is evaporated and the compound is dried overnight to yield 13 g of 2-chloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[3-(methoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]. MS (m/z): 495 (M+1).

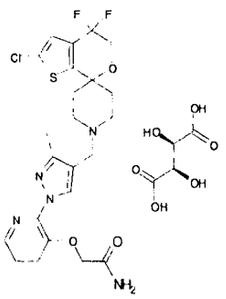
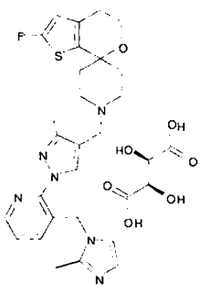
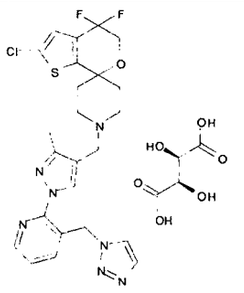
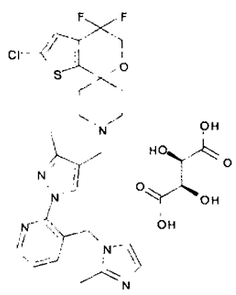
The tartrate salt is essentially prepared as described in Example 1. MS (m/z): 495 (M+1).

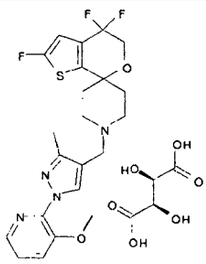
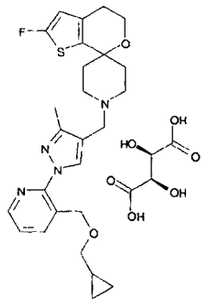
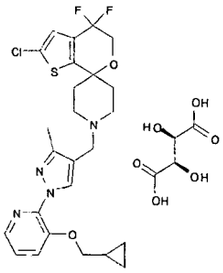
The compounds of Example 19 - 35 are prepared essentially as described in Example 18 from the corresponding 2-bromo-3-substituted pyridine (examples 19-32 & 34-35) or the 2-iodo-3-substituted pyridine (example 33).

Ex. No.	Chemical name	Structure	Yield (%)	Physical data: MS (m/z)
19	2-Chloro-1'-[[1-[3-(ethoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		50	509 (M+1)
20	2-Chloro-1'-[[1-[3-(cyclopropylmethoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		65	535 (M+1)

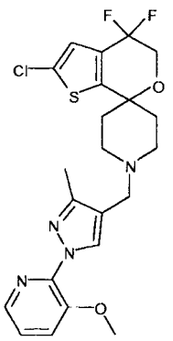
Ex. No.	Chemical name	Structure	Yield (%)	Physical data: MS (m/z)
21	2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[3-(isopropoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		59	523 (M+1)
22	2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[3-methyl-1-(3-methyl-2-pyridyl)pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		53	465 (M+1)
23	2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[3-methyl-1-[3-(pyrazol-1-ylmethyl)-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		30	531 (M+1)
24	2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[3-methyl-1-[3-(triazol-2-ylmethyl)-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		44	532 (M+1)

Ex. No.	Chemical name	Structure	Yield (%)	Physical data: MS (m/z)
25	2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[3-methyl-1-[3-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		62	532 (M+1)
26	2-Fluoro-1'-[[3-methyl-1-[3-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]methyl]spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		70	480 (M+1)
27	2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[3-(imidazol-1-ylmethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		37	531 (M+1)
28	2-[2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]acetonitrile (*L*)-Tartrate		51	490 (M+1)

Ex. No.	Chemical name	Structure	Yield (%)	Physical data: MS (m/z)
29	2-[[2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]oxy]acetamide (*L*)-Tartrate		13	524 (M+1)
30	2-Fluoro-1'-[[3-methyl-1-[3-[(2-methylimidazol-1-yl)methyl]-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]methyl]spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (L)-Tartrate		57	493 (M+1)
31	2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[3-methyl-1-[3-(triazol-1-ylmethyl)-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (L)-Tartrate		64	532 (M+1)
32	2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[3-methyl-1-[3-[(2-methylimidazol-1-yl)methyl]-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (L)-Tartrate		62	545 (M+1)

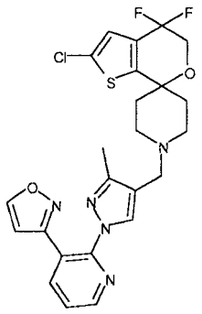
Ex. No.	Chemical name	Structure	Yield (%)	Physical data: MS (m/z)
33	2,4,4-Trifluoro-1'-[[1-(3-methoxy-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		59	465 (M+1)
34	1'-[[1-[3-(Cyclopropylmethoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]-2-fluoro-spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		48	483 (M+1)
35	2-Chloro-1'-[[1-[3-(cyclopropylmethoxy)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate		76	521 (M+1)

Example 36: 2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-methoxy-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]



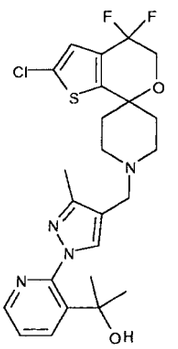
To a screw-cap test tube are added copper(I) iodide (23.74 mg, 0.125 mmol), 2-chloro-4,4-difluoro-1'-[(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (233,00 mg, 0.623 mmol), potassium carbonate (182.71 mg, 1.31 mmol), toluene (2 mL) (previously bubbled with nitrogen for 20 min) and a stir bar. The reaction mixture is bubbled with nitrogen for 20 minutes and then 2-iodo-3-methoxypyridine (302.01 mg, 1.25 mmol) and *trans*-N,N'-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (39.31 µL, 0.25 mmol) are added. The reaction tube is quickly sealed (caution: build-up of pressure possible; use a safety shield) and immersed in a preheated oil bath at 110°C for 24 hours with the aid of a magnetic stirrer. Then, the mixture is poured on SCX column (25g) and eluted with methanol and then 2N solution of ammonia in methanol. The basic fraction is concentrated and the resulting residue is purified by basic-HPLC to give 162 mg of the title compound. MS (m/z): 481 (M+1).

Example 37: 2-Chloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-isoxazol-3-yl-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]



This compound is essentially prepared as described in Example 36 by using 2-chloro-4,4-difluoro-1'-[(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] and 3-(2-bromo-pyrid-3-yl)isoxazole as starting material. Residue is purified by normal phase Isco chromatography (ethyl acetate is used as eluent) to yield 45% of the title compound: mass spectrum (m/z): 518 (M+1)

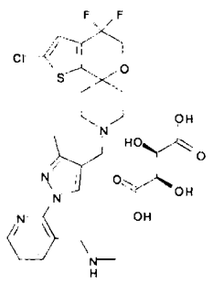
Example 38: 2-(2-(4-((2'-Chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl)-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)propan-2-ol



To a screw-cap test tube containing 2-(2-bromo-3-pyridyl)propan-2-ol (520 mg, 2.41 mmol) in dry dimethylformamide (3.2 mL) are added under nitrogen 4-((2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl)-3-methyl-1H-pyrazole (600 mg, 1.6 mmol), copper(I) oxide (23 mg, 160 µmoles), (R,R)-(-)-N,N'-dimethyl-1,2-cyclohexanediamine (68 mg, 480 µmoles) and cesium carbonate (1040 mg, 3.2 mmol). The reaction tube is quickly sealed (caution: build-up of pressure possible; use a safety shield) and stirred in a preheated oil bath at 110°C for 16 h with the aid of a magnetic stirrer. The mixture is diluted with water and extracted with ethyl

acetate. The organic layer is separated, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent evaporated *in vacuo*. The resulting residue is purified by silica gel using normal phase Isco chromatography eluting with hexane:ethanol (gradient from 2 to 15% in ethanol) to give 310 mg of the title compound. MS (m/z): 509 (M+1)

Example 39: 1-[2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]-*N*-methyl-methanamine (*L*)-Tartrate

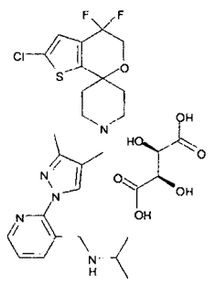
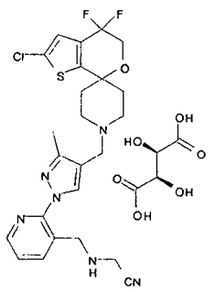
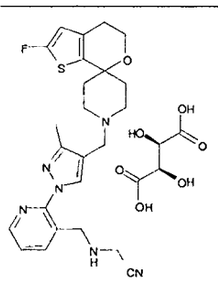
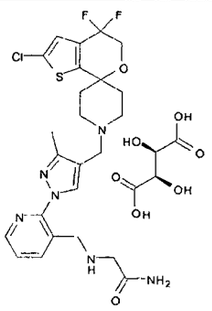


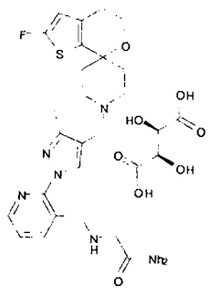
The free base of the title compound is prepared essentially as described in Preparation 7 using 2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carbaldehyde and methylamine in a 51% yield. MS (m/z): 494 (M+1).

The tartrate salt is essentially prepared as described in Example 1. MS (m/z): 551 (M+1).

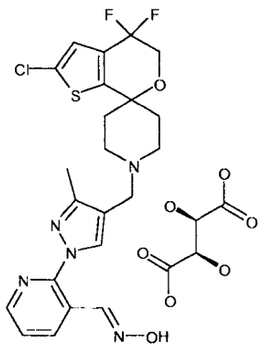
The compounds of Example 40-44 are prepared essentially as described in Example 39 from the corresponding aldehyde and amine. (Example 43 is prepared using 1,2-dichloroethane as the solvent)

Ex. No.	Chemical name	Structure	Yield (%)	Physical data: MS (m/z)

Ex. No.	Chemical name	Structure	Yield (%)	Physical data: MS (m/z)
40	*N*-[[2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methyl]propan-2-amine (*L*)-Tartrate		34	522 (M+1)
41	2-[[2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methylamino]acetonitrile (*L*)-Tartrate		70	519 (M+1)
42	2-[[2-[4-[(2-Fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methylamino]acetonitrile (*L*)-Tartrate		27	453 (M+1)
43	2-[[2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methylamino]acetamide (*L*)-Tartrate		53	485 (M+1)

Ex. No.	Chemical name	Structure	Yield (%)	Physical data: MS (m/z)
44	1-[[2-[4-[(2-Fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methylamino]propan-2-one (*L*)-Tartrate		38	537 (M+1)

Example 45: 2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carbaldehyde oxime (*L*)-Tartrate

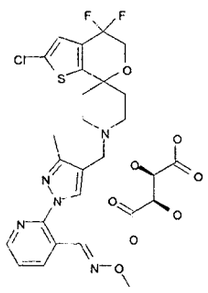
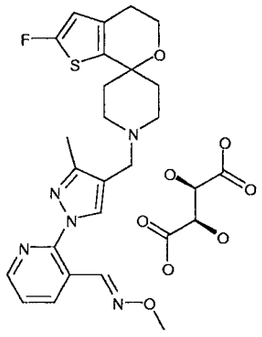


0.

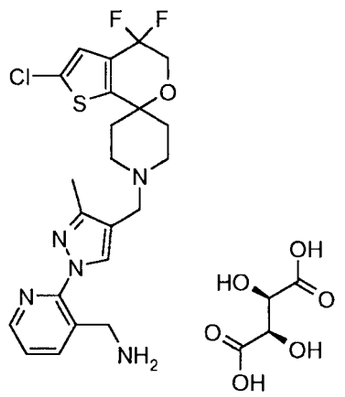
To a solution of 2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carbaldehyde (0.210 g, 0.438 mmol) in ethanol (3 mL) are added hydroxylamine hydrochloride (0.038 g, 0.526 mmol) and sodium ethanoate (0.044 g, 0.526 mmol) and the mixture is stirred at reflux for 1h. The solvent is evaporated and the residue is extracted with ethyl acetate and water. The organic layer is separated, dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent is evaporated *in vacuo*. The residue is purified by basic reverse phase HPLC to yield 0.110g of 2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carbaldehyde oxime. MS (m/z): 494 (M+1).

The tartrate salt is essentially prepared as described in Example 1. MS (m/z): 494 (M+1).

The compounds of Example 46-47 are prepared essentially as described in Example 45 from the corresponding aldehyde and hydroxylamine.

Ex. No.	Chemical name	Structure	Yield (%)	Physical data: MS (m/z)
46	1-[2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]-*N*-methoxy-methanimine *(L)*-Tartrate		73	508 (M+1)
47	1-[2-[4-[(2-Fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]-*N*-methoxy-methanimine *(L)*-Tartrate		64	456 (M+1)

Example 48: [2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanamine (*L*)-Tartrate



1. 2-[[2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methyl]isoindoline-1,3-dione

Diisopropyl azodicarboxylate (0.105 mL, 0.54 mmol) is added to a solution of [2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanol (0.173 g, 0.36 mmol), phtalimide (0.079 mg, 0.54 mmol) and triphenylphosphine (0.142 g, 0.54 mmol) in toluene (3 mL) at 0°C. The mixture is stirred at room temperature overnight. The solvent is removed and the residue is purified first using a 2 g SCX cartridge and after evaporation of the 2 N ammonia in methanol fraction by normal phase Isco chromatography eluting with hexane/ethanol (3%-30%) to give 0.201 g of 2-[[2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methyl]isoindoline-1,3-dione. MS (m/z): 610 (M+1).

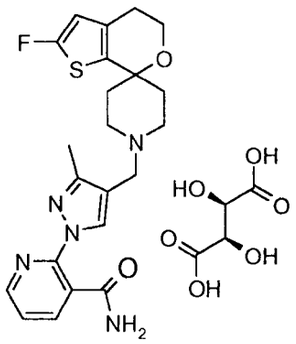
2. [2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanamine (*L*)-Tartrate

To a flask containing 2-[[2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methyl]isoindoline-1,3-dione (0.201 g, 0.33 mmol) and 24 µl of water in ethanol (2.5 mL) is added hydrazine monohydrate (0.04 g, 0.79 mmol). The reaction mixture is refluxed for 2.5 hr. and then diluted with methanol and purified using a 2 g SCX cartridge. After evaporation of the 2N ammonia in methanol fraction, the resulting product is purified by normal phase Isco chromatography eluting with ethanol and a 15%

solution of ammonium hydroxide (7N in methanol) in ethanol (gradient of 25-90% of the basic eluent) yielding 129 mg of the title compound. MS (m/z): 480 (M+1).

The tartrate salt is essentially prepared as described in Example 1. MS (m/z): 480 (M+1).

Example 49: 2-[4-[(2-Fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carboxamide (*L*)-Tartrate



1. 2-[4-[(2-Fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carbonitrile:

This compound is essentially prepared as described in Preparation 7 by using 2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] and 2-(4-formyl-3-methyl-pyrazol-1-yl)pyridine-3-carbonitrile. The residue is purified by SCX to give 2-[4-[(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carbonitrile in a 32% yield. MS (m/z): 424 (M+1).

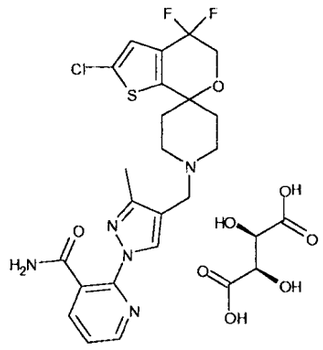
2. 2-[4-[(2-Fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carboxamide (*L*)-Tartrate

To a solution of 2-[4-[(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carbonitrile (0.71 mmol, 0.30 g) in dimethylsulfoxide (7.5 mL), potassium carbonate (0.049 g, 0.35 mmol) is added and the mixture is cooled to 0-5 °C before adding 33% hydrogen peroxide solution in water (0.39 mL, 3.78 mmol). The mixture is stirred at room temperature for 2 h. Then, water is added carefully and the reaction mixture is extracted with ethyl acetate. Organic

layer is decanted, dried over magnesium sulfate and solvent is evaporated under reduced pressure. Crude is purified by normal phase Isco chromatography using as eluent dichloromethane/methanol mixtures to give 0.252 g that are further purified by reverse phase HPLC to yield 0.198 g of 2-[4-[(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carboxamide. MS (m/z): 442 (M+1).

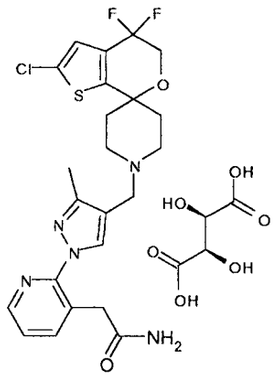
The tartrate salt is essentially prepared as described in Example 1. MS (m/z): 442 (M+1).

Example 50: 2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carboxamide (*L*)-Tartrate



The title compound is prepared essentially as described in Example 49 by using 2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] and 2-(4-formyl-3-methyl-pyrazol-1-yl)pyridine-3-carbonitrile as starting materials in a 15% overall yield (22% yield in the first step and 66% yield in the second step). MS (m/z): 494 (M+1).

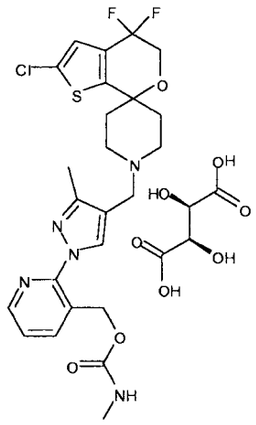
Example 51: 2-[2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]acetamide (*L*)-Tartrate



To a solution of 2-[2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]acetonitrile (170 mg, 346.96 µmoles) in dimethyl sulfoxide (4 mL) is added potassium carbonate (23.98 mg, 173.48 µmoles) and the mixture is cooled to 0-5°C. 33% Hydrogen peroxide solution in water (189.54 µL, 1.84 mmol) is added. The mixture is stirred at room temperature 16 hr. and then more 33% hydrogen peroxide solution in water (189.54 µL, 1.84 mmol) and potassium carbonate (23.98 mg, 173.48 µmoles) are added. Water is added and the mixture is extracted with ethyl acetate. The organic layer is separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate and the solvent evaporated *in vacuo*. The compound is purified by normal phase Isco chromatography using dichloromethane and 2N ammonia in methanol as eluents (1.5 to 6% in 2N ammonia in methanol) to yield 19% of the free base of the title compound. MS (m/z): 508 (M+1).

The tartrate salt is prepared essentially as described in Example 1. MS (m/z): 508 (M+1).

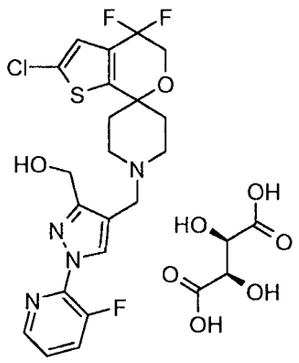
Example 52: [2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methyl *N*-methylcarbamate (*L*)-Tartrate



Methylisocyanate (5.80 μL, 0.096 mmol) is added to a solution of 2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanol (0.042 g, 0.087 mmol) in dichloromethane (1 mL) at room temperature. After 1 h with no reaction evolution observed by LC/MS, triethylamine (12.17 μL, 87.32 μmoles) and methylisocyanate (5.8 μL, 0.096 mmol) are added and the reaction is stirred overnight. More triethylamine (12.17 μL, 87.32 μmoles) and methylisocyanate (5.8 μL, 0.096 mmol) are added and after 24 h the solvent is evaporated and the residue is purified by normal phase Isco chromatography with dichloromethane/2N ammonium hydroxide in methanol (0 to 5% in 2N ammonium hydroxide in methanol) as eluent to yield 0.041 g of [2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methyl *N*-methylcarbamate. MS (m/z): 538 (M+1).

The tartrate salt is essentially prepared as described in Example 1. MS (m/z): 538 (M+1).

Example 53: [4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-1-(3-fluoro-2-pyridyl)pyrazol-3-yl]methanol (L)-Tartrate



1. Ethyl 4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-1-(3-fluoro-2-pyridyl)pyrazole-3-carboxylate

To a solution of ethyl 1-(3-fluoro-2-pyridyl)-4-formyl-pyrazole-3-carboxylate (342.5 mg) in 1,2-dichloroethane (6.7 mL), 2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (280 mg, 1 mmol) is added. The mixture is stirred for 10 min. Then, sodium triacetoxyborohydride (442 mg) is added and the mixture is stirred overnight at room temperature. Sodium bicarbonate (saturated aqueous solution) is added and the organic phase extracted with dichloromethane, dried over magnesium sulfate and solvent evaporated *in vacuo*. Crude is purified by normal phase Isco chromatography using as eluent ethyl acetate and hexane to give 450 mg of ethyl 4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-1-(3-fluoro-2-pyridyl)pyrazole-3-carboxylate. MS (m/z): 527 (M+1).

2. [4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-1-(3-fluoro-2-pyridyl)pyrazol-3-yl]methanol (L)-Tartrate

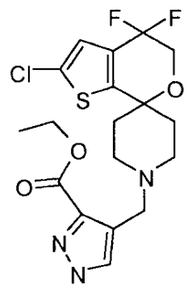
To a solution of ethyl 4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-1-(3-fluoro-2-pyridyl)pyrazole-3-carboxylate (250 mg, 0.47 mmol) in tetrahydrofuran (2.37 mL) under nitrogen atmosphere and cooled to 0°C, 1 M lithium aluminum hydride in tetrahydrofuran (569.3 µL) is added slowly. The mixture is stirred at that temperature for 30 minutes. Then, 22 µL of water is added and the cooling bath is removed and the mixture stirred at room temperature for 5 min before adding 22µL of 15% aqueous solution of sodium hydroxide and 65 µL of water. Solids are filtered off and solvent evaporated. Crude is purified by normal phase Isco

chromatography using as eluent dichloromethane and methanol to give 141 mg of the title compound as free base. MS (m/z): 485 (M+1).

The tartrate salt is essentially prepared as described in Example 1. MS (m/z): 485 (M+1).

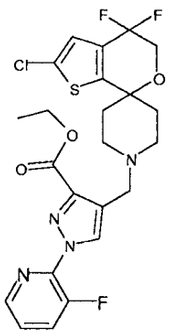
Alternate method to make free base of Example 53:

1. Ethyl 4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-1H-pyrazole-3-carboxylate



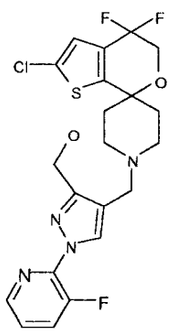
To a suspension of 2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine (18.3 g, 65.42 mmol) in tetrahydrofuran (0.2 L) is added ethyl 4-formyl-1H-pyrazole-3-carboxylate (10 g , 59.47 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 10 min. Then, powdered sodium triacetoxyborohydride (16.39 g, 77.31 mmol) is added. The mixture is stirred at room temperature for 1.5 h. Then, the reaction mixture is poured over an ice-sodium bicarbonate saturated aqueous solution (200 mL). Phases are separated. Aqueous phase is basified with $NaHCO_3$ saturated solution and extracted with ethyl acetate (100 mL). Combined organic layers are washed with $NaHCO_3$ saturated solution, dried over sodium sulfate and concentrated to give 22.5 g of the title compound. MS (m/z): 432 (M+1).

2. Ethyl 4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-1-(3-fluoro-2-pyridyl)pyrazole-3-carboxylate



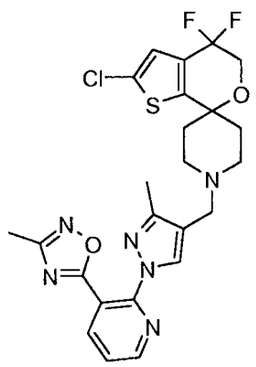
To a solution of ethyl 4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-1H-pyrazole-3-carboxylate (22.5 g, 52.10 mmoles) in Dimethylformamide (225.00 mL) is added Potassium Carbonate (10.80 g, 78.14 mmoles) and 2,3-difluoropyridine (7.19 g, 62.52 mmoles) and the resulting suspension is stirred at 60°C 15h. Then, reaction mixture is poured over Ice/brine (30 mL) and CH_2Cl_2 (50 mL) is added to the resulting suspension. Solution is washed with H_2O (2x50 mL). Organics are dried over sodium sulfate and concentrated to give a crude which is purified via SiO_2 filtration eluting with 2-propanol/CH_2Cl_2 mixtures to give 18 g of the title compound. MS (m/z): 527 (M+1).

3. [4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-1-(3-fluoro-2-pyridyl)pyrazol-3-yl]methanol



To a solution of ethyl 4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-1-(3-fluoro-2-pyridyl)pyrazole-3-carboxylate (2.6 g, 4.93 mmoles) in Tetrahydrofuran (26.00 mL) under N_2 atmosphere and cooled to -10C, Diisobutylaluminum Hydride 1M in toluene (23.68 mL, 23.68 mmoles) is added slowly dropwise. Then, reaction mixture is stirred at that T 15 min and then, the cold bath is removed and the mixture is warmed to room temperature. Then, H_2O (100 mL) is added dropwise at -10°C. The resulting suspension is extracted with EtOAc (2x30 mL). Combined organics are washed with H_2O (50 mL) and brine (50 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated to afford a light brown oil that is dissolved in methyl t-butyl ether (10 mL) and white crystals crystallized. Suspension formed is stirred and hexane (10 mL) is added dropwise while stirring. Solid is filtered to give 2 g of the title compound. MS (m/z): 485 (M+1).

Example 54: 2-(4-((2'-Chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl)-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-pyridine



1. 2-(4-((2'-Chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl)-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-nicotinic acid methyl ester

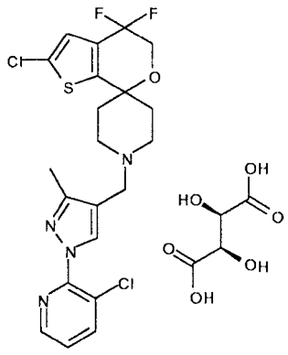
To a screw-cap test tube are added copper(I) oxide (11 mg, 0.08 mmol), 2-chloro-4,4-difluoro-1'-[(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (300 mg, 0.8 mmol), cesium carbonate (523 mg, 1.6 mmol), dry dimethylformamide (1.6 mL) and a stir bar. The reaction mixture is bubbled with nitrogen for 20 minutes and then methyl 2-iodopyridine-3-carboxylate (511 mg, 1.9 mmol) and

trans-N,N'-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (0.24 mmol; 34 mg) are added. The reaction tube is quickly sealed (caution: build-up of pressure possible; use a safety shield) and immersed in a preheated oil bath at 110°C for 16 hours with the aid of a magnetic stirrer. Then, the mixture is poured on SCX column (10 g) and eluted with methanol and then 2N solution of ammonia in methanol. The basic fraction is concentrated and the resulting residue is purified by silica gel using normal phase Isco chromatography eluting with hexane:ethanol (gradient from 2 to 15% in ethanol) to give 307 mg of 2-(4-((2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl)-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-nicotinic acid methyl ester. MS (m/z): 309 (M+1).

2. 2-(4-((2'-Chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl)-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-3-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-pyridine

To a solution of acetamide oxime (154 mg, 2.1 mmol) in 7 mL tetrahydrofuran, are added under argon 139 mg of grinded 4A molecular sieves and sodium hydride (2.1 mmol; 84 mg as 60% in mineral oil). The mixture is allowed to stir for 30 min at 50°C. After cooling to room temperature, 2-(4-((2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl)-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl)-nicotinic acid methyl ester (309 mg, 0.6 mmol) is added and then the mixture is heated at 50°C for 40 min. Quenched after cooling with water and extracted with dichloromethane. After drying the organic phase with magnesium sulfate and evaporation of the solvent, the residue is diluted in methanol and purified using a 5g SCX cartridge. The resulting residue is further purified by semipreparative reverse phase HPLC_MS using a XBridge column (5um, 19x100mm) and a gradient between 60 and 80% of B in A in 5 min at flow 25 mL/min (basic conditions A: ammonium bicarbonate 20mM pH9 and B: acetonitrile) to give 71 mg of the title compound. MS (m/z): 533 (M+1).

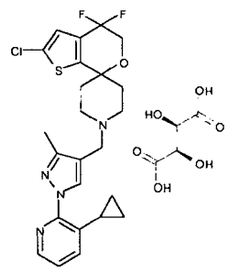
Example 55: 2-Chloro-1'-[[1-(3-chloro-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate



To a solution of 2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran] (0.2 g, 0.71 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) are added 1-(3-chloro-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazole-4-carbaldehyde (0.19 g, 0.86 mmol) and a few drops of acetic acid. The reaction mixture is stirred at room temperature for 1 hour. Sodium triacetoxyborohydride (0.315 g, 1.43 mmol) is added and stirred at room temperature for 14 hours. After completion, the reaction mixture is diluted with dichloromethane and washed with saturated sodium bicarbonate solution and brine. The organic phase is dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude mixture is purified by HPLC to yield 0.195 g (56%) of 2-chloro-1'-[[1-(3-chloro-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]. MS (m/z): 485 (M+1).

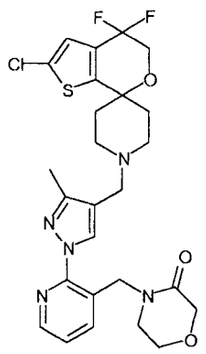
The tartrate salt is essentially prepared as described in Example 1. MS (m/z): 485 (M+1).

Example 56: 2-Chloro-1'-[[1-(3-cyclopropyl-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (*L*)-Tartrate



The title compound is prepared essentially as described in Example 55 by using 2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran] and 1-(3-cyclopropyl-2-pyridyl)-3-methyl-pyrazole-4-carbaldehyde as starting materials in a 41% yield. MS (m/z): 491 (M+1).

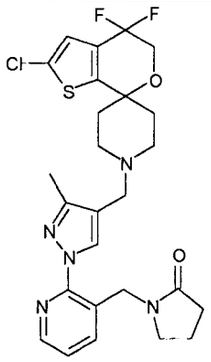
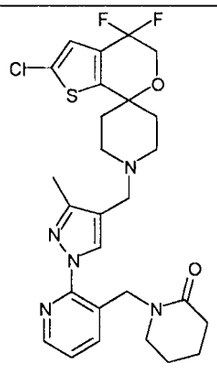
Example 57: 4-[[2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methyl]morpholin-3-one



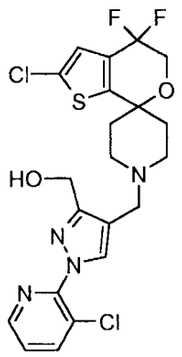
A mixture of 2-chloro-4,4-difluoro-1'-[(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (0.20 g, 0.53 mmol), 4-[(2-bromo-3-pyridyl)methyl]morpholin-3-one (0.21 g, 0.77 mmol), copper(I) iodide (0.015 g, 0.078 mmol) and cesium carbonate (0.36 g, 1.10 mmol) in dimethylformamide (5 mL) is degassed by bubbling argon for 15 minutes. (1*R*,2*R*)-*N*,*N*'-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (0.02 g, 0.14 mmol) is added while degassing for 15 minutes and then the mixture is heated to 130°C for 16 hours. After completion, the reaction mixture is allowed to cool to room temperature and filtered through celite. The residue is washed with ethyl acetate (2 x 25 mL) and the filtrate is washed with water (30 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL) and the combined organic extracts are dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude mixture is purified by column chromatography over silica gel eluting with dichloromethane/methanol (96:4) to yield 0.09 g (30%) of the title compound. MS (m/z): 564 (M+1).

The compounds of Example 58-59 are prepared essentially as described in Example 57 from intermediates described in preparation 49 and 50 respectively.

Ex. No.	Chemical name	Structure	Yield	Physical

			(%)	data: MS (m/z)
58	1-[[2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methyl]pyrrolidin-2-one		15	548 (M+1)
59	1-[[2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methyl]piperidin-2-one		15	562 (M+1)

Example 60: [4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-1-(3-chloro-2-pyridyl)pyrazol-3-yl]methanol



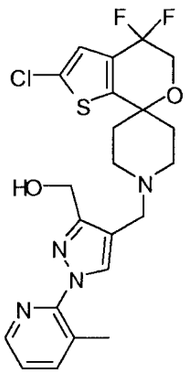
1. Ethyl 4-((2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl)-1-(3-chloro-2-pyridyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate

To a solution of 2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran] hydrochloride (0.35 g, 1.1 mmol) and ethyl 1-(3-chloropyridin-2-yl)-4-formyl-pyrazole-3-carboxylate (0.3 g, 1.0 mmol) in 1,2-dichloroethane (20 mL) is added *N*-methyl morpholine (0.33 g, 3.2 mmol) and molecular sieves (0.10 g). The reaction mixture is stirred at room temperature for 1 h. Sodium triacetoxyborohydride (0.58 g, 2.7 mmol) is added and stirred at room temperature for 16 h. After completion, the reaction mixture is filtered through celite and partitioned between dichloromethane (15 mL) and water (15 mL). The aqueous phase is extracted with dichloromethane (3 x 30 mL) and the combined organic extracts are dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude mixture is purified by column chromatography over silica gel eluting with dichloromethane/methanol (98:2) to yield 0.4 g (67 %) of ethyl 4-((2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl)-1-(3-chloro-2-pyridyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate. MS (m/z): 543 (M+1).

2. [4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-1-(3-chloro-2-pyridyl)pyrazol-3-yl]methanol

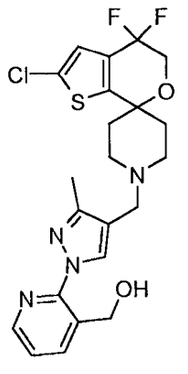
To a solution of ethyl 4-((2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl)-1-(3-chloro-2-pyridyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate (0.4 g, 0.73 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) and ethanol (5 mL) is added lithium borohydride (1.80 mL, 2.0 M solution in tetrahydrofuran, 3.68 mmol) at 0 °C and stirred at room temperature for 16 h. After completion, the reaction mixture was quenched with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 25 mL). The combined organic extracts are dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude mixture is purified by column chromatography over silica gel eluting with dichloromethane/methanol (97:3) to yield 0.14 g (39 %) of the title compound. MS (m/z): 500 (M+1).

Example 61: [4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-1-(3-methyl-2-pyridyl)pyrazol-3-yl]methanol



The title compound is prepared essentially as described in Example 60 by using 2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydrospiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran] hydrochloride and 1-(3-methylpyridin-2-yl)-4-formyl-pyrazole-3-carboxylate as starting materials in a 14% yield. MS (m/z): 481 (M+1).

Example 62: [2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanol



1. 2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carbaldehyde

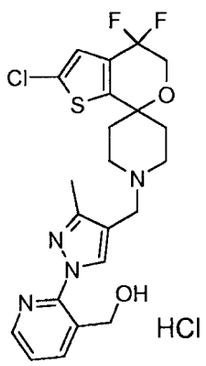
A mixture of 2-chloro-4,4-difluoro-1'-[(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (168.4 g, 451 mmol), CuI (12.9 g, 67.7 mmol) and potassium carbonate (131 g, 947 mmol) in anhydrous toluene (340 mL) is degassed at room temperature for 30 min. 2-Bromo-pyridine-3-carbaxaldehyde

(125 g, 677 mmol) and *trans*-N,N'-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (21.3 mL, 135.4 mmol) are added sequentially. The contents are degassed 30 min. before heating at 105 °C while stirring for 18 hr. LC/MS analysis of the reaction mixture reveals complete consumption of 2-chloro-4,4-difluoro-1'-[(3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]. The reaction mixture is cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (1.5 L), stirred and filtered through a pad of celite. The mother liquid is washed sequentially with 10% ammonium hydroxide (5 x 100mL), water (3 x 100mL), and brine. It is then dried (sodium sulfate), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue is purified on silica gel using 50% ethyl acetate in hexane containing 1% triethylamine to afford 2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carbaldehyde as a solid (156 g, 72% yield). MS (m/z): 479 (M+1).

2. [2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanol

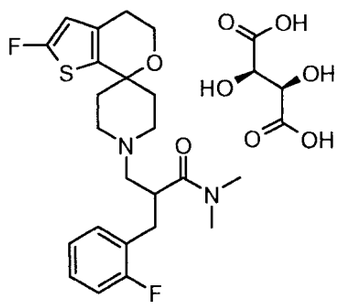
To a solution of 2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]pyridine-3-carbaldehyde (180 g, 377 mmol) in anhydrous dichloromethane (1.5 L) at 0°C is sequentially added sodium borohydride (7.2 g, 188.5 mmol) and anhydrous methanol (0.5 L) and the contents are allowed to reach room temperature while stirring 30 min. LC/MS analysis of the reaction mixture reveals completion. Volatiles are removed under reduced pressure and the residue obtained is partitioned between dichloromethane (2 L) and water (300 mL). The layers are separated and the organic layer is sequentially washed with 1 N aqueous solution of sodium hydroxide (300 mL), water (3 x 300mL), brine, dried (sodium sulfate), filtered and concentrated under reduced pressure. The residue is purified on silica gel using 50-55% ethyl acetate in hexane containing 1% triethylamine to afford [2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanol as a solid (167 g, 92% yield). MS (m/z): 481 (M+1).

Example 63 [2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanol hydrochloric salt



[2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanol (157.4 g, 328 mmol) in ethyl acetate (1.5 L) is heated at 80 °C until a clear solution is obtained. To the hot solution containing free base is slowly added 5-6N HCl in isopropanol (65.6 mL, 328 mmol) and the contents are stirred vigorously while allowing the mixture to reach room temperature over 2 hr. Precipitation is observed half way through the addition of HCl. The resulting white solid is filtered, washed with diethyl ether (3 x 1 L), dried under vacuum at 50 °C for 3 days to afford [2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanol hydrochloric salt as an off-white solid (165 g, 97% yield). MS (m/z): 481 (M+1).

Receptor occupancy tracer compound: 2-[(2-Fluorophenyl)methyl]-3-(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)-*N,N*-dimethyl-propanamide (*L*)-Tartrate



1. *tert*-Butyl 3-(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl) propanoate

2-Fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,2-c]pyran-7,4'-piperidine] (2.7 g, 11.9 mmol) is dissolved in methanol (60 mL). Then, triethylamine (2.65 mL) and *tert*-butyl acrylate (3.55 mL, 23.76 mmol) is added and the mixture is heated to 65°C for 5 h. Heat is removed and reaction mixture is stirred at room temperature overnight. Solvent is evaporated and crude is purified by normal phase Isco chromatography using ethyl acetate/hexane 1/1 as eluent to yield 4.2 g of desired compound as colorless oil. MS (m/z): 356 (M+1).

2. *tert*-Butyl 2-[(2-fluorophenyl)methyl]-3-(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)propanoate

To a stirred solution of *tert*-butyl 3-(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl) propanoate (4.9 g, 13.78 mmol) in tetrahydrofuran (41 mL) under N_2 and cooled to -78°C, lithium bis(trimethylsilyl)amide 1M (41,35 mL, 41.45 mmol) is added dropwise. The resulting mixture is stirred at that temperature for 3 hours. Then, 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (1.33 mL, 11.03 mmol) is added, and the resulting solution is stirred at the same temperature for 30 min. To the resulting mixture, 2-fluorobenzyl bromide (2.33 mL, 19.3 mmol) in dry tetrahydrofuran (1 mL) is added and stirring is continued. The temperature is allowed to go from -78°C to room temperature overnight. The crude reaction mixture is quenched with aqueous saturated solution of ammonium chloride and extracted with ethyl acetate. The organic layer is decanted, dried over magnesium sulfate, the solvent is evaporated and the crude obtained is purified by normal phase Isco chromatography using ethyl acetate/hexane from 5/95 to 20/80 to yield 5.06 g of the title compound obtained as colorless oil. MS (m/z): 464 (M+1).

3. 2-[(2-Fluorophenyl)methyl]-3-(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)propanoic acid trifluoroacetic salt

A mixture of *tert*-butyl 2-[(2-fluorophenyl)methyl]-3-(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)propanoate (5.06 g, 10.91 mmol) and

trifluoroacetic acid (26.20 mL, 218 mmol) is stirred at room temperature overnight. The solvent is evaporated to dryness and the crude is used without further purification.

4. 2-[(2-Fluorophenyl)methyl]-3-(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)-*N,N*-dimethyl-propanamide

2-[(2-Fluorophenyl)methyl]-3-(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)propanoic acid trifluoroacetic salt (5.68 g, 10.89 mmol) is dissolved in dichloromethane (218 mL), then triethylamine (12.14 mL, 87.13 mmol), dimethylamine hydrochloride (1.80 g, 21.78 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide Hydrochloride (4.18 g, 21.78 mmol), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (3.34 g, 21.78 mmol) are subsequently added to the solution at 0°C. The mixture is stirred at room temperature for 5 hours. The reaction mixture is treated with aqueous saturated solution of sodium bicarbonate and extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic layers are dried over magnesium sulfate and the solvent evaporated under reduced pressure. The crude is purified by normal phase Isco chromatography using dichloromethane/2N ammonium in methanol from 100/0 to 90/10 as eluent to give 4.0 g (84.5%) of the title compound. MS (m/z): 435 (M+1).

5. 2-[(2-Fluorophenyl)methyl]-3-(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)-*N,N*-dimethyl-propanamide (*L*)-Tartrate

Enantiomeric resolution of racemic 2-[(2-fluorophenyl)methyl]-3-(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)-*N,N*-dimethyl-propanamide (2.3 g, 5.29 mmol) is carried out with a Chiralpak AD® column (Chiral Technologies, Inc., West Chester, Pennsylvania, USA) using hexane/0.2% dimethyl ethyl amine in ethanol 9/1. The desired compound is obtained in 36% yield as the first eluting enantiomer.

The tartrate salt is essentially prepared as described in example 1. MS (m/z): 435 (M+1).

X-Ray Powder Diffraction

The XRD pattern of the crystalline solid is obtained on a Bruker D4 Endeavor X-ray powder diffractometer, equipped with a CuKα source λ = 1.54060 Å) and a Vantec detector, operating at 35 kV and 50 mA. The sample is scanned between 4 and 40° in 2θ, with a step size of 0.0087° in 2θ and a scan rate of 0.5 seconds/step, and with 0.6 mm divergence, 5.28 fixed anti-scatter, and 9.5 mm detector slits. The dry powder is packed on a quartz sample holder and a smooth surface is obtained using a glass slide. The crystal form diffraction patterns are collected at ambient temperature and relative humidity. The background was removed prior to peak picking. It is well known in the crystallography art that, for any given crystal form, the relative intensities of the diffraction peaks may vary due to preferred orientation resulting from factors such as crystal morphology and habit. Where the effects of preferred orientation are present, peak intensities are altered, but the characteristic peak positions of the polymorph are unchanged. See, *e.g.* , The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995. Furthermore, it is also well known in the crystallography art that for any given crystal form the angular peak positions may vary slightly. For example, peak positions can shift due to a variation in the temperature or humidity at which a sample is analyzed, sample displacement, or the presence or absence of an internal standard. In the present case, a peak position variability of ± 0.1° in 2θ will take into account these potential variations without hindering the unequivocal identification of the indicated crystal form. Confirmation of a crystal form may be made based on any unique combination of distinguishing peaks (in units of ° 2θ), typically the more prominent peaks.

Thus, a prepared crystalline sample of the freebase of (2-{4-[(2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl]-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl}pyridin-3-yl)methanol is characterized by an XRD pattern using CuKα radiation as having diffraction peaks (2-theta values) as described in Table 1 below. The unique crystal form can be confirmed with a subset of distinct peaks from this complete diffraction pattern. Thus, in one embodiment the present invention provides a crystalline form of (2-{4-[(2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl]-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl}pyridin-3-yl)methanol characterized by an XRD pattern using CuKα radiation having

diffraction peaks at 11.1 in combination with one or more of the peaks selected from the group consisting of 5.5, 13.5, 17.8, and 22.3 ± 0.1° in 2θ. In another embodiment, the present invention provides a crystalline form of (2-{4-[(2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl]-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl}pyridin-3-yl)methanol hydrochloride characterized by an XRD pattern using CuKα radiation having diffraction peaks at 5.5, 11.1, 13.5, 17.8, and 22.3 ± 0.1° in 2θ.

Peak	Angle (°2 theta)	Intensity %
1	5.5	53.2
2	11.1	100
3	12.3	9.9
4	13.5	12
5	15.4	5.1
6	16.6	4.8
7	17.0	5.5
8	17.8	12.1
9	19.3	4.2
10	19.5	5.5
11	19.7	5.6
12	21.0	11.1
13	22.3	25.8
14	23.3	10.3
15	23.9	5.7
16	26.5	7.2
17	27.0	7.1

Table 1: X-ray powder diffraction peaks of the freebase of (2-{4-[(2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl]-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl}pyridin-3-yl)methanol

Similarly, a prepared crystalline sample of the HCl salt of (2-{4-[(2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl]-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl}pyridin-3-yl)methanol is characterized by an XRD pattern using CuKα radiation as having diffraction peaks (2-theta values) as described in Table 2 below. The unique crystal form can be confirmed with a subset of distinct peaks from this complete diffraction pattern. Thus, in one embodiment the present invention provides a crystalline form of (2-{4-[(2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl]-3-methyl-1H-pyrazol-1-

yl}pyridin-3-yl)methanol hydrochloride characterized by an XRD pattern using CuKα radiation having diffraction peaks at 16.2 in combination with one or more of the peaks selected from the group consisting of 10.8, 12.1, and 21.1 ± 0.1° in 2θ. In another embodiment, the present invention provides a crystalline form of (2-{4-[(2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl]-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl}pyridin-3-yl)methanol hydrochloride characterized by an XRD pattern using CuKα radiation having diffraction peaks at 10.8, 12.1, 16.2, and 21.2° ± 0.1° in 2θ.

Peak	Angle (°2 theta)	Intensity %
1	10.8	70.5
2	12.1	41.4
3	16.2	80.1
4	18.7	60.8
5	19.5	38.6
6	20.6	49.5
7	21.1	64.9
8	22.3	33.1
9	23.0	89.6
10	23.5	100
11	24.0	43.8

Table 2: X-ray powder diffraction peaks of the HCl salt of (2-{4-[(2'-chloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihydro-1H-spiro[piperidine-4,7'-thieno[2,3-c]pyran]-1-yl)methyl]-3-methyl-1H-pyrazol-1-yl}pyridin-3-yl)methanol

Literature data (Przydzial and Heisler, 2008, *supra*; Reinscheid, 2006, *supra*) and data generated in nonclinical animal studies support a role for nociceptin antagonists in the treatment of depression, obesity and eating disorders, and migraine. Specifically it is found that nociceptin receptor antagonists are effective in rodent models of depression both alone and in combination with tricyclic or selective serotonergic reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants, in rodent models of inhibiting hyperphagia, of inhibiting weight regain following previous weight loss, and in models for migraine. Moreover, studies conducted in nociceptin receptor knockout mice have demonstrated that the action of nociceptin antagonists in the forced swim test (measure of antidepressant activity) and in fasting-induced feeding (anti-obesity activity) is genotype dependent, supporting a specific mechanism of nociceptin antagonist action in these animal models. As the

previously described disorders represent common co-morbid clinical conditions a nociceptin receptor antagonist may be particularly effective in these specific patient populations, such as patients with major depressive disorder, binge-eating disorder, overweight, obesity, and obesity with co-morbid clinical mood disorders.

To further demonstrate the characteristics of the present compounds, representative compounds are run in the following in vitro and in vivo assays:

In Vitro Receptor Binding

Radioligand binding assays are commonly used to determine the affinity (K_i) or potency of a compound to bind to a particular receptor or target protein. A filtration-based [3H]-OFQ/nociceptin receptor binding assay is developed based on previous assay formats (Ardati A, Henningsen RA, Higelin J, Reinscheid RK, Civelli O, Monsma FJ Jr. *Mol Pharmacol.* 1997 May;51(5):816-24.) with minor modifications. [3H]-OFQ/nociceptin binding assays are carried out in deep-well 96-well plates. [^{3}H]OFQ (final assay concentration 0.2 nM) competition studies are carried out with 5-10 μg of membrane protein (isolated from Chinese hamster ovary cells (CHO cells) expressing cloned human ORL1 receptors) in a final assay volume of 0.5 mL of buffer containing 20 mM HEPES, pH 7.4, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 100 mM NaCl, 0.1% bovine serum albumin. Samples are incubated for 60 min. at room temperature, which is found to be optimal for competition assays. The assays are terminated by filtration through glass fiber filters (Wallac filtermat A) [pretreated with 0.3% polyethylenimine (Sigma) for 1 hr] on a Tomtec cell harvester, and the filters are washed three times with 5 mL of ice-cold 50 mM Tris·HCl, pH 7.4. Filtermats are then dried and imbedded with Meltilex scintillant A and the radioactivity counted in a Wallac Microbeta scintillation counter. Specific binding is determined by displacement with 100 nM unlabeled nociceptin. Curves are plotted as the percent of specific binding and IC_{50} values are determined using a sigmoidal dose response curve with variable slope. K_i values are calculated from the IC_{50} by the equation of Cheng and Prusoff (Cheng, Y.C., and Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108 (1973)) where $K_i = IC_{50} \times (1+D \times K_d^{-1})^{-1}$.

Similarly, K_i for the mu, kappa and delta opioids, serotonin, dopamine, adrenergic, mucarinic, and histamine receptors, as well as binding to the norepinephrine transporter, sodium channel, chloride channel, and calcium channel may be determined

using membranes expressing the desired receptor/transporter/channels and appropriate corresponding radioligand competitor molecules.

Exemplified compounds are tested essentially as described above and are found to have high affinity for the ORL-1 receptor. K_i 's for the ORL-1 receptor for the exemplified compounds are found to be less than 2 nM, while the K_i for other receptors/transporters/channels tested are found to be significantly greater. The compounds of Examples 62, 23, and 53 are tested essentially as described above and are found to have affinities as shown in Table 3 below.

Table 3. Selectivity data

K_i (nM)	Example 62	Example 23	Example 53
ORL-1	0.18	0.79	0.45
Mu Opioid	>451	>451	>451
Kappa Opioid	>430	>430	>430
Delta Opioid	>479	>479	>479
5-HT_{1A}	>3180	ND	>3180
5-HT_{1B}	>3580	ND	>3580
5-HT_{1C}	ND	ND	ND
5-HT_{1D}	>8550	ND	>8550
5-HT_{1E}	>5370	ND	>5370
5-HT_{1F}	>8520	ND	>8520
5-HT_{2A}	>5000	ND	>5000
5-HT_{2B}	693	ND	220
5-HT_{2C}	>5650	ND	>5650
5-HT_4	>4120	ND	>4120
5-HT_5	>9090	ND	>9090
5-HT_6	ND	ND	>5830
5-HT_7	>3980	ND	>3980
D_1 Dopamine	>5000	ND	>5000
D_2 Dopamine	>5000	ND	>5000
Adenosine A3	>5000	ND	>5000

Adrenergic $Alpha_1$	>5000	ND	>5000
Adrenergic $Alpha_2$	>5000	ND	>5000
Adrenergic $Beta_1$	>5000	ND	>5000
Adrenergic $Beta_2$	>5000	ND	>5000
Histamine H1	>5000	ND	>5000
Muscarinic M2	>500	ND	>5000
Muscarinic M3	>5000	ND	>5000
Norepinephrine transporter	>500	ND	>500
Na^+ channel	235	ND	>500
Cl^- channel	>500	ND	>500
Ca+2 channel (DHP site)	>5000	ND	>5000
Ca+2 channel (diltiazem site)	>500	ND	>500
Ca+2 channel (verapamil site)	>500	ND	>5000

ND = not determined

Therefore, physiologically relevant doses of the compounds of the invention are not expected to substantially interact with these sites in vivo, and thus are expected to avoid undesired effects associated with such activity.

5

In Vitro Functional Blockade of Agonist-Mediated G-protein Activation - GTPγ-[35S] Binding.

Agonist-mediated stimulation of G-protein coupled receptors results in the activation of membrane associated Gαβγ-protein heterotrimer complexes, and represents
10 the first step in the transduction of extracellular signals to modification of intracellular pathways. The first step in activation of receptor-mediated activation of Gαβγ-proteins heterotrimer is the exchange of Gα subunit bound guanosine diphoshpate (GDP) for guanosine triphosphate (GTP). The binding of GTP to the Gα subunit causes dissociation of the heterotrimer subunits, Gβ and Gγ, resulting in the modulation of several

intracellular signaling cascades. Measurement of receptor-mediated G-protein activation can be measured using the non-hydrolyzable radiolabeled analog of GTP, GTP-γ-[35S]. Utilizing this methodology, antagonist affinity (Kb) is measured in membranes expressing cloned human ORL1/nociceptin receptors using a GTP-γ-[35S] binding assay according to previously described protocols with minor modifications (DeLapp et al., *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 May;289(2):946-55; Ozaki et al., *Eur J Pharmacol.* 2000 Aug 18;402(1-2):45-53). Assays are conducted in a 200-µl volume with the following buffer composition: 100 mM NaCl, 20 mM HEPES, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 0.1% BSA, 3 µM GDP, 0.5 nM [^{35}S]GTPγS. ORL1 receptor membrane suspension is added at a concentration of 20 µg protein per well and receptor stimulation is achieved using 300 nM nociceptin/OFQ. Wheat germ agglutinin coated SPA beads (Amersham, Arlington Hts., IL) are added at 1 mg per well to detect membrane-bound [^{35}S]GTPγS. Plates are sealed and incubated for 2 hr. at room temperature. Plates are then placed at 4 °C overnight to allow the SPA beads to settle and then counted in a Wallac Microbeta. Specific [^{35}S]GTPγS binding is determined as the difference in CPM observed in the absence and presence of 10 µM unlabeled GTPγS. Data are plotted as the percent of specific [^{35}S]GTPγS bound. Curves are plotted as the percent of specific binding and IC_{50} values are determined using a sigmoidal dose response curve with variable slope. Antagonist affinity (K_b) is estimated according to DeLapp et al., 1999 using a modification of the equation of Cheng and Prusoff (1973) where $K_b = IC_{50} \times (1+D \times EC50^{-1})^{-1}$.

Exemplified compounds are tested essentially as described above and are found to be potent antagonists of the ORL-1 receptor. K_b 's for the ORL-1 receptor for exemplified compounds are found to be less than 6 nM. The compounds of Examples 1, 23, and 53 are tested essentially as described above and are found to have K_b 's for the ORL-1 receptor of 0.20, 1.52, and 0.62 nM, respectively.

In Vivo Receptor Occupancy

Receptor occupancy (RO) using LC/MS/MS has been established as a way to measure central target engagement of putative ORL-1 antagonist *in vivo*. Nociceptin/ORL1 receptor occupancy (RO) is measured in the hypothalamus, a structure

which contains a high density of nociceptin/ORL1 binding sites that are inside the blood brain barrier, using a novel proprietary nociceptin/ORL1 antagonist RO tracer, 2-[(2-fluorophenyl)methyl]-3-(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)-*N,N*-dimethyl-propanamide, (RO Tracer). These measurements are made without the need for a radiolabeled tracer as previously published for other receptors with modifications (Chernet E, Martin LJ, Li D, Need AB, Barth VN, Rash KS, Phebus LA. Use of LC/MS to assess brain tracer distribution in preclinical, in vivo receptor occupancy studies: dopamine D2, serotonin 2A and NK-1 receptors as examples. *Life Sci.* 78(4):340-6, 2005.).

A positive correlation has been established between central nociceptin/ORL1 RO and efficacy in the modulation of the feeding behavior and forced swim test in rodents. Central nociceptin/ORL1 RO is measured at 6 or 24 hours following oral administration of the test compound to rats. Male Sprague-Dawley rats (Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN) are treated orally with a test compound, or vehicle (20% Captisol, 25 mM phosphate buffer, pH 2.0). At 6 or 24 hours following administration of test compound/vehicle, all animals are administered an intravenous, 3 μg/kg dose of RO Tracer. It is at the time of RO Tracer administration that RO is considered to be measured. Forty minutes after RO Tracer administration, rats are sacrificed by cervical dislocation and the hypothalamus is removed. The level of RO Tracer is measured in each tissue sample.

The centrally active literature reference standard (-)-*cis*-1-methyl-7-[[4-(2,6-dichlorophenyl)piperidin-1-yl]methyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-5-ol (SB612111, see Magdalena and Heisler, *supra*), a potent nociceptin/ORL1 receptor selective antagonist, is used as a positive control to establish the RO Tracer level associated with 100% nociceptin/ORL1 RO. SB612111 is administered intravenously at a dose of 30 mg/kg 1 hr. prior to RO Tracer (a dose that results in approximately 100% RO of hypothalamic nociceptin/ORL1 receptors).

Hypothalamic samples are homogenized in 4 volumes (w/v) of acetonitrile containing 0.1% formic acid and centrifuged at 14,000 RPM for 16 min. Supernatants are collected and diluted to a final volume of 0.3 mL with sterile water. Measurement of the RO Tracer is carried out using an Agilent model 1200 HPLC (Agilent Technologies, Palo

Alto, CA) and an API 4000 mass spectrometer. The chromatographic separation uses a 2.1 X 50 mm C18 column (Agilent part number 971700-907) and a mobile phase consisting of 38% acetonitrile in water with an overall 0.1% formic acid content. Detection of RO Tracer is accomplished by monitoring the precursor to product ion transition with a mass to charge ratio (m/z) of 435 to 239, with levels quantified by comparison to standards prepared in brain tissue homogenates. Zero percent RO is calculated as the level of RO Tracer in the hypothalamus of vehicle-pretreated animals, which represents the sum of nonspecific and specific binding (all receptors available to the tracer). The lower level of RO Tracer in animals pretreated with the very high intravenous dose of SB612111, the positive control group, represents the nonspecific binding and is assigned the value of 100% occupancy (no receptors available to the tracer). The level of RO Tracer found in hypothalamus from the test compound treated group is linearly interpolated between these two points to calculate RO for the test compound.

Exemplified compounds are tested essentially as described above and are found to have high receptor occupancy at the ORL-1 receptor. Receptor occupancies for exemplified compounds are found to be between about 40 and about 130 % for 3 mg/kg dose after 6 hr., or between about 20 and about 96% RO for 3 mg/kg dose after 24 hr. The receptor occupancies for the compounds of Examples 62, 23 and 53 are assayed essentially as described above for 3 mg/kg dose after 6 hr. and are found to have 104, 80 and 83% RO, respectively. As such, it is expected that the compounds of the present invention have favorable bioavailability and penetration into the CNS to the targeted ORL-1 receptors.

hERG channel activity

Blockade of K^+-channel conductance in the heart is associated with cardiotoxicity in the form of QT-wave prolongation. The affinity (K_i) of the exemplified nociceptin receptor antagonists for the human ERG (hERG) K^+ channel is determined in HEK293 cells expressing cloned hERG using the hERG channel antagonist radioligand [3H]astemizole (2 nM final assay concentration) according to well known procedures (see for example Finlayson K, et al. *(Eur J Pharmacol. 412(3):203-12, 2001)* [3H]Astemizole

binding assays are performed at the contract research company Cerep (Paris France) according to standard procedures.

Examples 62, 23, and 53 are assayed essentially as described above and are found to have low activity, with K_i's of 6.08, 1.21, and 8.6 μM respectively. Comparison of the in vivo plasma concentration necessary to produce 80 percent RO (EC_{80} RO) of nociceptin/ORL1 receptors in the CNS for the compound of example 62 is approximately 41 nM. As such, there is a large separation between the concentrations needed to produce physiologically relevant in vivo receptor occupancy of nociceptin/ORL1 receptors and the concentrations needed for hERG K+-channel activity. Therefore, physiologically relevant doses of the compounds of the invention are not expected to substantially interact with hERG sites in vivo, and thus are expected to have no substantial effect on QT prolongation.

Forced-Swim Test in Mice (mFST)

mFST is an established in vivo assay for antidepressant activity (Li et al. *J Pharmacol Exp Ther. 319(1):254-9, 2006.*). Mice treated with known clinically effective antidepressants (selective serotonin reuptake inhibitors and/or tricyclic antidepressants) exhibit the behavior of reduced time spent immobile after being placed in a water tank, a behavior associated with despair. The mFST was used to evaluate potential antidepressant-like activity of novel nociceptin/ORL1 antagonists according to previously published methods (Li et al. *J Pharmacol Exp Ther. 319(1):254-9, 2006.*). Briefly, male NIH-Swiss mice (Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN) weighing between 25-30 g are used. Group housed animals are removed from the vivarium to the testing area in their own cages and allowed to adapt to the new environment for at least 1 hour before testing. Alternatively, male 129S6 wild type and nociceptin/ORL1 receptor knockout mice were used to confirm dependence of the response to compound was nociceptin/ORL1 receptor dependent. All compounds are prepared in 20% Captisol, 25 mM phosphate buffer, pH 2.0 on the day of use. Mice are placed in a cylinder (diameter: 10 cm; height: 25 cm) filled with 6 cm of water (22-25°C) for 6 min. The duration of immobility during the last 4 min. of the 6 min. period of the test was scored. A mouse is

recorded as immobile when floating motionless or making only those movements necessary to keep its head above water.

Representative compounds are tested essentially as described above and are found to significantly reduce immobilization times in wild type mice. The compounds of Examples 62, 23, and 53, are assayed essentially as described above and are found to have ED_{60}'s of 24.9, 9.5, and 12.9 mg/Kg respectively, with maximum effects of 45%, 58%, and 54% reductions in immobilization time, respectively. Therefore compounds of the present invention are expected to have antidepressant activity *in vivo*.

Furthermore, the compounds of the present invention can be used in combination with other known antidepressants to produced enhanced efficacy. The compound of Example 62 is tested essentially as described above in combination with 10 mg/kg fluoxetine and is found to significantly further reduce immobilization time over either fluoxetine or the compound of Example 62 alone. See Table 4 below.

Table 4 Mouse forced swim test – Combination treatment with fluoxetine

Treatment	Immobilization Time (sec)	Std error of the mean (sec)(n=8)
Vehicle	174	16
3 mg/Kg Ex. 62	163	17
10 mg/Kg Ex. 62	129	19
10 mg/Kg fluoxetine	168	14
3 mg/Kg Ex. 62 + 10 mg/Kg fluoxetine	97*	19
10 mg/Kg Ex. 62 + 10 mg/Kg fluoxetine	85*	15
15 mg/kg Imiprimine (anti-depressant positive control)	96*	20

* Statistically significant reduction over vehicle, Ex 62 alone, and fluoxetine alone.

Yet further, these effects of reduced immobilization times are not observed when ORL-1 knockout mice, a strain of mice engineered to lack the ORL-1 receptor, are used, showing that the effect is indeed mediated by the ORL-1 receptor. The compound of

Example 62 is tested essentially as described above using wild type mice in one arm of the study and ORL-1 knockout mice in a second arm of the study, and is found to significantly reduce the immobilization time in the wild type mice, but showed no effect in the knockout mice. A norepinepherine reuptake inhibitor antidepressant, imipramine, is run as a positive control and is found to reduce immobilization times in both the wild type and knockout mice to an equivalent degree, showing that the behavioral effect mediated by the norepinepherine reuptake mechanism is intact in the knockout mouse strain.

Blockade of Fasting-Induced Hyperphagia in mice.

Blockade of fasting-induced hyperphagia in rodents is an accepted model for hyperphagic eating disorders. (Hollopeter G, Erickson JC, Seeley RJ, Marsh DJ, Palmiter RD. Response of neuropeptide Y-deficient mice to feeding effectors. Regul Pept. 1998 Sep 25;75-76:383-9.) All experiments are performed on naïve twelve-week old male wild type and ORL knockout mice maintained on a 129S6 inbred background. Mice are individually housed a minimum of 3 days prior to the onset of testing to eliminate any effects of stress due to the change from group to individual housing. Three mice/genotype are randomly assigned to each treatment group on the test day. Pre-fast body weight measurements are taken, and food is then removed from cages overnight. Mice are fasted for approximately 15 hr. The next morning, the mice are given one of three doses of drug or vehicle via oral gavage 30 min. prior to gaining access to food. Drugs are dissolved in 20% Captisol dissolved in 25 mM phosphate buffer, pH 2.0. Measurements of body weight are taken immediately prior to drug treatment or 24 hr. after access to food is restored. It is worth noting that all mice independent of genotype lose ~5-10% body weight following overnight fast. Measurements of food intake are recorded 1 hr following access to food, as indicated, by weight of food remaining at 1 hr. It should be noted that food intake measured is during the light phase, a time during which mice are typically at rest and not normally eating. Following initial testing, mice are rested for 1 week with access to unlimited chow. Following the week rest, mice are retested according to the latin-square design shown in Table 5.

Table 5. A Latin square design is used to determine dose response curves of anorectic action of novel ORL antagonists in wild type and ORL knockout mice.

Treatment Period				
Treatment Group	A	B	C	D
1	Vehicle	A	C	B
2	A	B	Vehicle	C
3	B	C	A	Vehicle
4	C	Vehicle	B	A

Representative compounds are tested essentially as described above and are found to significantly reduce fasting-induced hyperphagia in mice. Examples 62, 23, and 53, are assayed essentially as described above and are found to substantially block fasting-induced hyperphagia. The effect was not observed in ORL-1 knockout mouse strain, demonstrating that the effect is mediated through the ORL-1 receptor. The 5-HT_{2C} agonist, mCPP is used as a positive control and is found to significantly reduce fasting induced hyperphagia equally in both wild type mice and the ORL-1 knockout mouse strain. As such, it is expected that the compounds of the present invention are useful in the treatment of overweight and/or obesity and/or for weight maintenance, as for example the treatment of binge eating.

Rat Dural Plasma Protein Extravasation (PPE) Model – Oral Dosing Protocol

All test compounds are prepared in a vehicle solution containing 20% Captisol in 25 mM phosphate buffer (pH 2.0). The positive control compound, sumatriptan, is dissolved in saline. Male Sprague-Dawley rats from Harlan Laboratories (250 to 350 g), that have been fasted overnight, are dosed with test compound, sumatriptan or vehicle by oral gavage (2 mL/kg). Fifty min. post-dose the rats are anesthetized with Nembutal (60 mg/kg, ip) and placed in a stereotaxic frame with the incisor bar set at -2.5 mm. Following a mid-line sagittal scalp incision, 2 pairs of bilateral holes were drilled through the skull (3.2 mm posteriorly, 1.8 and 3.8 mm laterally, all coordinates referenced to bregma). Pairs of stainless steel stimulating electrodes (Rhodes Medical Systems Inc), insulated except at the tips, are lowered through the holes in both hemispheres to a depth of 9.2 mm below the dura.

A solution of fluorescein isothiocyanate (FITC) dye-labeled bovine serum albumin (BSA) (FITC-BSA) (20 mg/kg, iv), is injected into the femoral vein 2 minutes

prior to electrical stimulation of the trigeminal ganglion to function as the marker for protein extravasation. Sixty minutes following dosing with test compound or vehicle, the left trigeminal ganglion is electrically stimulated for 5 minutes at a current intensity of 1.0 mA (5 Hz, 5 minutes duration).

Five minutes following stimulation, the rats are killed by exsanguination with 40 mL of saline which also rinses residual FITC/BSA out of the blood vessels. The top of the skull is removed to collect the dural membranes. The membrane samples are removed from both hemispheres, rinsed with water, and spread flat on microscope slides. The slides are dried for 15 minutes on a slide warmer and cover-slipped with a 70% glycerol/water solution.

A fluorescence microscope equipped with a grating monochromator and a spectrophotometer is used to quantify the amount of FITC-BSA dye in each dural sample. The microscope is equipped with a motorized stage interfaced with a personal computer. This facilitates the computer-controlled movement of the stage, with fluorescence measurements at 25 points (500 μm steps) on each dural sample. The extravasation induced by electrical stimulation of the trigeminal ganglion is an ipsilateral effect (that is occurs only on the side of the dura in which the trigeminal ganglion is stimulated). This allowes the other (unstimulated) half of the dura to be used as a control. The extravasation ratio (that is the ratio of the amount of extravasation in the dura from the stimulated side compared to the unstimulated side) is calculated. Animals dosed with vehicle alone or an ineffective dose of the test compound have an extravasation ratio of approximately 2, while totally effective treatments result in a ratio of approximately 1.

Results are expressed as mean values with standard errors of the mean (± SEM). All statistical evaluations are conducting utilizing ANOVA followed by comparison to the control group by Dunnett's Method. Statistical significance is assumed when $p<0.05$. Statistical analyses are performed using JMP statistical analysis software (SAS Research Institute, version 6.0.2).

The compound of Example 62 is tested essentially as described above and is found to effectively block extravasation in a dose dependent manner. (See Table 5 below.) As a result, it is expected that the compounds of the present invention are useful in the treatment of migraine.

Treatment (po)	Extravasation Ratio (mean)	s.e.m.	n
vehicle	1.91	0.04	4
Ex. 62 (0.1 mg/kg)	1.83	0.06	3
Ex. 62 (1.0 mg/kg)	1.44*	0.08	3
Ex. 62 (10.0 mg/kg)	1.20*	0.03	3
Ex. 62 (30.0 mg/kg)	1.14*	0.05	3
Sumatriptan (1.0 mg/kg)	1.06*	0.01	3

Table 5. Rat dural plasma protein extravasation assay (PPE) for the compound of Example 62. * Statistically significant vs. Vehicle.

Stability toward reactive metabolite formation

Literature precedent suggests a correlation between reactive metabolite formation and clinical toxicities known as idiosyncratic drug reactions (IDRs), although a direct causal effect has not been established. Assuming that reactive metabolites may play a role in clinical IDRs, minimizing the potential for oxidative bioactivation has been proposed as a means of improving the overall safety profile of compounds containing structural features associated with such reactivity. (see Baillie, Thomas A., Approaches to the Assessment of Stable and Chemically Reactive Drug Metabolites in Early Clinical Trials, *Chemical Research in Toxicology*, vol 22(2) 2009.) To this end, representative compounds of the present invention and related compounds are screened using a rat hepatic microsomal trapping assay, using glutathione as an endogenous nucleophile, to understand the potential for oxidative bioactivation of the thienyl moiety. Of the compounds tested, those wherein R^{2a} and R^{2b} are hydrogen are found to show evidence of glutathione conjugate formation suggestive of oxidation on the thienyl moiety. Of the compounds tested, those wherein R^{2a} and R^{2b} are fluoro are found to not show glutathione conjugate formation. (See Table 3, below.) The lack of glutathione conjugate formation for the gem-difluoro containing molecules suggests that the gem-difluoro substituent reduces the inherent chemical propensity for bioactiviation as tested in the assay.

Table 3. Glutathione conjugate formation in hepatic microsomal homogenate

Compound	Glutathione conjugate formation
3-fluoro-2-[4-[(2-fluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]benzamide (L) Tartrate	Yes

3-fluoro-2-[4-[(2,3-difluorospiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]benzamide (L) Tartrate	Yes
(Ex. 14) 2-Chloro-1'-[[1-[3-(methoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[4,5-dihydrothieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (L) Tartrate	Yes
(Ex. 10) 2,4,4-Trifluoro-1'-[[1-[3-(methoxymethyl)-2-pyridyl]-3-methyl-pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine] (L) Tartrate	No
(Ex. 18) 3-fluoro-2-[3-methyl-4-[(2,4,4-trifluorospiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]pyrazol-1-yl]benzamide (L) Tartrate	No

While it is possible to administer compounds employed in the methods of this invention directly without any formulation, the compounds are usually administered in the form of pharmaceutical compositions comprising at least one compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active ingredient and at least one pharmaceutically acceptable carrier, diluent and/or excipient. These compositions can be administered by a variety of routes including oral, intranasal, transdermal, subcutaneous, intravenous, intramuscular, and pulmonary. Such pharmaceutical compositions and processes for preparing them are well known in the art. *See, e.g.*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005).

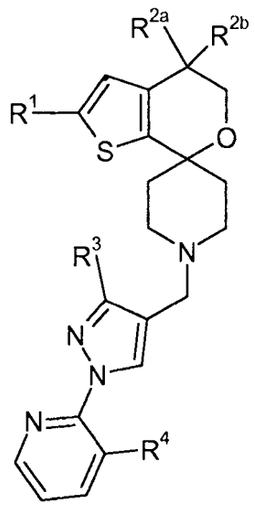
The compositions are preferably formulated in a unit dosage form, each dosage containing from about 0.1 to about 500 mg, more usually about 1.0 to about 200 mg, as for example between about 5 and 50 mg of the active ingredient. The term "unit dosage form" refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with at least one suitable pharmaceutically acceptable carrier, diluent and/or excipient.

The compounds of Formula I are generally effective over a wide dosage range. For example, dosages per day normally fall within the range of about 0.01 to about 50 mg/kg, more usually from about 0.05 to 5.0 mg/kg, and as for example between 0.1 and

1.0 mg/kg of body weight. In some instances dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, and therefore the above dosage range is not intended to limit the scope of the invention in any way. It will be understood that the amount of the compound actually administered will be determined by a physician, in the light of the relevant circumstances, including the condition to be treated, the chosen route of administration, the actual compound or compounds administered, the age, weight, and response of the individual patient, and the severity of the patient's symptoms.

We CLAIM:

1. A compound of the formula:



;

wherein

R^1 is fluoro or chloro;

R^{2a} and R^{2b} are each hydrogen or are each fluoro;

R^3 is hydrogen, methyl, hydroxymethyl, or (C_1-C_3) alkoxymethyl;

R^4 is selected from the group consisting of fluoro, chloro, cyano, cyanomethyl, (C_1-C_3) alkyl, cyclopropyl, hydroxymethyl, methoxy, cyclopropylmethoxy, aminocarbonylmethoxy, (C_1-C_3) alkoxymethyl, cyclopropyloxymethyl, cyclopropylmethoxymethyl, 1-hydroxy-1-methylethyl, aminocarbonyloxymethyl, methylaminocarbonyloxymethyl, dimethylaminocarbonyloxymethyl, aminocarbonyl, aminocarbonylmethyl, $-CH_2-NR^5R^6$, hydroxyimine, methoxyimine, morpholin-4-yl, morpholin-4-ylmethyl, Ar^1, $-CH_2Ar^1$, tetrahydrofuran-2-yl, 3-oxomorpholin-4-ylmethyl, 2-oxopyrrolidin-1-ylmethyl, and 2-oxopiperidin-1-ylmethyl;

R^5 is hydrogen, C_1-C_3 alkyl, cyanomethyl, $-C(O)CH_3$, or aminocarbonylmethyl;

R^6 is hydrogen or methyl; and

Ar^1 is a moiety selected from the group consisting of imidizol-1-yl, imidizol-2-yl, 2-methylimidizol-1-yl, pyrazol-1-yl, 1,2,3-triazol-1-yl; 1,2,3-triazol-2-yl; 1,2,4-triazol-1-yl, isoxazol-3-yl, oxazol-5-yl, and 3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl; or

a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound of Claim 1 wherein R^1 is chloro, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. The compound of either Claim 1 or 2 wherein R^{2a} and R^{2b} are each fluoro, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound of Claim 1 wherein R^1 is fluoro and R^{2a} and R^{2b} are each hydrogen, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The compound of any one of Claims 1 through 4 wherein R^3 is methyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The compound of any one of Claims 1 through 5 wherein R^4 is fluoro, hydroxymethyl, methoxymethyl, or pyrazol-1-ylmethyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The compound according to Claim 1 which is
[2-[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanol;
2-chloro-4,4-difluoro-1'-[[3-methyl-1-[3-(pyrazol-1-ylmethyl)-2-pyridyl]pyrazol-4-yl]methyl]spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]; or
[4-[(2-chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-1-(3-fluoro-2-pyridyl)pyrazol-3-yl]methanol; or a pharmaceutically acceptable salt thereof

8. The compound according to Claim 1 which is [2-[4-[(2-Chloro-4,4-difluoro-spiro[5H-thieno[2,3-c]pyran-7,4'-piperidine]-1'-yl)methyl]-3-methyl-pyrazol-1-yl]-3-pyridyl]methanol, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

10. The pharmaceutical composition of Claim 9 further comprising at least one additional therapeutic ingredient.

11. The pharmaceutical composition of Claim 10 where the additional therapeutic ingredient is an SSRI antidepressant.

12. A compound according to any one of Claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in therapy.

13. A compound according to any one of Claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of obesity or overweight in a human.

14. A compound according to any one of Claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of migraine.

15. A compound according to any one of Claims 1 to 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of depression.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/056180

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D495/20 A61K31/444 A61P25/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YOSHIZUM TAKASHI ET AL.: "Design, synthesis, and structure-activity relationship study of a novel class of ORL1 receptor antagonists based on N-biarylmethyl spiropiperidine", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 18, 16 May 2008 (2008-05-16), pages 3778-3782, XP002572595, DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.05.036 cited in the application the whole document	1-15
A	WO 2005/016913 A1 (PFIZER JAPAN INC [JP]; ITO FUMITAKA [JP]; HAYASHI SHIGEO [JP]; HASHIZU) 24 February 2005 (2005-02-24) claim 1 page 1, line 9 - line 14	1-15

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 December 2010	10/01/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Miniejew, Catherine

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/056180

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/066183 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; SCHI) 21 July 2005 (2005-07-21) claim 1 page 35 - page 36 example 3	1-15

4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/056180

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005016913 A1	24-02-2005	US 2005153998 A1	14-07-2005
WO 2005066183 A1	21-07-2005	AR 047163 A1	11-01-2006
		AT 390430 T	15-04-2008
		AU 2004312147 A1	21-07-2005
		CA 2550868 A1	21-07-2005
		CN 1922189 A	28-02-2007
		DE 10360792 A1	28-07-2005
		DK 1725567 T3	16-06-2008
		EC SP066667 A	25-10-2006
		EP 1725567 A1	29-11-2006
		ES 2303964 T3	01-09-2008
		HK 1095831 A1	29-08-2008
		HR 20080272 T3	30-09-2008
		JP 2007515446 T	14-06-2007
		KR 20070014117 A	31-01-2007
		MX PA06007171 A	23-08-2006
		NZ 548317 A	29-01-2010
		PT 1725567 E	09-05-2008
		RU 2383544 C2	10-03-2010
		US 2005192333 A1	01-09-2005
		ZA 200606067 A	31-10-2007

COMPUESTOS DE ESPIROPIPERIDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ORL-1

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La Orfanina FQ (OFQ)/Nociceptina es un péptido que tiene alta afinidad para el receptor acoplado a la proteína G de ORL-1 (GPCR). El receptor de ORL1 es un GPCR Clase A que se expresa principalmente en el sistema nervioso central y sistema nervioso periférico así como también en el tracto gastrointestinal, músculo liso y sistema inmune. Mientras se relaciona estructuralmente a receptores/péptidos opioides el sistema de Q/Nociceptina no exhibe reactividad cruzada significante a receptores/péptidos opioides clásicos y exhibe actívidad anti-opioide en *vivo* (por ejemplo, la ORQ/Nociceptina se ha reportado por exhibir propiedades anti-nociceptivas).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los antagonistas del receptor FQ de Nociceptina/orfanina (NOC/OFQ), específicamente agonistas del receptor ORL-1 han demostrado actividad anti-depresiva y actividad anoréctica en numerosos estudios con modelos animales para depresión y comportamiento alimenticio. Como tal, los antagonistas ORL-1 se piensa son útiles en el tratamiento de depresión y/o el tratamiento de sobrepeso,

obesidad, y/o mantenimiento de peso post-tratamiento para sobrepeso u obesidad.

El documento WO 2003/095427 describe ciertos compuestos de espiropiperidinilo como antagonistas de ORL-1 para uso como analgésicos.

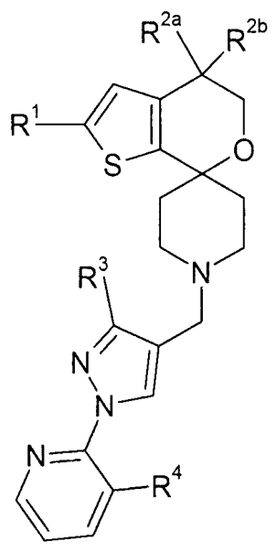
Yoshizumi, Takashi et al. (2008), *Design, synthesis, and estructura-activity relationship study of a novel class of ORL-1 receptor antagonists based on N-biarylmethyl spiropiperidine*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters vol. 18, pg. 3778-3782, describe ciertos compuestos de *N*-biarilmetil-espiropiperidina como antagonistas selectivos de ORL-1.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona una familia de compuestos de 4',5'-hidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran] con alta potencia antagonista para el receptor ORL-1 y alta ocupación en *vivo* del receptor ORL-1 en el CNS. Adicionalmente, ciertos de los compuestos tienen un perfil de cardiotoxicología favorable como se determina por selectividad sobre la actividad del canal hERG, así como también con alta selectividad sobre otros receptores fisiológicamente importantes (por ejemplo, opioides mu, kappa y delta, serotonina y receptores de dopamina). Además, ciertos de los compuestos de la presente invención tienen

propiedades biofarmacéuticas y biofarmacéuticas favorables (por ejemplo, solubilidad, exposición oral, y permeabilidad del CNS). Ciertos de los compuestos de la presente invención exhiben metabolismo oxidativo reducido que resulta en biodisponibilidad oral favorable. Ciertos compuestos también han demostrados a través de modelos animales, que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de migraña.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



;

I

en donde

R^1 es fluoro o cloro;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno hidrógeno o son cada uno fluoro;

R^3 es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, o

alcoximetilo (C_1-C_3);

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de fluoro, cloro, ciano, cianometilo, alquilo (C_1-C_3), ciclopropilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilmetoxi, aminocarbonilmetoxi, alcoximetilo (C_1-C_3), ciclopropiloximetilo, ciclopropilmetoximetilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, aminocarboniloximetilo, metilaminocarboniloximetilo, dimetilaminocarboniloximetilo, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, -CH_2-NR^5R^6, hidroxiimina, metoxiimina, morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilmetilo, Ar^1, -CH_2Ar^1, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-oxomorfolin-4-ilmetilo, 2-oxopirrolidin-1-ilmetilo, y 2-oxopiperidin-1-ilmetilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cianometilo, -$C(O)CH_3$, o aminocarbonilmetilo;

R^6 es hidrógeno o metilo; y

Ar^1 es una porción seleccionada a partir del grupo que consiste de imidizol-1-ilo, imidizol-2-ilo, 2-metilimidizol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo; 1,2,3-triazol-2-ilo; 1,2,4-triazol-1-ilo, isoxazol-3-ilo, oxazol-5-ilo, y 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo; o

una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un portador, diluyente o excipiente

farmacéuticamente aceptable. Una modalidad de este aspecto de la invención, la composición farmacéutica además comprende al menos un ingrediente terapéutico adicional, como por ejemplo, un antidepresivo de SSRI, como por ejemplo, fluoxetina. Además, este aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de depresión que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más excipientes, portadores o diluyentes del mismo farmacéuticamente aceptables. En otra modalidad de este aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de sobrepeso, obesidad y/o mantenimiento de peso, que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más excipientes, portadores o diluyentes del mismo farmacéuticamente aceptables. Una modalidad adicional proporciona una composición farmacéutica adaptada para el tratamiento de migraña que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más excipientes, portadores o diluyentes del mismo farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona un método para tratar depresión en un mamífero que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento,

una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Una modalidad adicional proporciona un método para tratar depresión en un mamífero que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y una cantidad efectiva de un antidepresivo de SSRI, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, fluoxetina. Otras modalidades de la invención proporcionan métodos para tratar sobrepeso y/o obesidad, y/o un método para el mantenimiento de peso que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. En una modalidad particular de estos aspectos de la invención, el mamífero es un humano.

Esta invención también proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en terapia. Dentro de este aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de depresión en mamíferos, particularmente humanos. La invención también proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un antidepresivo de SSRI, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, fluoxetina, para uso en el

tratamiento de depresión en mamíferos, particularmente humanos. Además, este aspecto de la invención incluye cualquiera de los siguientes: un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de sobrepeso; un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de obesidad; un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el mantenimiento del peso (para mantenimiento de peso), particularmente después del tratamiento para sobrepeso u obesidad; un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de migraña.

Otro aspecto de esta invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de depresión. Otra modalidad de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de sobrepeso, obesidad, y/o el mantenimiento de peso. Aún otra modalidad de la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de migraña.

Los compuestos de esta invención son bases, y por consiguiente, reaccionan con un número de ácidos orgánicos e inorgánicos para formar sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables de cada uno de los compuestos de la presente invención se contemplan dentro del alcance de la presente solicitud. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente, se refiere a cualquier sal de un compuesto de fórmula I que es sustancialmente no tóxica a organismos vivientes. Tales sales incluyen aquellas listadas en Journal of Pharmaceutical Science, **66**, 2-19 (1977), las cuales se conocen por el experto en la técnica.

Las abreviaturas usadas aquí son definidas como sigue:

"BSA" significa albúmina de suero bovino.

"mCPP" significa *meta*-clorofenilpiperazina, un agonista del receptor de serotonina no selectivo.

"EDTA" significa ácido etilendiamina tetraacético.

"EGTA" significa ácido etilenglicol tetraacético.

"GTP" significa trifosfato de guanosina.

"HEPES" significa ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetansulfónico.

"HPLC" significa cromatografía líquida de alta presión

"IC_{50}" significa la concentración en la cual se

logra 50% de la inhibición máxima.

"LC/MS" significa cromatografía líquida seguida por espectroscopia de masas.

"LC/MS/MS" significa cromatografía líquida seguida por espectroscopia de masas, seguida por una segunda espectroscopia de masa ionizante.

"mFST" significa prueba de nado forzado en ratón; un modelo animal para actividad antidepresiva.

"MS" significa espectroscopia de masas.

"MS (ES+)" significa espectroscopia de masas usando ionización por electro-rocío.

"NMR" significa resonancia magnética nuclear.

"Indicador RO" significa 2-[(2-Fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)-*N*,*N*-dimetil-propanamida.

"RO" significa ocupación del receptor.

"columna SCX" significa columna de intercambio catiónico fuerte.

"SNAr" significa sustitución aromática nucleofílica.

"SSRI" significa inhibidor selectivo de reabsorción de serotonina.

"*t*Bu" significa una porción *terciaria* de butilo.

"TLC" significa cromatografía de capa delgada.

"XRD" significa difracción de rayos-X.

Los compuestos preferidos de la presente invención son compuestos en donde:

1) R^1 es cloro;

2) R^{2a} y R^{2b} son cada uno fluoro;

3) R^1 es cloro y R^{2a} y R^{2b} son cada uno fluoro;

4) R^1 es fluoro y R^{2a} y R^{2b} son cada uno hidrógeno;

5) R^3 es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, o metoximetilo;

6) R^3 es metilo;

7) R^3 es hidroximetilo;

8) R^1 es cloro, R^{2a} y R^{2b} son cada uno fluoro, y R^3 es metilo;

9) R^1 es cloro, R^{2a} y R^{2b} son cada uno fluoro, y R^3 es hidroximetilo;

10) R^4 es fluoro, hidroximetilo, metoximetilo, o pirazol-1-ilmetilo;

11) R^4 es fluoro;

12) R^4 es hidroximetilo;

13) R^4 es metoximetilo;

14) R^4 es pirazol-1-ilmetilo;

15) cualquiera de las modalidades preferidas 1) hasta 9) en donde R^4 es fluoro;

16) cualquiera de las modalidades preferidas 1) hasta 9) en donde R^4 es hidroximetilo;

17) cualquiera de las modalidades preferidas 1)

hasta 9) en donde R^4 es metoximetilo;

18) cualquiera de las modalidades preferidas 1) hasta 9) en donde R^4 es pirazol-1-ilmetilo;

Ciertos compuestos preferidos son

[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol;

2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(pirazol-1-ilmetil)-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]; y

[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-il]metanol;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable. (es decir, los Ejemplos 1, 23, 53, 62, y 63)

Un compuesto particularmente preferido de la presente invención es [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo, la sal de L-tartrato y/o la sal de HCl, como se ejemplifica en los ejemplos 1, 62 y 63.

Los compuestos en donde R^{2a} y R^{2b} son cada uno fluoro son preferidos, debido a que los compuestos tienen un perfil de farmacocinética más favorable, son más estables al

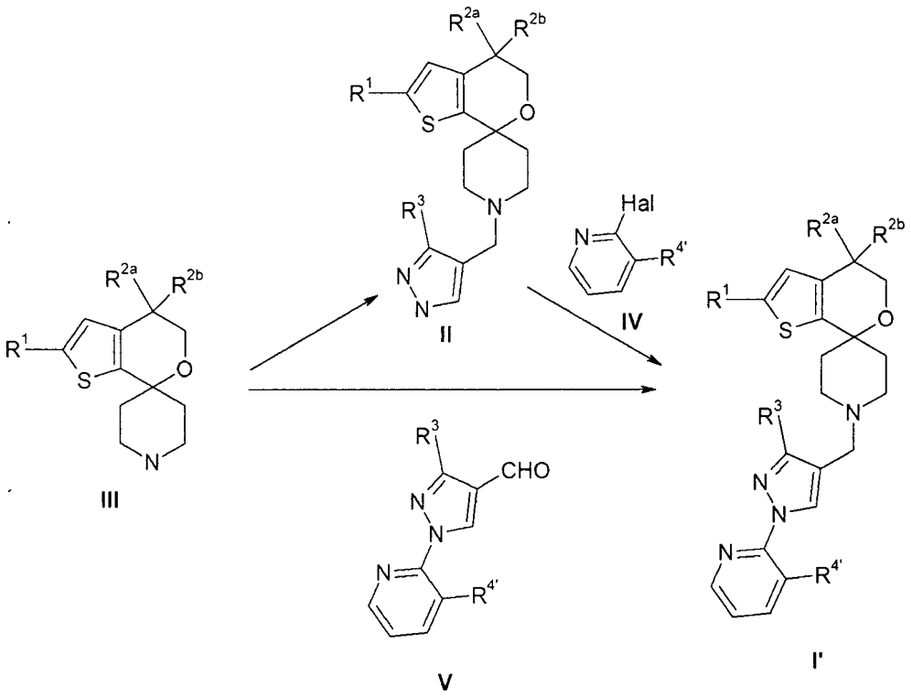
metabolismo oxidativo. Esto tiene el efecto general de mejorar la biodisponibilidad oral de los compuestos.

Química General

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de conformidad con los siguientes esquemas de reacción sintéticos por métodos bien conocidos y apreciados en el arte. Las condiciones de reacción adecuadas para las etapas de estos esquemas de reacción son bien conocidas en el arte y sustituciones apropiadas de solventes y co-reactivos están también dentro de la habilidad de la técnica. Del mismo modo, se apreciará por aquellos expertos en la técnica, que los intermediarios sintéticos pueden ser aislados y/o purificados por varias técnicas bien conocidas como se necesiten o deseen, y que frecuentemente, será posible usar varios intermediarios directamente en etapas sintéticas subsecuentes con poca o ninguna purificación. Además, el experto en la técnica apreciará que en algunas circunstancias, el orden en el cual las porciones son introducidas no es crítico. El orden particular de etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I es dependiente del compuesto particular siendo sintetizado, el compuesto de partida, y la labilidad relativa de las porciones sustituidas, como es bien apreciado por el químico experto. Todos los sustituyentes, a menos que se indique de

otro modo, son como se define previamente, y todos los reactivos son bien conocidos y apreciados en la técnica.

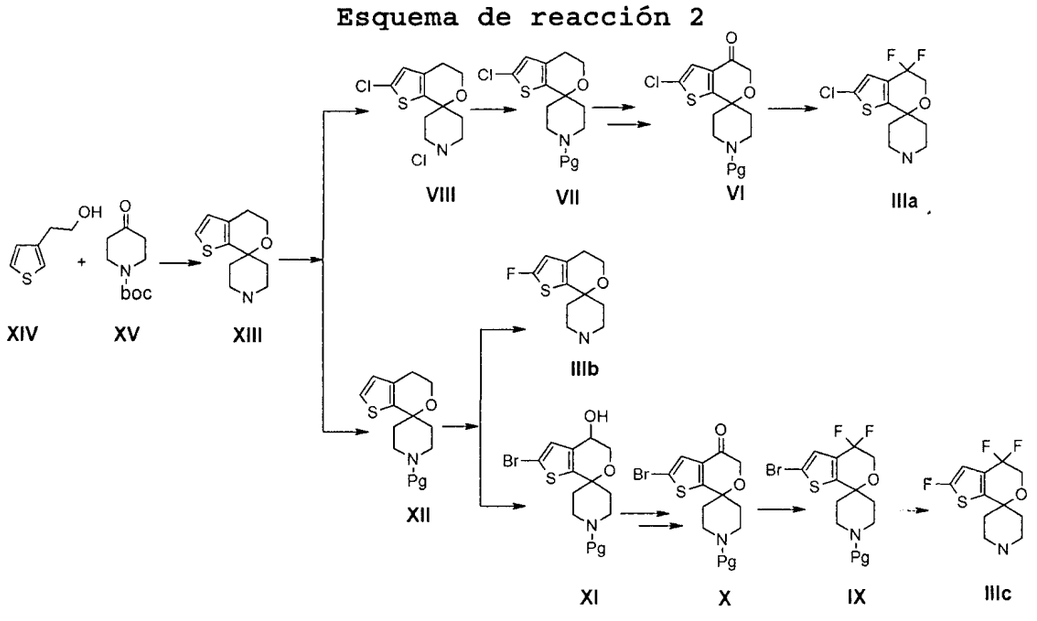
Esquema de reacción 1



Usando condiciones de reacción de aminación reductiva, el compuesto III se hace reaccionar con un pirazol carbaldehído apropiadamente sustituido y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio, en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto II. Bajo una condición apropiada de acoplamiento, el compuesto II se acopla con el compuesto IV, en donde Hal es cloro, bromo, o yodo, con un catalizador adecuado tal como yoduro de cobre, una base apropiada tal como carbonato de potasio, en un solvente tal

como tolueno a temperatura elevada para dar el compuesto I', en donde $R^{4'}$ es R^4 o un precursor de R^4. Cuando Hal en el compuesto IV es F o Cl, la sustitución aromática nucleofílica (SNAr) es un método alternativo para elaborar el compuesto I'. Más específicamente, el compuesto II puede reaccionar con el compuesto IV en un solvente apropiado tal como dimetilformamida con una base adecuada tal como carbonato de potasio a temperatura elevada para proporcionar el compuesto I'. El compuesto III también puede reaccionar con un aldehído del compuesto V apropiadamente sustituido bajo condiciones de aminación reductiva como anteriormente, para dar el compuesto I' deseado. Cuando $R^{4'}$ es un precursor a R^4, entonces es convertido a R^4 por métodos conocidos.

Esquema de reacción 2



Los compuestos IIIa, IIIb, y IIIc se pueden elaborar como se ilustra en el Esquema de reacción 2. Los compuestos XIV y XV se hacen reaccionar en un solvente apropiado tal como diclorometano en la presencia de un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético. El trifluoroacetato resultante es basificado con solución acuosa de hidróxido de sodio para dar el compuesto XIII como una base libre. El compuesto XIII en un solvente adecuado tal como metil *t*-butil éter, se trata con una solución de cloruro de sulfurilo en ácido acético a temperatura ambiental para dar el compuesto VIII como una sal de clorhidrato. El compuesto VIII entonces es protegido con un grupo protector de nitrógeno bajo condiciones bien conocidas a los expertos en la técnica para dar el compuesto VII. (Por ejemplo, véase: Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, Capítulos 2 y 7, John Wiley and Sons Inc., (1999)). Típicamente, el grupo protector es un grupo Boc (*terc*-Butiloxicarbonilo). El compuesto VII se hace reaccionar con *N*-bromosuccinimida en un solvente apropiado tal como clorobenceno con irradiación de una fuente de luz para dar un compuesto de bromuro, el cual entonces es tratado con una solución de base tal como bicarbonato de sodio acuoso para proporcionar un compuesto hidroxilo. Con o sin aislamiento, el compuesto hidroxilo puede ser además oxidado bajo condiciones de oxidación adecuadas tales como en bromuro de

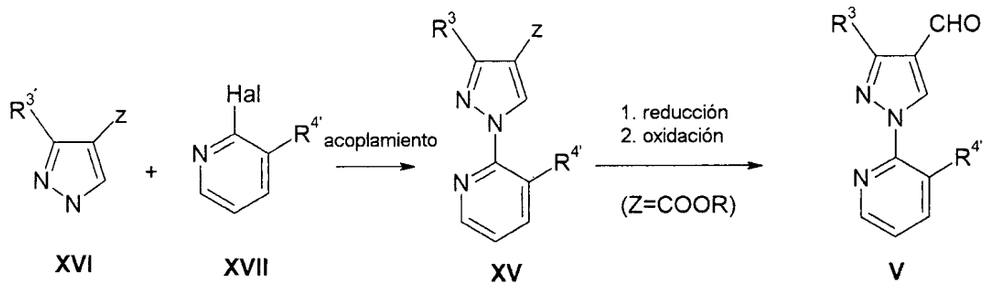
potasio, tetrametilpiperidin-*N*-óxido, y solución acuosa de cloruro de sodio para proporcionar el compuesto VI de cetona deseado. El compuesto VI entonces se hace reaccionar con trifluoruro de (bis(2-metiletil)amino)azufre en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano a temperatura elevada, el producto obtenido es des-protegido para proporcionar el compuesto IIIa.

El compuesto de fórmula XIII se desprotege para dar el compuesto XII con un método similar a aquel usado para elaborar el compuesto VII. El compuesto XII en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano a temperatura inferior se trata con una base adecuada tal como tetrametilpiperidina de litio, seguida por adición de *N*-fluorobencensulfonimida para proporcionar un compuesto de fluoruro, el cual es des-protegido con HCl acuoso y basificado con solución acuosa de NaOH para proporcionar el compuesto IIIb.

Por el mismo método usado para elaborar el compuesto VI anterior, el compuesto IX se puede obtener a partir del compuesto XII a través de síntesis de tres etapas, tales como bromación, hidroxilación y oxidación. Cada intermediario puede ser aislado como compuesto puro para reacción adicional o hacerse reaccionar sin aislamiento como se describe en la síntesis del compuesto VI. El compuesto IX entonces se trata con un reactivo de intercambio de metal de halógeno adecuado tal como butil litio en un solvente

apropiado tal como tetrahidrofurano bajo temperatura inferior, seguido por un reactivo de fluoración tal como *N*-fluoro-bencensulfonimida para proporcionar el producto fluorado deseado, el cual es entonces des-protegido apropiadamente para dar el compuesto IIIc deseado.

Esquema de reacción 3



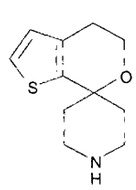
Z = CHO, COOR
R = Alquilo

Los compuestos de formula V se pueden elaborar como se ilustra en el Esquema de reacción 3. El compuesto XVI se hace reaccionar con el compuesto XVII para proporcionar el compuesto de fórmula XV bajo condiciones de acoplamiento o SNAr descritas anteriormente para la conversión del compuesto II al compuesto I'. Cuando Z es un grupo éster, puede ser reducido a un alcohol primero con un agente reductor apropiado tal como hidruro de aluminio y litio en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano. El alcohol entonces es oxidado a aldehído con un reactivo de oxidación apropiado tal como óxido de manganeso (IV) en un solvente tal como diclorometano.

Cuando $R^{4'}$ es el precursor de R^4, la transformación de $R^{4'}$ a R^4 incluirá pero no se limitará a las reacciones tales como aminación reductiva para proporcionar una nueva amina deseada; la reducción de un éster, cetona o aldehído a un alcohol, el cual puede ser además convertido a un compuesto alcoxi o un carbamato; la reducción de un nitrilo a una amida o una amina; la transformación de un éster a un heterociclo tal como oxadiazol bajo condiciones apropiadas. (Para más ejemplos, véase: Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, Segunda Edición, Capítulos 2 y 7, John Wiley and Sons Inc., (1999)).

Las siguientes Preparaciones y Ejemplos son ilustrativos de métodos útiles para la síntesis de los compuestos de la presente invención. Los nombres para muchos de los compuestos ilustrados en las preparaciones y ejemplos se proporcionan a partir de estructuras dibujadas con 'Symyx Draw 3.1' o 'Autonom 2000 Name'.

Preparación 1: 4',5'-Dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]

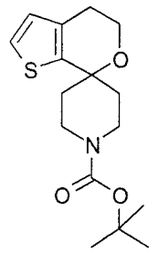


3-Tiofenetanol (123.03 mL, 1.11 mol) se agregó a una solución de *N-terc*-butoxicarbonil-4-piperidona (185 g,

928.48 mmol) en diclorometano (1300 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Después ácido trifluoroacético (280.82 mL, 3.71 moles) se agregó por goteo (5 min) mientras se enfrió con un baño de agua/hielo (temperatura interna = 14°C-30°C, precaución: desprendimiento de CO_2). La mezcla de reacción gradualmente se calentó a temperatura ambiente y agitó a tal temperatura por 20 hr. El solvente se evaporó para proporcionar un sólido cristalino beige después del enfriamiento en *vacuo*. El sólido se formó en suspensión en metil t-butil éter (200 mL), filtró, lavó con metil t-butil éter (2 x 1000 mL) y secó bajo vacío para proporcionar trifluoroacetato de 4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-io como un sólido blanco en 95% de rendimiento. MS = (m/z): 210 (M+1). Hidróxido de sodio 10 M (220.36 mL, 2.20 mol) se agregó a una suspensión agitada de trifluoroacetato de 4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-io (285 g, 881.44 mmol) en diclorometano (1 L) con enfriamiento (baño de agua/hielo) y la mezcla resultante se agitó hasta que se obtuvo una mezcla bifásica. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2x200 mL). Los orgánicos combinados se concentraron bajo vacío para obtener un aceite espeso el cual se trituró con agua para obtener un precipitado ligeramente amarillo. Lo precipitado se filtró, lavó con agua (300 mL) y hexano (200 mL) y secó bajo vacío a 35°C por 20 hr. para

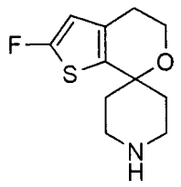
proporcionar el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo en 86% de rendimiento. MS (m/z): 210 (M+1).

Preparación 2: Espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-Butilo



Espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (60 g, 286.6 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (600 mL) se agitó a 22°C por 10 min. Después, *terc*-butoxicarbonil *terc*-butil carbonato (65.6 g, 301 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (300 mL) se agregó por goteo. Después de 12 hr., se agregó una solución acuosa de cloruro de sodio (250 mL) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se lavó dos veces con 2-metiltetrahidrofurano (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título en 99% de rendimiento. MS (m/z): 310 (M+1).

Preparación 3: 2-Fluoroespiro[4,5-dihidrotieno[2,2-c]piran-7,4'-piperidina]



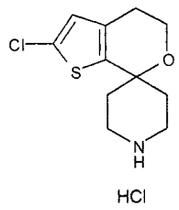
1. 2-fluoroespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-Butilo

2,2,6,6-Tetrametilpiperidina (18.7 mL, 110.5 mmol) se agregó sobre tetrahidrofurano (200 mL), y la solución se enfrió bajo nitrógeno a -78°C. Se agregó solución 2.5 M de butil litio en hexano (37.2 mL, 93 mmol) y la mezcla se agitó por 30 min a -78°C. Sobre la solución fresca de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio se agregó una solución de espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (20 g, 58.2 mmol) en tetrahidrofurano (90 mL) manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Después de 20 min. una solución de *N*-fluorobencensulfonimida (30.26 g, 93.07 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL) previamente enfriada bajo nitrógeno a -20°C se agregó vía cánula. Después de 1 hr. de agitación, se agregaron agua (20 mL) y solución acuosa de cloruro de amonio (50 mL). Después, la capa orgánica se separó y lo acuoso se lavó dos veces con metil *t*-butil éter (2 x 25 mL). Los orgánicos se combinaron y el solvente se evaporó bajo

presión reducida. El material crudo se purificó por HPLC de fase normal usando hexano/ metil t-butil éter como solventes para dar 2-fluoroespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo en 50% de rendimiento. MS (m/z): 328 (M+1).

2. 2-Fluoroespiro[4,5-dihidrotieno[2,2-c]piran-7,4'-piperidina] 37% de ácido clorhídrico (11.75 mL, 125.22 mmol) se agregó a una solución de 2'-fluoro-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo (8.2 g, 25.04 mmol) en alcohol isopropílico (57.4 mL) a 45 °C. La solución resultante se agitó a 45°C por 6.5 hr. El solvente se concentró a una suspensión amarilla. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se basificó con solución acuosa de hidróxido de sodio 5N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título en 96% de rendimiento. MS (m/z): 228 (M+1).

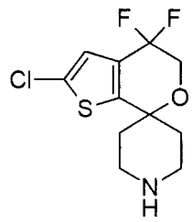
Preparación 4: Clorhidrato de 2'-Cloro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]



Una solución de 4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran] (50 g, 238.88 mmol) en una mezcla de ácido acético (400 mL) y metil t-butil éter(40 mL) se enfrió a 15°C. Después, una solución de cloruro de sulfurilo (21.20 mL, 262.77 mmol) en ácido acético (100 mL) se agregó por gotéo en 40 min a tal temperatura (temperatura interna = 15°C-22°C) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 hr. Después, una solución de cloruro de sulfurilo (11.56 mL, 143.33 mmol) en ácido acético (50 mL) se agregó por goteo a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. y después se agregó por goteo (30 min) sobre enfriamiento de metil t-butil éter (1 L) con baño de agua/hielo con agitación. Una suspensión blanca se formó y el sólido se filtró. Para obtener un segundo cultivo de material, lo filtrado se concentró (rellenando con metil t-butil éter vía rotoevap). El sólido resultante se suspendió en metil t-butil éter (300 mL), la suspensión se agitó a reflujo (baño: 100°C) y se agregó metanol (30 mL) hasta que se formó una suspensión turbia. Después, la

suspensión se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión además se enfrió en un baño de agua/hielo y filtró. El sólido se lavó con metil t-butil éter (50 mL) y combinó con el primer cultivo para dar el compuesto del título en un 60% de rendimiento. MS (m/z): 244 (M+1).

Preparación 5: 2'-Cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]



1. 2-cloroespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-Butilo

A una suspensión de sal clorhídrica de 2-cloroespiro[4,5-dihidrotieno[2,2-c]piran-7,4'-piperidina] (140 g, 0.49 moles) en diclorometano (1.12 L) se agregó trietilamina (67.25 mL, 1.05 mole), 4-piridamina, *N,N*-dimetil- (3.05 g, 0.025 mole) y di-t-butildicarbonato (111.22 g, 0.509 mole) en porciones y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se lavó con HCl 1N (2 x) y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar 2-cloroespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-

7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo en 53% de rendimiento. MS (m/z): 244 (M+1-Boc).

2. 4'-oxo-2'-cloro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *terc*-Butilo

En un reactor enchaquetado de 5L, se agregó *N*-bromosuccinimida (115.02 g, 639.77 mmol) a una solución de 2-cloroespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (200 g, 581.61 mmol) en clorobenceno (1.60 L) a ta. La suspensión resultante se irradió con 3 lámparas de bombilla x 100 w situadas casi en contacto con la pared del reactor interno y la temperatura del reactor se ajustó a 45°C. Después de 4 hr., se agregó *N*-bromosuccinimida (26.14 g, 145.40 mmol) y la temperatura se mantuvo a 40°C por 15 hr.. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó metil *t*-butil éter (500 mL). Se filtró el sólido y la solución se concentró a aproximadamente 1000 mL de solución en clorobenceno. Después, se agregó metil *t*-butil éter (1000 mL), los sólidos se filtraron y lo filtrado se concentró para proporcionar 600 mL de una solución de clorobenceno. Se agregó Sulfóxido de dimetilo (806.47 mL, 11.35 mol) y bicarbonato de sodio (95.38 g, 1.14 mol) se agregaron a temperatura ambiente. Después de agitación 24 hr. a temperatura ambiente, se agregó agua/hielo (1000 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 1

L) y concentró para proporcionar una solución en clorobenceno. Después, se agregó diclorometano (1.2 L) y la mezcla se enfrió a 5°C (baño de agua/hielo). Se agregaron bromuro de potasio (20.27 g, 170.31 mmol) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-*N*-óxido (4.43 g, 28.38 mmol). Después, una solución de hipoclorito de sodio al 6% en agua (644.40 mL, 567.68 mmol) ajustada a pH = 9 con bicarbonato de sodio (s) se agregó a la mezcla de reacción a 5°C y la mezcla resultante se agitó 1 hr. a 5°C a temperatura ambiente. Se agregó agua (1 L) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 0.5 L) y se enfrió con baño de agua/hielo. Después, bromuro de potasio (2.03 g, 17.03 mmol), 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-*N*-óxido (0.05 g, 0.32 mmoles) y una solución de 6% de hipoclorito de sodio en agua (128.88 mL, 113.54 mmol) ajustada a pH = 9 con bicarbonato de sodio sólido se agregaron a la mezcla de reacción a 5°C y la mezcla resultante se agitó 1 h desde 5°C a temperatura ambiente. Después, se agregó agua (1 L) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 1 L) secó y concentró para proporcionar un sólido marrón oscuro.

El sólido se trituró con hexano (500 mL), metil t-butil éter/hexano 5% (250 mL) y metil t-butil éter/hexano 10% (250 mL) para obtener 4'-oxo-2'-cloro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido ligeramente marrón en un 66% de

rendimiento. MS (m/z): 258 (M+1 (Boc)).

3. 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *terc*-Butilo

En un matraz PFA de 500 mL cargado con tetrahidrofurano (81 mL) se agregó trifluoruro de (bis(2-metoxietil)amino)azufre (183.62 g, 829.94 mmol) y 4'-oxo-2'-cloro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo (135 g, 377.24 mmol). La suspensión resultante se agitó a 70°C por 24h. Después, se enfrió a temperatura ambiente y vertió lentamente sobre una mezcla de hielo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (4 L) con agitación (desprendimiento de gas). Se usó metil t-butil éter para transferir el material restante de los matraces. Después que el desprendimiento de gas cesó, se agregó bicarbonato de sodio sólido con agitación hasta que se alcanzó un pH 8. La mezcla resultante se extrajo con metil t-butil éter (3 x 500 mL) hasta que no se detectó producto por TLC en la fase acuosa. Los orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 500 mL) y salmuera (500 mL), secaron sobre sulfato de sodio y concentraron para proporcionar un aceite espeso oscuro (250 g). El material crudo se disolvió en diclorometano y filtró hasta un gel obturador de sílice eluyendo con metil t-butil éter/hexano 10% (6 L) y metil t-

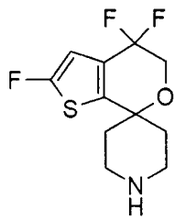
butil éter/hexano (4 L). Se recolectaron las fracciones hasta que no se detectó producto por TLC (20% de metil t-butil éter/hexano UV, Rf = 0.5). Lo filtrado se concentró para obtener un sólido ligeramente marrón el cual se secó bajo vacío a 40°C hasta un peso constante para proporcionar 70% de rendimiento de 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo. MS (m/z): 324 (M+1 *t*Bu).

4. 2'-Cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]

Ácido clorhídrico al 37% (74.12 mL, 789.78 mmol) se agregó a una solución de 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 g, 157.96 mmol) en alcohol isopropílico (420 mL) a 45°C. La solución resultante se agitó a 45°C por 15 h. Después, la mezcla se concentró a 1/4 de volumen para proporcionar una suspensión blanca. Se agregó agua (100 mL) y la suspensión se basificó con solución acuosa de hidróxido de sodio 6N para obtener una mezcla de dos capas que se extrajo con metil t-butil éter (3 x 100 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), secaron sobre sulfato de sodio y concentraron para proporcionar un sólido ligeramente marrón el cual se secó bajo vacío hasta el peso constante para proporcionar 97% del compuesto del título. MS (m/z): 280

(M+1).

Preparación 6: 2,4,4-Trifluoroespiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



1. 2-bromo-4-hidroxi-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-Butilo

Se agregó *N*-bromosuccinimida (2.2 equiv) a una solución de espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (13.5 g) en clorobenceno (108 mL). La suspensión resultante se irradió con una lámpara de bombilla de 260 w durante la noche. Se agregó más *N*-bromosuccinimida (1.7 g) a la mezcla y la mezcla se irradió con una lámpara de bombilla de 260 w por 3 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida dando un residuo que se disolvió en acetona (650 mL) y se agregó una solución de nitrato de plata (8.8g) en agua (650 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante la noche. La mezcla se filtró y la acetona se evaporó. Se agregó acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución acuósa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y el solvente

se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Isco de fase normal (eluyente: hexano/acetato de etilo 15-60%) para proporcionar 2-bromo-4-hidroxi-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo en un 38% de rendimiento. MS (m/z): 426/428 (M+23/M+2+23).

2. 2'-bromo-4'-oxo-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *terc*-Butilo

Se agregó bromuro de potasio (535.67 mg, 4.50 mmol) a una solución de 2-bromo-4-hidroxi-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-ciclohexano]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (7.28g) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-*N*-óxido (281.33 mg, 1.80 mmol,) en diclorometano (70 mL) a 0°C. En otro recipiente, se agregó bicarbonato de sodio a 10% en hipoclorito de sodio acuoso (22.34 mL, 36.01 mmol) hasta pH 9. Esta solución de hipoclorito de sodio-bicarbonato de sodio se agregó por goteo a 0°C y la suspensión oscura resultante se agitó a 0°C por 15 min. Se agregaron diclorometano (20 mL) y agua (20 mL) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (20 mL) y secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 2'-bromo-4'-oxo-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo en un 99% de rendimiento. MS (m/z): 346/348 (M+1 *t*Bu/M+3-tBu).

3. 2-bromo-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-Butilo

En un matraz de perfluoroalcoxi de 100 mL se agregó trifluoruro de (bis(2-metoxietil)amino)azufre (5.16 mL, 27.96 mmol) a tetrahidrofurano seco (3.5 mL). Después, se agregó 2'-bromo-4'-oxo-espiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.5 g, 11.19 mmol). La solución se agitó a 70 °C durante la noche. Después de tal tiempo, se agregó metil t-butil éter (30 mL), y la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre bicarbonato de sodio (solución acuosa saturada) enfriada en un baño de hielo. Se observó desprendimiento de CO2 y se agregó bicarbonato de sodio (solución acuosa saturada) hasta pH 8. La mezcla se extrajo con metil t-butil éter. La capa orgánica se decantó, lavó con salmuera (2 x), secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Lo crudo se purificó por cromatografía Isco de fase normal eluyendo con metil t-butil éter/hexano para proporcionar 3.2 g de 2-bromo-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. MS (m/z): 368/370 (M+1-tBu/M+3-tBu).

4. 2,4,4-trifluoroespiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-Butilo Butil litio en hexano 2.5 M (47 mL) se agregó sobre una solución de 2-bromo-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-

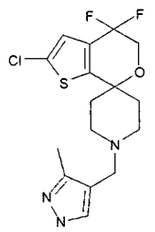
piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (1.99 g, 4.69 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) bajo nitrógeno y a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C por 1 hora y se agregó *N*-fluoro-bencensulfonimida sólida (3.69 g, 11.73 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía Isco de fase normal (hexano/acetato de etilo 3-12%) para proporcionar 1.3 g de 2,4,4-trifluoroespiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *terc*-butilo que es además purificado por HPLC para obtener 0.818 g de tal compuesto. MS (m/z): 308 (M+1-*t*Bu).

5. 2,4,4-Trifluoroespiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]

2,4,4-trifluoroespiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-carboxilato de *t*-Butilo (2.00g, 5.50 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico (4N en dioxano) (10 mL, 40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1h y después se pasó a través de un cartucho SCX de 50 g (intercambio de catión sólido) para proporcionar 1.3 g del compuesto del título después de la evaporación de amoníaco 2N

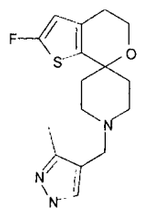
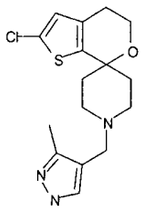
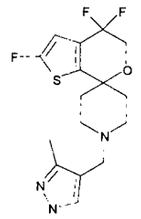
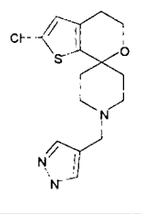
en fracción de metanol. MS (m/z): 264 (M+1).

Preparación 7: 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]

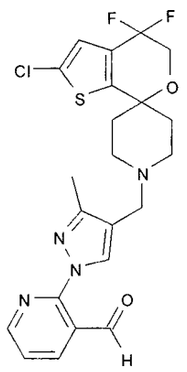


A una solución de 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina (105 g, 375 mmol) en tetrahidrofurano (1.58 L) se agregó 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (43.40 g , 394.12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. Después, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio en polvo (95.46 g, 450.42 mmol) en 3 porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 h. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio-hielo (400 mL). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50% de salmuera y un sólido precipitó en la fase orgánica. La fase orgánica se concentró para dar 170 g del compuesto del título. MS (m/z): 374 (M+1).

Los compuestos de la Preparación 8-11 se prepararon esencialmente como se describe en la Preparación 7 usando 1,2-dicloroetano como solvente.

Prep. No.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: MS (m/z)
8	2-Fluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		93	322 (M+1)
9	2-Cloro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		99	338 (M+1)
10	2,4,4-Trifluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		99	358 (M+1)
11	2-Cloro-1'-(1H-pirazol-4-ilmetil)spiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		99	324 (M+1)

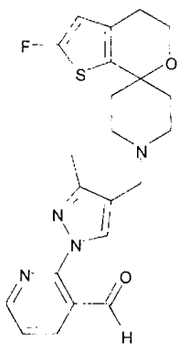
Preparación 12: 2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído



A un matraz de 250 mL se agregaron yoduro de cobre(I) (1.91 g, 10.03 mmol), 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (25 g, 66.87 mmol), carbonato de potasio (19.60 g, 140.43 mmol), tolueno (50 mL) y una barra de agitación. La mezcla de reacción se desgasificó por 5 ciclos de vacío/relleno. Después, se agregaron 2-bromo-3-formil piridina (18.66 g, 100.31 mmol) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (3.16 mL, 20.06 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. Después, se sumergió en un baño de aceite precalentado a 115°C y agitó por 15 h a tal temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, diluyó con 300 mL de acetato de etilo y filtró a través de celite. Se lavó con acetato de etilo (100 mL) y solución acuosa de hidróxido de amonio (3%) (4 x 100 mL) para remover restos de cobre, y

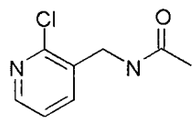
después, se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). La solución se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó *in vacuo* para dar un sólido bronceado. El sólido se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice usando como eluyente 2-propanol/diclorometano (3% a 5% de 2-propanol) para dar el compuesto del título en 69% de rendimiento. MS (m/z): 479 (M+1).

Preparación 13: 2-[4-[(2-Fluoroespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído



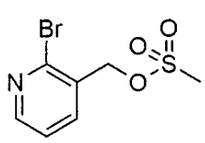
El compuesto de la Preparación 13 se preparó esencialmente como se describe en la Preparación 12 usando 2-bromopiridin-3-carbaldehído y 2-fluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]. El residuo se purificó por cromatografía Isco de fase normal para proporcionar 83% del compuesto del título. MS (m/z): 427 (M+1).

Preparación 14: *N*-[(2-Cloro-3-piridil)metil]acetamida



A una solución de (2-cloro-3-piridil)metanamina (300 mg, 2.10 mmol) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente se agregó anhídrido de ácido acético (198.88 µL, 2.10 mmol) y trietilamina (293.26 µL, 2.10 mmol). Después de 1h la reacción se apagó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó *in vacuo* para proporcionar 184 mg de *N*-[(2-cloro-3-piridil)metil]acetamida. MS (m/z): 185 (M+1)

Preparación 15: (2-Bromo-3-piridil)metil metansulfonato



1. (2-Bromo-3-piridil)metanol

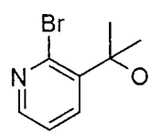
A un matraz de fondo redondo de 2L (ajustado con barra agitadora, bajo nitrógeno y a 0°C) que contiene 2-bromo-3-piridin-carboxaldehído (22.15 g, 119.08 mmol) y metanol (200 mL), se agregó borohidruro de sodio (1.35 g, 35.72 mmol) en tres porciones. Después de 1 h a 0°C, se agregó agua (200 mL) y la reacción se concentró bajo presión reducida para remover el metanol. El residuo resultante se

disolvió en acetato de etilo y lavó con agua (200 mL). La extracción orgánica se lavó con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró para proporcionar 22 g de (2-bromo-3-piridil)metanol como un sólido blanco. MS (m/z): 188 (M+1), 190 (M+3).

2. (2-Bromo-3-piridil)metil metansulfonato

Se agregó trietilamina (8.90 mL) a un matraz de fondo redondo que contiene una solución de (2-bromopiridin-3-il)metanol (8 g, 42.55 mmol) en diclorometano (212 mL) a 0°C, después se agregó cloruro de metansulfonilo (3.95 mL) y la mezcla se agitó a tal temperatura por 1.5 h. Después de tal tiempo la mezcla se lavó con agua y la capa orgánica se decantó, secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 10.4 g del compuesto del título usado sin purificación adicional. MS (m/z): 266, 268 (M+1; M+3).

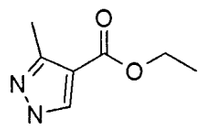
Preparación 16: 2-(2-Bromo-3-piridil)propan-2-ol



Diisopropilamida de litio (2M, 12.5 mL, 25 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (40 mL) y enfrió a -78°C. Se agregó 2-Bromopiridina (3.9 g, 25 mmol) por goteo y la reacción se agitó por 3 hr. antes de agregar acetona (1 mL,

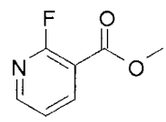
secado sobre tamices moleculares recientemente activados) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se apagó con cloruro de amonio saturado y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en columna en sílice, eluyendo con 20% de hexano/*terc*-butil metil éter para dar el compuesto del título (1.4 g, 26%). ^{1}H-NMR (d^6-sulfóxido de dimetilo): 8.23 (dd, *J*=1.9, 4.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J*=2.0, 7.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=4.5, 7.7 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.46 (s, 6H).

Preparación 17: 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



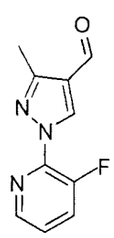
Se agregó ácido sulfúrico (18 mL, 337.69 mmol) a una suspensión de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico, 3-metil- (10 g, 79.29 mmol) en etanol (90 mL) y la mezcla se agitó a 85°C por 20 h. Después de tal tiempo, el solvente se removió parcialmente. El residuo se basificó con solución de hidróxido de sodio 1M a pH 6-7 y extrajo con diclorometano. La capa orgánica se decantó, secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 10.3 g del compuesto del título que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 155 (M+1).

Preparación 18: 2-fluoropiridin-3-carboxilato de metilo



Diisopropilamida de litio 2 M (11.3 mL, 22.5 mmol) se agregó lentamente sobre una solución de 2-fluoropiridina (2 g, 20.5 mmol) en tetrahidrofurano (90 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a -78°C. Después de 4 h a tal temperatura, se agregó cloroformiato de metilo (1.9 mL, 24.6 mmol) y la mezcla se agitó por una hora adicional a -78°C y se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre agua y extrajo en dietil éter. La capa orgánica se lavó con salmuera, secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía Isco de fase normal eluyendo con hexano/dietil éter (9/1) para dar 495.2 mg del compuesto del título. MS (m/z): 156 (M+1).

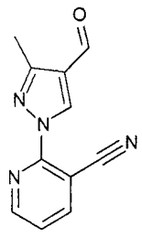
Preparación 19: 1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído



Alcohol *t*-Butil potásico (29.25 g, 260.68 mmol) se agregó a una solución de 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído

(26.00 g, 236.12 mmol) en dimetilformamida (250 mL) enfriada en un baño acuoso. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 min. Después, se agregó 2,3-difluorpiridina (25g, 217.24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 hr. La mezcla se vertió sobre una mezcla de agua/hielo y extrajo en acetato de etilo (3 x 20 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano/alcohol isopropílico para proporcionar el material crudo con dimetilformamida residual. El material entonces se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y lavó con agua (3 x 20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron para dar 19 g del compuesto del título. MS (m/z): 206 (M+1).

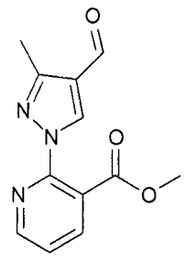
Preparación 20: 2-(4-Formil-3-metil-pirazol-1-il)piridin-3-carbonitrilo



El compuesto de la Preparación 20 se preparó esencialmente como se describe en la Preparación 19 usando 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 2-fluoropiridin-3-

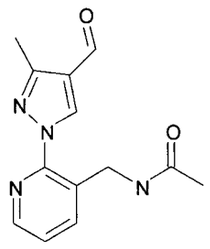
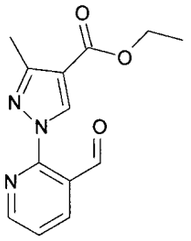
carbonitrilo. El compuesto del título se obtuvo con un rendimiento de 23%. MS (m/z): 213 (M+1).

Preparación 21: 2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)piridin-3-carboxilato de metilo

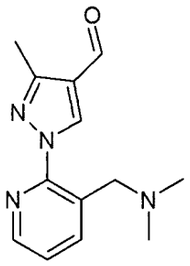


Una mezcla de 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (300 mg, 2.72 mmol), carbonato de potasio (565 mg, 4.08 mmol), 2-fluoropiridin-3-carboxilato de metilo (507 mg, 3.27 mmol) y dimetilformamida (2 mL) se agitó a 60°C por 16 h. Se agregó agua y el compuesto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó. La mezcla cruda se purificó por cromatografía Isco de fase normal usando hexano:acetato de etilo, 2:1 como eluyente para proporcionar 422 mg del compuesto del título. MS (m/z): 246 (M+1).

El compuesto de la Preparación 22-23 puede ser preparado esencialmente como se describe en la Preparación 21 usando el reactivo 2-cloro piridilo correspondiente.

Prep. No.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: MS (m/z)
22	*N*-[[2-(4-Formil-3-metil-pirazol-1-il)-3-piridil]metil]acetamida		56	259 (M+1)
23	1-(3-formil-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo		52	260 (M+1)

Preparación 24: 1-[3-(Dimetilaminometil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído



1. 1-[3-(dimetilaminometil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó esencialmente como se describe en la Preparación 7 usando 1-(3-formil-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo y dimetilamina en un 95% de rendimiento y se usó sin purificación adicional después

del desarrollo. MS (m/z): 289 (M+1)

2. 2. [1-[3-(Dimetilaminometil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol

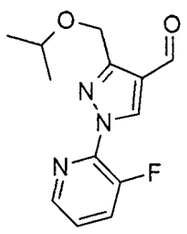
A una solución de 1-[3-(dimetilaminometil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo (217.7 g, 0.75 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) enfriada a 0°C y bajo nitrógeno, se agregó hidruro de aluminio y litio 1M en tetrahidrofurano (0.9 mL, 0.9 mmol) y la mezcla se agitó a tal temperatura por 5 minutos. La reacción se apagó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y lo crudo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó *in vacuo*. En este ejemplo particular el compuesto no se aisló en la extracción orgánica y se separó finalmente de la solución acuosa con un cartucho SCX para proporcionar 146 mg (78%) de [1-[3-(dimetilaminometil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 247 (M+1).

3. 1-[3-(Dimetilaminometil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

3,3,3-Triacetoxi-3-yodoftaluro (0.553 g, 1.3 mmol) se agregó a una solución de [1-[3-(dimetilaminometil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol (0.146 g, 0.59 mmol) en

diclorometano (4 mL) a temperatura ambiente. Después de una hora la reacción se apagó por adición de solución de carbonato de sodio 2N y el compuesto se extrajo en diclorometano. La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó *in vacuo* para proporcionar 126 mg de 1-[3-(dimetilaminometil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 245 (M+1).

Preparación 25: 1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-carbaldehído



1. 3-(bromometil)-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de 1-(3-fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo (10.2 g, 40.9 mmol) en clorobenceno (205 mL), se agregó *N*-bromosuccinimida (8 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó e irradió bajo una lámpara de 100W a temperatura ambiente durante la noche. Después se agregó más *N*-bromosuccinimida (2 g) y después de 2 hr., no se detectó material de partida. Los

sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. Lo crudo se purificó por cromatografía Isco de fase normal usando como eluyente diclorometano y metanol para dar 5.3 g de 3-(bromometil)-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-4-carboxilato de etilo. MS (m/z): 328; 330 (M+1; M+3).

2. 1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-carboxilato de isopropilo

A una solución de 3-(bromometil)-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-4-carboxilato de etilo (1.5 g, 4.57 mmol), en propan-2-ol (23 mL), se agregó isopropóxido de litio (3.02 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de tal tiempo se agregó más isopropóxido de litio (4.5g) en tres porciones de 1.5 g cada 16 horas. Después de la última adición, la mezcla de reacción finalmente se agitó a 40°C por 16 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en acetato de etilo y lavó con salmuera. La capa orgánica se decantó y secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía Isco de fase normal usando como eluyente diclorometano y metanol para dar 317 mg de 1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-carboxilato de isopropilo. MS (m/z): 322(M+1).

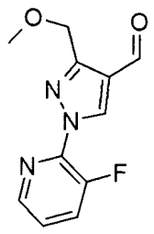
3. [1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-il]metanol

A una solución de 1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-carboxilato de isopropilo (316 mg, 0.98 mmol) en dietil éter (4.9 mL) bajo nitrógeno y enfriada a 0°C, se agregó hidruro de aluminio y litio 1M en tetrahidrofurano (1.2mL). La mezcla se agitó a 0°C por 1 hora. Se agregó agua (46µL) y agitó por 5 min, después 15% de solución acuosa de NaOH (46µL) y agua (138µL) se agregaron sucesivamente. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó para obtener 241 mg de [1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-il]metanol que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 266(M+1).

4. 1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-carbaldehído

Una mezcla de [1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-il]metanol (241 mg; 0.91 mmol) y óxido de manganeso (IV) (791 mg) se agitó en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente durante la noche. Después de tal tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y el solvente se evaporó para obtener 197 mg del compuesto del título que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 264 (M+1).

Preparación 26: 1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carbaldehído



1. 1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de éster etílico del ácido 3-bromometil-1-(3-fluoro-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (1.13 g, 3.44 mmol) en acetona (23 mL), se agregaron yoduro de potasio (200.1 mg), carbonato de potasio (865.33 mg) y metanol (4.18 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 48 horas. Se detectaron metil y etil éster del compuesto deseado. Los solventes se evaporaron. El residuo se diluyó con diclorometano y lavó con agua. La capa orgánica se decantó, secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó. Se purificó lo crudo por cromatografía Isco de fase normal usando como eluyente acetato de etilo y hexano para proporcionar 599 mg de una mezcla de tanto metil como etil ésteres. MS (m/z): 266 (M+1) y 280 (M+1).

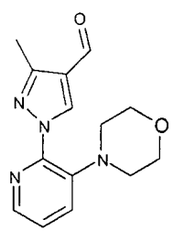
2. [1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-(metoximetil)pirazol-4-il]metanol

Este compuesto se preparó esencialmente como se describe en la etapa 3 de la preparación 25 (etapa de reducción) en un 93% de rendimiento y se usó como material de partida 1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxilato de etilo (en una mezcla que contiene también el metil éster). [1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-(metoximetil)pirazol-4-il]metanol se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 238 (M+1).

3. 1-(3-Fluoro-2-piridil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carbaldehído

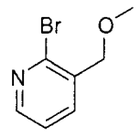
Este compuesto se preparó esencialmente como se describe en la etapa 4 de la preparación 25 (etapa de oxidación) en un 91% de rendimiento y se usó como material de partida [1-(3-fluoro-piridin-2-il)-3-metoximetil-1H-pirazol-4-il]-metanol. El compuesto del título se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 236 (M+1).

Preparación 27: 3-Metil-1-(3-morfolino-2-piridil)pirazol-4-carbaldehído



Una mezcla de 1-(3-fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído (230 mg, 1.12 mmol) y morfolina (2 mL, 22.93 mmol) se calentó bajo irradiación de microondas (temperatura 160°C, tiempo de elevación: 2 min, tiempo de retención: 10 min, potencia: 250 W). El exceso de morfolina se eliminó *in vacuo* y el residuo se diluyó en diclorometano y lavó en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía Isco de fase normal usando hexano/acetato de etilo como eluyente (desde 50 hasta 100% en acetato de etilo) para proporcionar 72% del compuesto del título. MS (m/z): 273 (M+1).

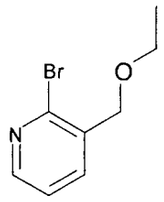
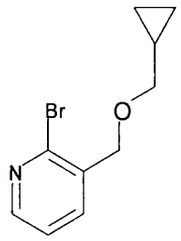
Preparación 28: 2-Bromo-3-(metoximetil)piridin



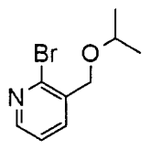
A una solución de (2-bromopiridin-3-il)metanol (20 g, 106.37 mmoles) en 140 mL de tetrahidrofurano, se agregó 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (6.38 g, 155.5 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a 0°C por 30 minutos. Se agregó yoduro de metilo (7.95 mL, 127.6 mmol) sobre la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se apagó por

adición de agua y lo crudo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó *in vacuo* para proporcionar 2-bromo-3-(metoximetil)piridina en un 98% de rendimiento que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 202 (M+1), 204 (M+3).

Los compuestos a partir de la Preparación 29-30 se prepararon esencialmente como se describe en la Preparación 28 usando los reactivos de yoduro de alquilo correspondientes.

Prep. No.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: MS (m/z)
29	2-Bromo-3-(etoximetil)piridina		99	216, 218 (M+1, M+3)
30	2-Bromo-3-(ciclopropilmetoximetil)-piridina		100	242, 244 (M+1, M+3)

Preparación 31: 2-Bromo-3-(isopropoximetil)-piridina



1. 2-Bromo-3-(bromometil)-piridina

Un matraz Schlenk de 25 mL se cargó con alcohol 2-bromo-3-piridin bencílico (1g, 5.32 mmol) y diclorometano (15 mL). La solución resultante se enfrió a 0°C en un balo de agua/hielo-sal con agitación magnética vigorosa. Después tribromuro de fósforo (0.55 mL, 5.80 mmol) se agregó por goteo para controlar el exoterma por debajo de 10°C. Resultó una suspensión espesa y después de la adición, el baño se removió y la suspensión se calentó a temperatura ambiente. Después la mezcla se calentó gradualmente a reflujo por 3 h y después a temperatura ambiente durante la noche.

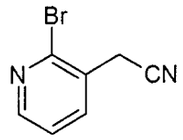
Sobre la mezcla previamente enfriada a 0°C, se agregó agua-hielo y después pH ajustado a básico agregando solución de carbonato de sodio 2M. La capa orgánica se separó y la solución acuosa se lavó dos veces con diclorometano (2 x 10 mL). Todos los orgánicos se combinaron, secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 1.2 g de 2-bromo-3-bromometil-piridina que se usó sin purificación adicional.

2. 2-Bromo-3-(isopropoximetil)-piridina

A una solución de alcohol isopropílico (7.31 mL, 95.65 mmol) en dimetilformamida (50 mL) a 0°C se agregó hidruro de sodio (3.63 g, 90.87 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos (esta reacción se corrió

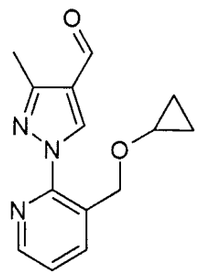
usando una cubierta como protección especial). Después, 2-bromo-3-bromometil-piridina (6 g, 23.91 mmol) en 10 mL de dimetilformamida se agregó vía jeringa y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, lavó con salmuera y agua, secó sobre sulfato de magnesio, filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía Isco de fase normal usando acetato de etilo y hexano como eluyente (gradiente de 5 hasta 25% de acetato de etilo) para proporcionar 3.67 g del compuesto del título. MS (m/z): 230, 232 (M+1, M+3)

Preparación 32: 2-(2-Bromo-3-piridil)acetonitrilo



Una mezcla de 2-bromo-3-bromometil-piridina (840 mg, 3.35 mmol) y cianuro de sodio (187.99 mg, 3.68 mmol) se agitó y sometió a reflujo por 1h en una mezcla de agua (10 mL)-etanol (2 mL). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó *in vacuo* para dar 83% del compuesto del título que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 197 (M+1), 199 (M+3).

Preparación 33: 1-[3-(Ciclopropoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído



1. 1-[3-(hidroximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de éster etílico del ácido 1-(3-formil-piridin-2-il)-3-metil- 1H-pirazol-4-carboxílico (1 g, 3.9 mmol) en metanol (25 mL), se agregó borohidrato de sodio (220.2 mg, 5.8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 hr. El solvente se eliminó y lo crudo se disolvió en acetato de etilo y lavó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de sodio, filtró y el solvente se evaporó bajo presión reducida para dar 1g de 1-[3-(hidroximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo. MS (m/z): 262 (M+1)

2. 3-metil-1-[3-(viniloximetil)-2-piridil]pirazol-4-carboxilato de etilo

Trifluoroacetato de Paladio(II) (5.1 mg, 15.3 µmoles) y 4,7-difenil-fenantrolina (5.1 mg, 15.3 µmoles) se

disolvieron en n-butil vinil éter (6.1 mL, 61.2 mmol) y éster etílico del ácido 1-(3-hidroximetil-piridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (800 mg, 3.1 mmol) y se agregaron unas gotas de trietilamina. El matraz se selló y agitó a 75°C por 24 horas. Después la mezcla se enfrió a 24°C y filtró a través de una almohadilla de celite. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía Isco de fase normal usando hexano y acetato de etilo como eluyentes (5-20% en acetato de etilo) para dar 605 mg de 3-metil-1-[3-(viniloximetil)-2-piridil]pirazol-4-carboxilato de etilo. MS (m/z): 288 (M+1)

3. 1-[3-(ciclopropoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo

Dietilzinc en hexano 1.0 M (365.7 µL, 3.5 mmol) se agregó bajo nitrógeno a diclorometano (0.9 mL). La solución se enfrió a 0°C y una solución de ácido trifluoroacético (268.4 µL, 3.5 mmol) en diclorometano (0.9 mL) se agregó muy lentamente. Después de 20 min se agregó una solución de diyodometano (286.1 µL, 3.5 mmol) en diclorometano (0.9 mL). Después de 20 min adicionales, se agregó una solución de éster etílico del ácido 3-metil-1-(3-viniloximetil-piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (510 mg, 1.8 mmol) en diclorometano (0.9 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó HCl 5% y la capa acuosa

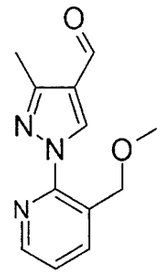
se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Lo crudo se purificó por cromatografía Isco de fase normal usando hexano y acetato de etilo como eluyentes (5-20% en acetato de etilo) para dar 310 mg de 1-[3-(ciclopropoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo. MS (m/z): 302 (M+1)

4. 1-[3-(Ciclopropoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

A una solución de éster etílico del ácido 1-(3-ciclopropoximetil-piridin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (410 mg, 1.03 mmol) en tetrahidrofurano (0.15 M) a 0°C bajo nitrógeno, se agregó hidruro de aluminio y litio 1.0 M en tetrahidrofurano (1.2 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h y se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El material crudo se disolvió en diclorometano (14 mL) y se agregó óxido de manganeso (IV) (1.2 g, 13.9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se filtró a través de una almohadilla de celite y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Lo crudo se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice (eluyente: acetato

de etilo y diclorometano). El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar 90 mg del producto del título. MS (m/z): 258 (M+1).

Preparación 34: 1-[3-(Metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído



1. 1-[3-(metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó esencialmente como se describe en la Preparación 12 usando 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 2-bromo-3-(metoximetil)piridina en un 83% de rendimiento. MS (m/z): 276 (M+1).

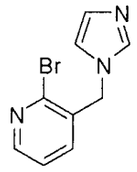
2. [1-[3-(Metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol

Este compuesto se preparó esencialmente como se describe en la Preparación 24 (etapa 2) usando 1-[3-(metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carboxilato de etilo en un 88% de rendimiento. MS (m/z): 234 (M+1).

3. 1-[3-(Metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

Una mezcla de [1-[3-(metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metanol (2.2 g, 9.4 mmol) y óxido de manganeso (IV) (19 g, 188.8 mmol) se agitó en diclorometano (20 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 1.8 g del compuesto del título que se usó sin purificación adicional. MS (m/z): 232 (M+1).

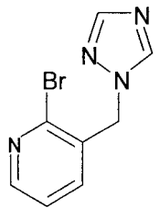
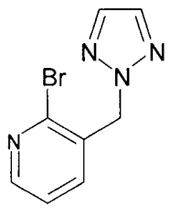
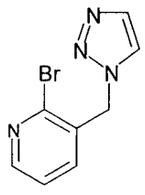
Preparación 35: 2-Bromo-3-(imidazol-1-ilmetil)piridina

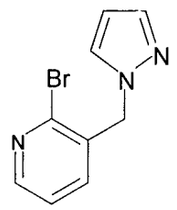
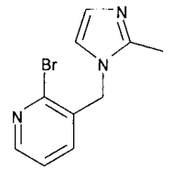


A una solución de metansulfonato de (2-bromo-3-piridil)metilo (2.5 g, 9.39 mmol) en etanol (46.97 mL) a temperatura ambiente, se agregaron carbonato de potasio (2.62 g) y 1H-imidazol (1.31 g) . La mezcla se agitó a 50°C. Una especie de emulsión espesa se formó y se agregó 10 mL de etanol y el tipo de emulsión se agitó a 50°C durante la noche. Se agregó agua hasta que todos los sólidos se disolvieron. Después, se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo y lavó con bicarbonato de sodio (solución acuosa saturada). La capa orgánica se

decantó, secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía Isco de fase normal usando como eluyente diclorometano y metanol (98/2 a 90/10) para proporcionar 1.42 g del compuesto del título. MS (m/z): 238, 240 (M+1, M+3).

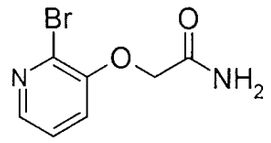
Los compuestos de la Preparación 36-40 se prepararon esencialmente como se describe en la Preparación 35 a partir de los heteroanillos nitrogenados correspondientes.

Prep. No.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: MS (m/z)
36	2-Bromo-3-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)piridina		39	239, 241 (M+1, M+3)
37	2-Bromo-3-(triazol-2-ilmetil)piridina		33[a]	239, 241 (M+1, M+3)
38	2-Bromo-3-(triazol-1-ilmetil)piridina		63[a]	239, 241 (M+1, M+3)

Prep. No.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: MS (m/z)
39	2-Bromo-3-(pirazol-1-ilmetil)piridina		41	238, 240 (M+1, M+3)
40	2-Bromo-3-[(2-metilimidazol-1-il)metil]piridina		61	252, 254 (M+1, M+3)

a) Ambos compuestos se obtuvieron en la mima reacción.

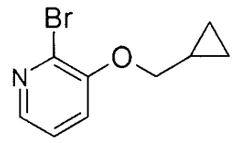
Preparación 41: 2-[(2-Bromo-3-piridil)oxi]acetamida



A una solución de 2-bromo-3-piridinol (1.5 g, 8.49 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) a 0°C se agregó 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (509.44 mg, 12.74 mmol) y la mezcla se agitó a tal temperatura por 30 min. Después se agregó acetamida, 2-cloro- (16.98 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se apagó con agua y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó secó sobre sulfato de magnesio y el

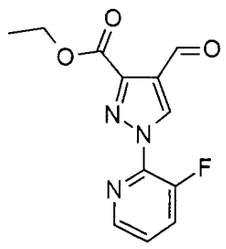
solvente se evaporó *in vacuo* para dar el compuesto del título en un 75% de rendimiento. El compuesto se usó sin alguna purificación adicional. MS (m/z): 231 (M+1), 233 (M+3).

Preparación 42: 2-Bromo-3-(ciclopropilmetoxi)piridina



A una solución de 2-bromo-3-piridinol (500 mg, 2.83 mmol;) en dimetilformamida (3 mL) se agregó a 0°C 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (169.81 mg, 4.25 mmol). La mezcla se agitó a tal temperatura por 15 min y se agregó bromometilciclopropano (329.66 µL, 3.40 mmol). Después la reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h y se apagó con agua y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, lavó con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó *in vacuo*. Lo crudo se pasó a través de un obturador corto de gel de sílice y el compuesto se eluyó con diclorometano para proporcionar 23% del compuesto del título. MS (m/z): 228 (M+1), 230 (M+3).

Preparación 43: 1-(3-fluoro-2-piridil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo



1. 4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

Un matraz de fondo redondo de 100 mL se cargó con clorhidrato de semicarbazida (2 g, 17.93 mmol), piruvato de etilo (11.8 mL) y etanoato de sodio (2.97 g). Después se agregó agua (9 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 90 minutos, después se filtró y los sólidos se lavaron con más agua. El sólido blanco se secó bajo vacío en un horno (40°C) durante la noche. Se obtuvo 2.66 g de 2-(carbamoilhidrazono)-propanoato de etilo puro.

Se agregó cloruro de fosforilo (3.28 mL) por goteo a dimetilformamida (7.13 mL) a 0°C. Se removió el baño enfriante para alcanzar la temperatura ambiente después, la mezcla se calentó a 40°C y el 2-(carbamoilhidrazono)propanoato de etilo previamente obtenido (2.66 g, 15.36 mmol) se agregó en varias porciones sobre 15-20 min (desprendimiento de gas durante la adición). Cuando la temperatura interna es 55°C, el baño de calentamiento se remueve de manera que temperatura interna se mantiene en el intervalo de 60-70°C. Después, la mezcla se calentó a 80°C.

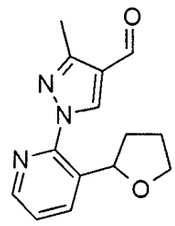
Casi no se observó más desprendimiento de gas una vez que la reacción se estabilizó a 80°C. La suspensión resultante se agitó a 80°C por 2 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla de hielo/agua (30 mL) y agitó para dar una suspensión. 50% de solución de hidróxido de sodio se agregó por goteo hasta que se alcanzó pH 10. La solución se agitó a 50°C por 5 min. La solución después se enfrió con un baño de agua/hielo y 35% de solución acuosa de ácido clorhídrico se agregó hasta pH 7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se decantó, secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trituró con hexano y algunas gotas de diclorometano para dar 1.6 g de 4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 169 (M+1).

2. 1-(3-fluoro-2-piridil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo

Una mezcla de 4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1.6 g, 9.52 mmol), 2,3-difluorpiridina (1.20 g) y carbonato de potasio (1.97 g) en dimetilformamida (8 mL) se calentó y agitó a 100°C por 1.5 h. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua, y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, decantó, secó sobre sulfato de magnesio y el solvente

se evaporó bajo presión reducida. Se purificó lo crudo por cromatografía Isco de fase normal usando acetato de etilo y hexano para dar 711 mg del compuesto del título. MS (m/z): 264 (M+1).

Preparación 44: 3-Metil-1-(3-(tetrahidrofuran-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído



1. 3-(2,5-Dihidrofuran-2-il)-2-fluoropiridina

A un tubo de prueba de tapa roscada que contiene acetato de potasio (440 mg, 4.5 mmol), se agregaron bromuro de tetrabutilamonio (1.4 g, 4.5 mmol) y tamices moleculares 4A en dimetilformamida seca (1.8 mL) bajo 2-fluoro-3-yodopiridina de nitrógeno (400 mg, 1.8 mmol), 2,3-dihidrofurano (1.4 mL, 18 mmol) y acetato de paladio (20 mg, 0.09 mmol). El tubo de reacción se selló rápidamente y agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con dietil éter y la mezcla se filtró sobre celite. Lo filtrado se lavó con agua, secó sobre sulfato de magnesio, filtró y el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por gel de sílice usando cromatografía Isco de fase normal eluyendo con hexano: acetona (gradiente

desde 5 hasta 30% en acetona) para dar 170 mg de 3-(2,5-dihidrofuran-2-il)-2-fluoropiridina. MS (m/z): 166 (M+1).

2. 2-Fluoro-3-(tetrahidrofuran-2-il)piridina

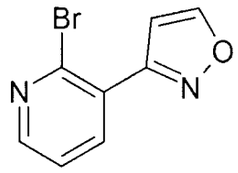
Un matraz de fondo redondo que contiene 3-(2,5-dihidrofuran-2-il)-2-fluoropiridina (170 mg, 1 mmol) y 10% de Pd/C en metanol (3.1 mL) se evacuó bajo vacío y llenó con hidrógeno con la ayuda de un balón. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y filtró sobre celite. El solvente se evaporó *in vacuo* para dar 148 mg de 2-fluoro-3-(tetrahidrofuran-2-il)piridina. MS (m/z): 168 (M+1).

3. 3-Metil-1-(3-(tetrahidrofuran-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído

A un tubo de prueba de tapa roscada que contiene 2-fluoro-3-(tetrahidrofuran-2-il)piridina (148 mg, 0.88 mmol) en dimetilformamida (2.2 mL) se agregaron 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (81 mg, 0.74 mmol) y carbonato de potasio (152 mg, 1.1 mmol). El tubo de reacción se selló rápidamente (precaución: acumulación de posible presión; se usó un protector de seguridad) y agitó en un baño de aceite precalentado a 110°C por 18 h con la ayuda de un agitador magnético. La mezcla se diluyó con agua y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de magnesio, filtró y el solvente se evaporó *in vacuo*. El

residuo resultante se purificó por gel de sílice usando cromatografía Isco de fase normal eluyendo con hexano: acetona (gradiente desde 5 hasta 20% en acetona) para dar 116 mg del compuesto del título. MS (m/z): 258 (M+1).

Preparación 45: 3-(2-Bromo-pirid-3-il)isoxazol



1. Oxima de 2-Bromopiridin-3-carbaldehído

A una solución de 2-bromopiridin-3-carbaldehído (2.04 g) en etanol (25 mL) se agregó clorhidrato de oxilamina (948 mg, 13.16 mmol) y etanoato de sodio (1.09 g, 13.16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se dividió entre diclorometano y agua. La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de sodio, filtró y el solvente se evaporó *in vacuo* para dar 2 g de oxima de 2-bromopiridin-3-carbaldehído. MS (m/z): 201/203 (M+1/M+3).

2. [3-(2-Bromo-3-piridil)isoxazol-5-il]-trimetil-silano

A una suspensión agitada de oxima de 2-bromopiridin-3-carbaldehído (400 mg, 1.99 mmol) en diclorometano (3.98 mL) a 0°C, se agregaron en porciones

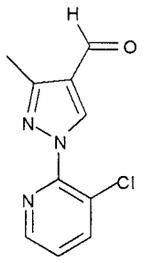
piridina (201.13 µl, 2.49 mmol) seguida por *N*-clorosuccinimida (337.19 mg, 2.49 mmol). Después, se agregaron trimetilsilil)acetileno (350.60 µl, 2.49 mmol) seguido por trietilamina (346.68 µL, 2.49 mmol). La mezcla se agitó desde 0°C a temperatura ambiente. Después de dos horas, se agregaron más piridina (321.81 µL, 3.98 mmol) y *N*-clorosuccinimida (539.51 mg, 3.98 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción después se apagó con solución saturada de cloruro de amonio. Las capas se separaron y los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron bajo presión reducida para dar [3-(2-bromo-3-piridil)isoxazol-5-il]-trimetil-silano en rendimiento cuantitativo. MS (m/z): 297/299 (M+1/M+3).

3. <u>3-(2-Bromo-3-piridil)isoxazol</u>

A una solución de [3-(2-bromo-3-piridil)isoxazol-5-il]-trimetil-silano (620 mg, 2.09 mmol) en metanol (18 mL), se agregó carbonato de potasio (29.12 mg, 208.59 µmoles) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 h. El solvente se removió en vacío. Lo crudo se dividió entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de amonio. Los orgánicos se lavaron con agua y secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron bajo presión reducida. Lo crudo se purificó por cromatografía Isco de fase normal

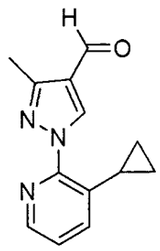
usando como eluyente hexano/acetato de etilo desde 66/33 hasta 50/50 para dar 140 mg del compuesto del título como un sólido blanco. MS (m/z): 225/227 (M+1/M+3). .

Preparación 46: 1-(3-Cloro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído



A una solución de 3-metil-pirazol-4-carbaldehído (0.5 g, 4.5 mmol) en dimetilformamida seca (15 mL) se agregó carbonato de potasio (2.5 g, 18 mmol,) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C por 30 min y después se agregó 1-fluoro-2-cloropiridina (0.77 g, 6 mmol,). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C por 16 h. Después de la terminación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, diluyó con agua y después extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (75:25, 65:35) para proporcionar 0.525 g (52%) del compuesto del título. MS (m/z): 222 (M+1).

Preparación 47: 1-(3-Ciclopropil-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído



1. Éster etílico del ácido 1-(3-Bromo-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico

A la solución de Éster etílico del ácido 3-metil-pirazol-4-carboxílico (2.0 g, 13 mmol) en dimetilformamida seca (30 mL) se agregó carbonato de potasio (7.2 g, 52 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40°C por 30 min y después se agregó 1-fluoro-2-bromopiridina (3.0 g, 17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C por 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, diluyó con agua y después extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, filtró y concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (85:15, 80:20) para proporcionar 3.2 g (79 %) de Éster etílico del ácido 1-(3-bromo-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico. MS (m/z): 312 (M+3), 310 (M+1).

2. Éster etílico del ácido 1-(3-Ciclopropil-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico

Una mezcla de Éster etílico del ácido 1-(3-bromo-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico (1.5 g, 5.5 mmol), fosfato de potasio (4.0 g, 19.2 mmol), ácido ciclopropilborónico (0.7 g, 8.2 mmol) y tolueno/agua (2:1, 15 mL) se desgasificó con nitrógeno y se agregaron tricilohexilfosfeno (0.153 g, 0.54 mmol) y acetato de paladio (0.061 g, 0.27 mmol). La mezcla se desgasificó nuevamente con nitrógeno y el recipiente de reacción se selló y calentó a 100 °C por 16 h. La mezcla de reacción se concentró, diluyó con agua y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (85:15) para proporcionar 1.6 g (93%) de Éster etílico del ácido 1-(3-ciclopropil-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico. MS (m/z): 272 (M+1).

3. [1-(3-Ciclopropil-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-il]-metanol

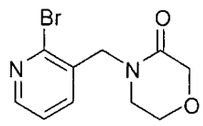
A una suspensión agitada de hidruro de aluminio y litio (0.44 g, 11.7 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 mL) se agregó una solución de Éster etílico del ácido 1-(3-bromo-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-carboxílico (1.6 g, 5:8 mmol)

en tetrahidrofurano seco (5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a -78 °C. Después de la adición completa la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente después de agitar durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con hidróxido de sodio 1N después filtró a través de celite. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró para proporcionar 1.1 g (84%) de [1-(3-ciclopropil-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-il]-metanol. MS (m/z): 230 (M+1).

4. 1-(3-Ciclopropil-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído

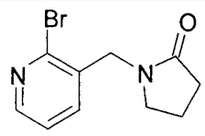
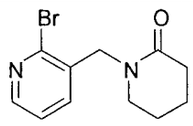
A una solución de [1-(3-ciclopropil-piridin-2-il)-3-metil-pirazol-4-il]-metanol (1.1 g, 5.0 mmol) en diclorometano seco (15 mL) se agregó clorocromato de piridinio (1.2 g, 5.5 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h y después filtró a través de celite. Lo filtrado se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (90:10, 80:20) para proporcionar 0.2 g (20%) del compuesto del título. MS (m/z): 228 (M+1).

Preparación 48: 4-[(2-Bromo-3-piridil)metil]morfolin-3-ona

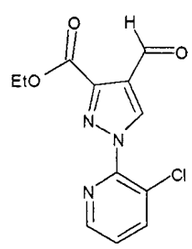


A una solución de 2-bromo-3-bromometil-piridina (0.68 g, 2.36 mmol) en dimetilformamida (10 mL) se agregaron hidruro de sodio (0.11 g, 60% de suspensión, 2.82 mmol), morfolin-3-ona (0.20 g, 1.97 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (catalítico) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Después de la terminación, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (25 mL) y agua (25 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron *in vacuo*. El material crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (55:45) para proporcionar 0.35 g (66%) del compuesto del título. MS (m/z): 271/273 (M+1, M+3).

Los compuestos de la Preparación 49-50 se prepararon esencialmente como se describe en la Preparación 48 a partir del reactivo lactama correspondiente.

Prep. No.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: MS (m/z)
49	1-[(2-Bromo-3-piridil)metil]- pirrolidin-2-ona		80	255/257 (M+1, M+3)
50	1-[(2-Bromo-3-piridil)metil]-piperidin-2-ona		59	269/271 (M+1/ M+3)

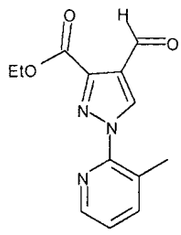
Preparación 51: 1-(3-Cloro-2-piridil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo



A una solución de 4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo (1.70 g, 10.1 mmol) y 3-cloro-2-fluoropiridina (1.99 g, 15.1 mmol) en dimetilformamida (20 mL) se agregó carbonato de potasio (2.80 g, 20.2 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C por 16 horas. Después de la terminación, la mezcla de reacción se dividió entre agua (25 mL) y acetato de etilo (25 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, concentraron *in vacuo* y purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de

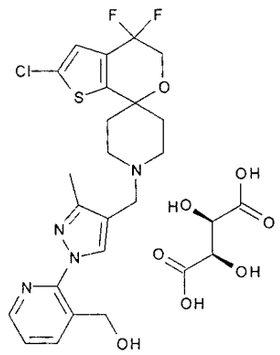
etilo (50:50) para proporcionar 1.5 g (54 %) del compuesto del título. MS (m/z): 280 (M+1).

Preparación 52: 1-(3-metil-2-piridil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 1-(3-cloro-2-piridil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo (1.0 g, 3.5 mmol), trimetilboroxina (0.44 g, 3.50 mmol) y carbonato de potasio (1.4 g, 10.1 mmol) en dioxano (18 mL) y agua (2 mL) se desgasificó con gas de nitrógeno por 10 min y después se agregó trifenilfosfina de paladio (0.40 g, 0.3 mmol) y agitó a 110 °C por 16 h. Después de la terminación, la mezcla de reacción se dividió entre diclorometano (50 mL) y agua (25 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron *in vacuo*. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (70:30) para proporcionar 0.12 g (13 %) del compuesto del título. MS (m/z): 260 (M+1).

Ejemplo 1: (*L*)-tartrato de [2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol

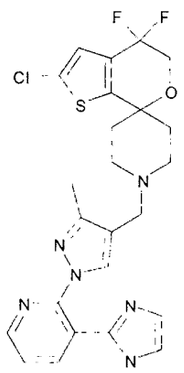


A una solución de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído (12.50 g, 26.10 mmol) en diclorometano (125 mL) a 0°C se agregó borohidruro de sodio (0.395 g, 10.44 mmol) y metanol (37.50 mL). El baño de hielo se removió y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Se agregó agua (50 mL) y la mezcla se concentró a la mitad del volumen resultando en un precipitado sólido pegajoso blanco. Se agregó diclorometano (100 mL) y la mezcla bifásica se separó. La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), secó sobre sulfato de sodio y concentró a la mitad del volumen (alrededor de 100 mL). Se agregó metil *terc*-butil éter (100 mL) y la solución se concentró para proporcionar un precipitado. El sólido se filtró y secó bajo vacío para dar 12 g de [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-

piridil]metanol. MS (m/z): 481 (M+1).

La base libre del compuesto del título (0.48 g, 1 mmol) se disolvió en 3 mL de metanol y se agregó una solución de ácido (*L*)-tartárico (0.15g, 1 mmol) en metanol. La mezcla se agitó por diez minutos. El solvente se evaporó y el residuo se secó *in vacuo* durante la noche para dar (*L*)-tartrato de [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol en un rendimiento cuantitativo. MS (m/z): 481 (M+1).

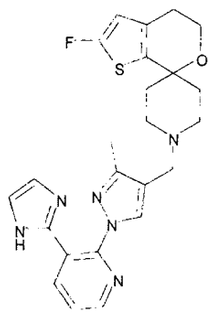
Ejemplo 2: 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[3-(4H-imidazol-2-il)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



Una solución de 40% de glioxal en agua (4.69 mL, 40.71 mmol) y amoníaco 2N en metanol (54.29 mL, 108.57 mmol) se agregaron a una suspensión de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-

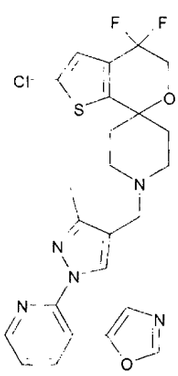
metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído (6.50 g, 13.57 mmol) en metanol (10 mL). La mezcla de reacción se agitó por cinco minutos a 0°C y después a 40°C por 1 hr. Se agregó diclorometano (10 mL) a la suspensión disolviendo casi todo el material. La mezcla se agitó por 4 hr. resultando en una solución ligeramente marrón. La solución se agitó por 8 hr. a 40°C. Se agregaron 40% de Glioxal en agua (2.34 mL, 20.36 mmol) y amoníaco 2N en metanol (27.14 mL, 54.29 mmol) y la mezcla se agitó a 40°C por 15 hr. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 100 mL y vertió sobre hielo/agua (400 mL) y se formó un precipitado sólido beige. El sólido se filtró, lavó con agua y secó bajo vacío (7 g). El sólido se combinó con otro material crudo preparado esencialmente por el mismo método (10 g). El sólido combinado se disolvió en diclorometano y filtró a través de una almohadilla de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (96/4). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y concentraron para proporcionar un sólido ligeramente amarillo (11g). El sólido se extrajo con 10% de hexano/diclorometano bajo reflujo y lo filtrado se concentró. El sólido además se purificó vía cromatografía de gel de sílice eluyendo con mezclas de hidróxido de amonio 2N en metanol/diclorometano, para proporcionar 6.5 g del compuesto del título. MS (m/z): 518 (M+1).

Ejemplo 3: 2-Fluoro-1'-[[1-[3-(1H-imidazol-2-il)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



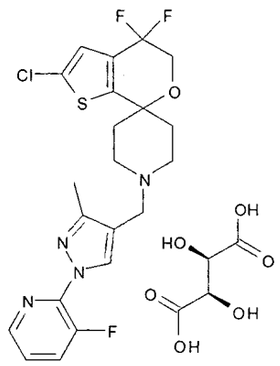
Este compuesto se preparó esencialmente como se describe en el Ejemplo 2 usando 2-[4-[(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído. El residuo se purificó por cromatografía Isco de fase normal para proporcionar 32% del compuesto del título: espectro de masas (m/z): 465 (M+1).

Ejemplo 4: 5-(2-(4-((2'-Cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)oxazol



A un tubo de prueba de tapa roscada que contiene 2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)nicotinaldehído (0.120 g, 0.25 mmol) en metanol (2.5 mL) se agregaron carbonato de potasio (0.104 g, 0.75 mmol) e isocianuro de *p*-toluensulfonilmetilo (0.054 g, 0.28 mmol) bajo nitrógeno. El tubo de reacción se selló rápidamente (precaución: acumulación de posible presión; se usó un protector de seguridad) y se agitó en un baño de aceite precalentado a 65°C por 3 hr. con la ayuda de un agitador magnético. La mezcla se diluyó con metanol y purificó usando un cartucho SCX de 2 g. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por cromatografía Isco de fase normal eluyendo con hexano/etanol (5-30%) para dar 0.093 g del compuesto del título. MS (m/z): 518 (M+1)

Ejemplo 5: (*L*)-Tartrato de 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]

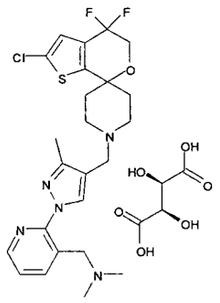
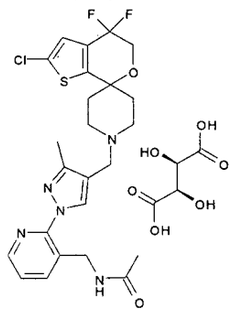
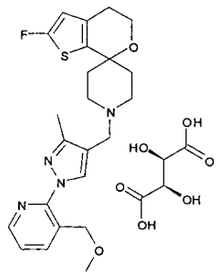
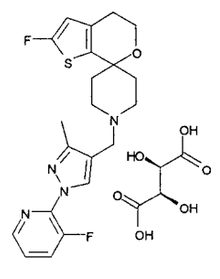


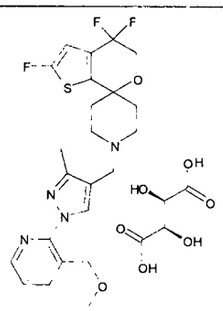
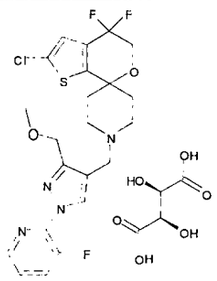
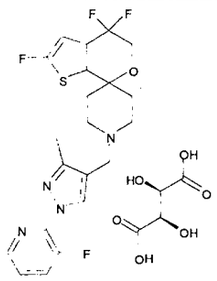
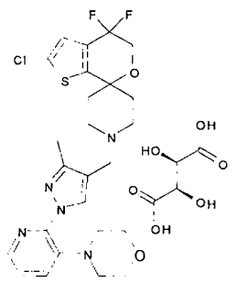
A una solución de 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (19.99 g, 64.33 mmol) en 1,2-dicloroetano (120 mL) se agregó 1-(3-fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído (12 g, 58.48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15 min. Después, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio en polvo (18.59 g, 87.72 mmol) (temperatura interna 25-35°) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 hr. Se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio en mezcla de hielo (200 mL) en porciones con agitación. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con *terc*-butil metil éter (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y 50% salmuera (50 mL), secaron sobre sulfato de sodio y concentraron para proporcionar un aceite espeso el cual se purificó vía cromatografía de gel de sílice usando mezclas de diclorometano/metanol como eluyente para dar 18 g de un aceite espeso el cual se trituró con hexano y 10% de *terc*-butil metil éter/hexano para proporcionar 16.5 g de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]. MS (m/z): 469 (M+1).

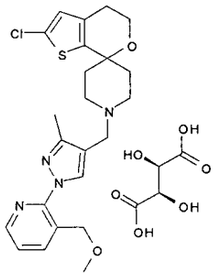
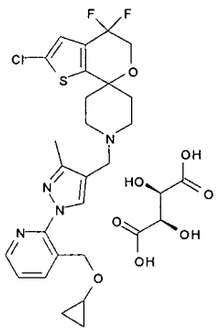
La sal de tartrato se preparó esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. MS (m/z): 469 (M+1).

Los compuestos de Ejemplo 6 - 15 se prepararon esencialmente como se describe en el Ejemplo 5 usando el

aldehído correspondiente.

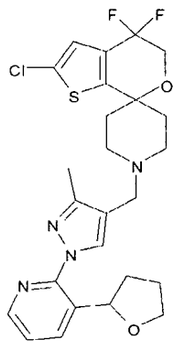
Ej.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento %	Datos físicos: MS(m/z)
6	(*L*)-Tartrato de 1-[2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]-*N*,*N*-dimetil-metanamina		39	508 (M+1)
7	(*L*)-Tartrato de *N*-[[2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metil]acetamida		23	523 (M+1)
8	(*L*)-Tartrato de 2-Fluoro-1'-[[1-[3-(metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		46[a]	443 (M+1)
9	(*L*)-Tartrato de 2-Fluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		38[a]	417 (M+1)

Ej.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento %	Datos físicos: MS(m/z)
10	(*L*)-Tartrato de 2,4,4-Trifluoro-1'-[[1-[3-(metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		72	479 (M+1)
11	(L)-Tartrato de 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2- piridil)-3-(metoximetil)pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		64	499 (M+1)
12	(*L*)-Tartrato de 2,4,4-Trifluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		51	453 (M+1)
13	(*L*)-Tartrato de 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-(3-morfolino-2-piridil)pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		60	536 (M+1)

Ej.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento %	Datos físicos: MS(m/z)
14	(*L*)-Tartrato de 2-Cloro-1'-[[1-[3-(metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		76	459 (M+1)
15	(*L*)-Tartrato de 2-Cloro-1'-[[1-[3-(ciclopropoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		69	521 (M+1)

[a] Las reacciones se llevaron a cabo usando tetrahidrofurano como solvente.

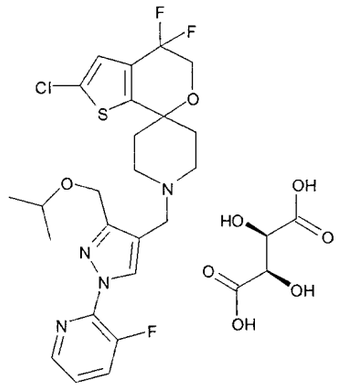
Ejemplo 16: 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-(3-tetrahidrofuran-2-il-2-piridil)pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



A un tubo de prueba de tapa roscada que contiene una mezcla de 3-metil-1-(3-(tetrahidrofuran-2-il)piridin-2-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído (192 mg, 0.75 mmol), 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tieno[2,3-c]pirano (209 mg, 0.75 mmol) y ácido acético (43 µL, 0.75 mmol) en 1,2-dicloroetano (2.6 mL), se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (238 mg, 1.1 mmol). El tubo de reacción se selló y se agitó a temperatura ambiente por 18 hr. con la ayuda de un agitador magnético. La mezcla se diluyó con metanol y purificó usando un cartucho SCX de 10 g y el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo resultante se purificó además por cromatografía Isco de fase normal eluyendo con hexano:acetona (gradiente desde 5 hasta 30% en acetona) para dar 113 mg del compuesto del título como una mezcla racémica. MS (m/z): 521 (M+1).

La resolución enantiomérica se llevó a cabo bajo condiciones de SCF (cromatografía de fluido supercrítico) usando Chiralpak AD-H® (Chiral Technologies, Inc., West Chester, Pensilvania, USA) como fase estacionaria y dióxido de carbono/metanol/dimetil etilamina (0.2%) como fase móvil. El primer eluyente es el enantiómero deseado.

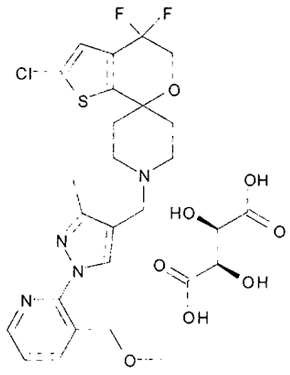
Ejemplo 17: (L)-Tartrato de 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



A una solución de 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (170 mg, 0.61 mmol) en diclorometano (2.4 mL), se agregó 1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-carbaldehído (192 mg). La mezcla se agitó 10 min a temperatura ambiente. Después, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (268.3 mg), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se apagó lentamente con bicarbonato de sodio (solución saturada). La fase orgánica después se extrajo con más diclorometano, decantó, secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar 67.9 mg de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-fluoro-2-piridil)-3-(isopropoximetil)pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]. MS (m/z): 527 (M+1).

La sal de tartrato se preparó esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. MS (m/z): 527 (M+1).

Ejemplo 18: (*L*)-Tartrato de 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[3-(metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



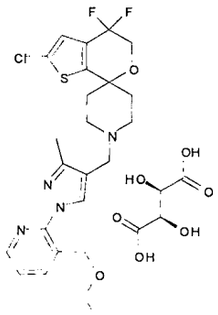
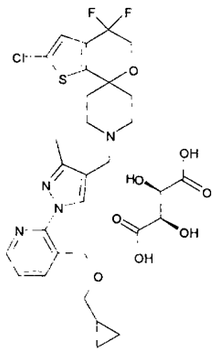
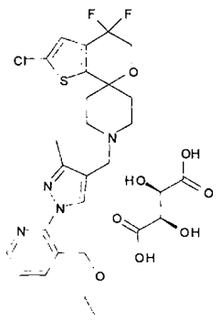
A un tubo de prueba de tapa roscada se agregó yoduro de cobre (I) (1.15 g, 6.02 mmol), 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (15 g, 40.12 mmol), carbonato de potasio (11.76 g, 84.26 mmol), 15 mL de tolueno (previamente burbujeado con nitrógeno por 20 minutos) y una barra agitadora. La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno por 10 min adicionales y después se agregaron 2-bromo-3-metoximetil-piridina (10.54 g, 52.16 mmol), y *trans*-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (1.90 mL, 12.04 mmol). El tubo de reacción se selló rápidamente (precaución: acumulación de posible presión; se usó un protector de

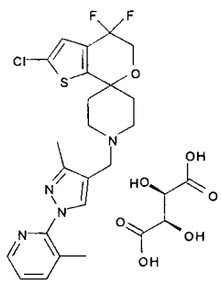
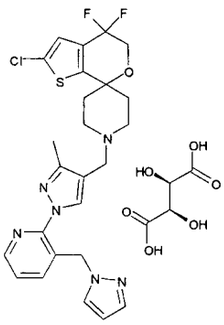
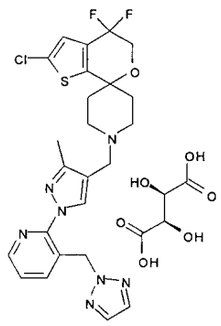
seguridad), se agitó a temperatura ambiente por 5 min y sumergió en un baño de aceite precalentado a 115°C por 24 h. La muestra se enfrió descendentemente a temperatura ambiente, diluyó con acetato de etilo y filtró a través de celite. El solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por cromatografía Isco de fase normal usando hexano/ acetato de etilo (30-70%). Se recolectaron las fracciones deseadas y se evaporaron. Algunas fracciones impuras (<2g) se repurificaron por cromatografía Isco de fase normal usando hexano/acetato de etilo (20-60% en acetato de etilo) como eluyente. Todas las fracciones que contienen el compuesto final se combinaron y se evaporaron a sequedad *in vacuo*. El residuo se disolvió en diclorometano y lavó con 10% de solución acuosa de hidróxido de amonio para remover los residuos de cobre. El solvente orgánico se evaporó y el compuesto se secó durante la noche para proporcionar 13 g de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[3-(metoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]. MS (m/z): 495 (M+1).

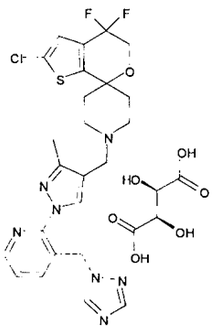
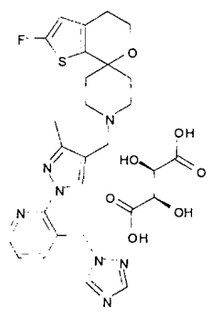
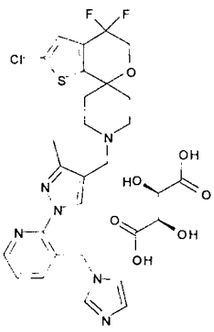
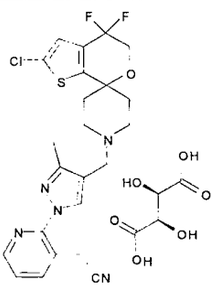
La sal de tartrato se preparó esencialmente como se describe en el Ejemplo 1. MS (m/z): 495 (M+1).

Los compuestos del Ejemplo 19 - 35 se prepararon esencialmente como se describe en el Ejemplo 18 a partir de la 2-bromo-piridina 3-sustituida correspondiente (ejemplos

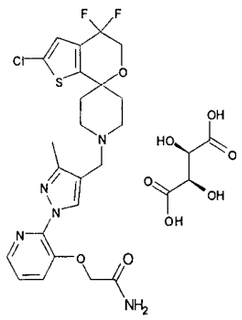
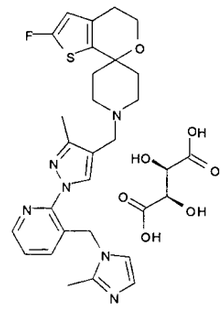
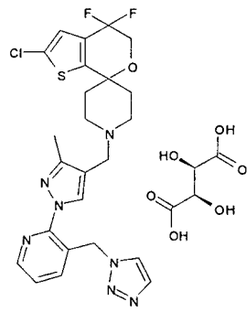
19-32 y 34-35) o la 2-yodo-3-piridina sustituida (ejemplo 33).

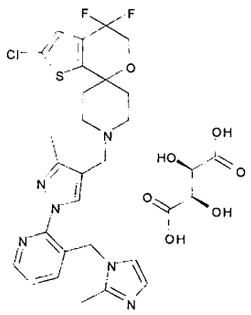
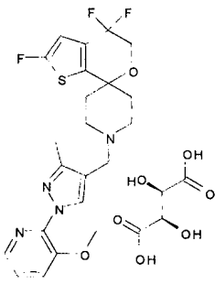
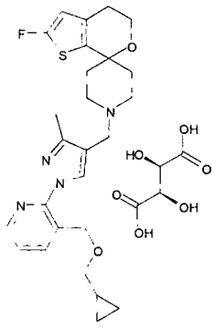
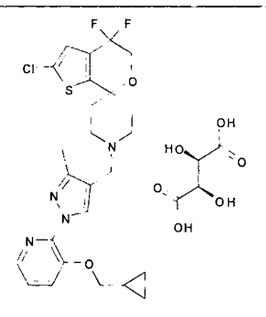
Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: MS (m/z)
19	(*L*)-Tartrato de 2-Cloro-1'-[[1-[3-(etoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		50	509 (M+1)
20	(*L*)-Tartrato de 2-Cloro-1'-[[1-[3-(ciclopropilmetoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		65	535 (M+1)
21	(*L*)-Tartrato de 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[3-(isopropoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		59	523 (M+1)

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: MS (m/z)
22	(*L*)-Tartrato de 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-(3-metil-2-piridil)pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		53	465 (M+1)
23	(*L*)-Tartrato de 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(pirazol-1-ilmetil)-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		30	531 (M+1)
24	(*L*)-Tartrato de 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(triazol-2-ilmetil)-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		44	532 (M+1)

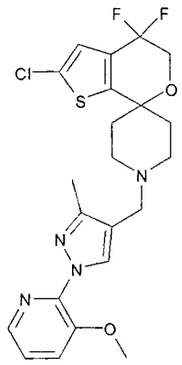
Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: MS (m/z)
25	(*L*)-Tartrato de 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		62	532 (M+1)
26	(*L*)-Tartrato de 2-Fluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		70	480 (M+1)
27	(*L*)-Tartrato de 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-[3-(imidazol-1-ilmetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		37	531 (M+1)
28	(*L*)-Tartrato de 2-[2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]acetonitrilo		51	490 (M+1)

116

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: MS (m/z)
29	(*L*)-Tartrato de 2-[[2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]oxi]acetamida		13	524 (M+1)
30	(L)-Tartrato de 2-Fluoro-1'-[[3-metil-1-[3-[(2-metilimidazol-1-il)metil]-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		57	493 (M+1)
31	(L)-Tartrato de 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(triazol-1-ilmetil)-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		64	532 (M+1)

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: MS (m/z)
32	(L)-Tartrato de 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-[3-[(2-metilimidazol-1-il)metil]-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		62	545 (M+1)
33	(*L*)-Tartrato de 2,4,4-Trifluoro-1'-[[1-(3-metoxi-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		59	465 (M+1)
34	(*L*)-Tartrato de 1'-[[1-[3-(Ciclopropilmetoximetil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]-2-fluoro-espiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		48	483 (M+1)
35	(*L*)-Tartrato de 2-Cloro-1'-[[1-[3-(ciclopropilmetoxi)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]		76	521 (M+1)

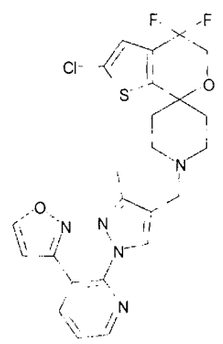
Ejemplo 36: 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-metoxi-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



A un tubo de prueba con tapa roscada se agregaron yoduro de cobre(I) (23.74 mg, 0.125 mmol), 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin] (233,00 mg, 0.623 mmol), carbonato de potasio (182.71 mg, 1.31 mmol), tolueno (2 mL) (previamente burbujeado con nitrógeno por 20 min) y una barra agitadora. La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno por 20 minutos y después se agregaron 2-yodo-3-metoxipiridina (302.01 mg, 1.25 mmol) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (39.31 µL, 0.25 mmol). El tubo de reacción se selló rápidamente (precaución: usar un escudo de seguridad por posible la acumulación de presión) y se sumergió en un baño de aceite precalentado a 110°C por 24 horas con la ayuda de un agitador magnético. Después, la mezcla se vertió en Columna SCX (25g) y se eluyó con metanol y después solución de amoníaco 2N en metanol. La fracción básica se concentró y

el residuo resultante se purificó por HPLC básico para proporcionar 162 mg del compuesto del título. MS (m/z): 481 (M+1).

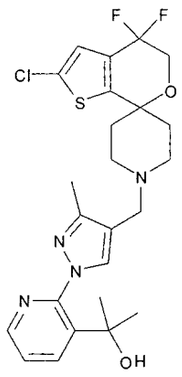
Ejemplo 37: 2-Cloro-4,4-difluoro-1'-[[1-(3-isoxazol-3-il-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



Este compuesto esencialmente se preparó como se describió en el Ejemplo 36 usando 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin] y 3-(2-bromo-pirid-3-il)isoxazol como material de partida. El residuo se purificó por cromatografía Isco de fase normal (se usó acetato de etilo como eluyente) para proporcionar 45% del compuesto del título: espectro de masa (m/z): 518 (M+1)

MB

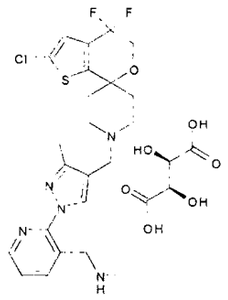
Ejemplo 38: 2-(2-(4-((2'-Cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)propan-2-ol



A un tubo de prueba con tapa roscada que contiene 2-(2-bromo-3-piridil)propan-2-ol (520 mg, 2.41 mmol) en dimetilformamida seca (3.2 mL), se agregaron bajo nitrógeno 4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol (600 mg, 1.6 mmol), óxido de cobre(I) (23 mg, 160 µmoles), (R,R)-(-)-N,N'-dimetil-1,2-ciclohexandiamina (68 mg, 480 µmoles) y carbonato de cesio (1040 mg, 3.2 mmol). El tubo de reacción se selló rápidamente (precaución: usar el escudo de seguridad con la posible acumulación de presión) y se selló en un baño de aceite precalentado a 110°C por 16 h con la ayuda de un agitador magnético. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo resultante se purificó por gel de sílice

usando cromatografía Isco de fase normal eluyendo con hexano:etanol (gradiente de 2 hasta 15% en etanol) para proporcionar 310 mg del compuesto del título. MS (m/z): 509 (M+1)

Ejemplo 39: (*L*)-Tartrato de 1-[2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]-*N*-metil-metanamina

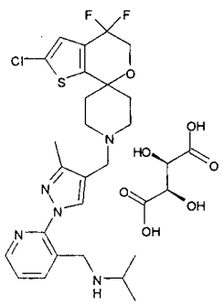
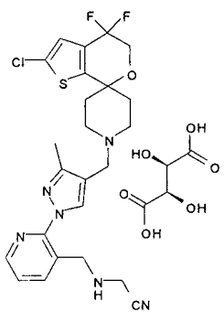
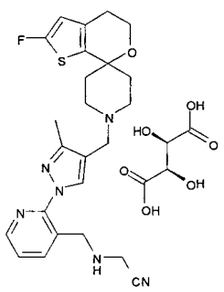
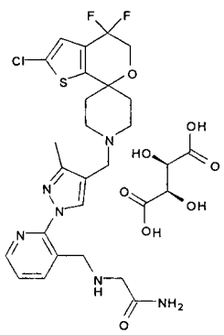


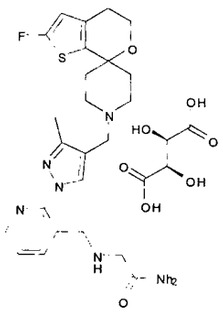
La base libre del compuesto del título se preparó esencialmente como se describió en la Preparación 7 usando 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído y metilamina en un 51% de rendimiento. MS (m/z): 494 (M+1).

La sal de tartrato esencialmente se preparó como se describió en el Ejemplo 1. MS (m/z): 551 (M+1).

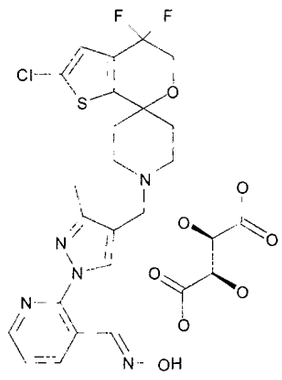
Los compuestos del Ejemplo 40-44 se prepararon esencialmente como se describió en el Ejemplo 39 a partir del aldehído y amina correspondiente. (Ejemplo 43 se preparó usando 1,2-dicloroetano como el solvente)

119

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: MS (m/z)
40	(*L*)-Tartrato de *N*-[[2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metil]propan-2-amina		34	522 (M+1)
41	(*L*)-Tartrato de 2-[[2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metilamino]acetonitrilo		70	519 (M+1)
42	(*L*)-Tartrato de 2-[[2-[4-[(2-Fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metilamino]acetonitrilo		27	453 (M+1)
43	(*L*)-Tartrato de 2-[[2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metilamino]acetamida		53	485 (M+1)

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: MS (m/z)
44	(*L*)-Tartrato de 1-[[2-[4-[(2-Fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metilamino]propan-2-ona		38	537 (M+1)

Ejemplo 45: (*L*)-Tartrato de oxima de 2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído



0.

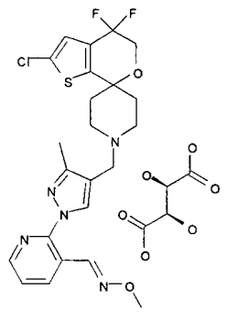
A una solución de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído (0.210 g, 0.438 mmol) en etanol (3 mL), se agregaron clorhidrato de hidroxilamina (0.038 g, 0.526 mmol) y etanoato de sodio (0.044 g, 0.526 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo por 1h.

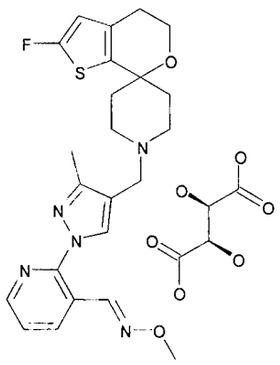
120

El solvente se evaporó y el residuo se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se evaporó *in vacuo*. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa básica para proporcionar 0.110g de oxima de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído. MS (m/z): 494 (M+1).

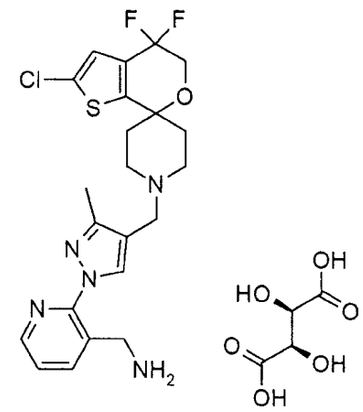
La sal de tartrato esencialmente se preparó como se describió en el Ejemplo 1. MS (m/z): 494 (M+1).

Los compuestos del Ejemplo 46-47 se prepararon esencialmente como se describió en el Ejemplo 45 a partir del aldehído e hidroxilamina correspondiente.

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: MS (m/z)
46	*(L)*-Tartrato de 1-[2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]-*N*-metoxi-metanimina		73	508 (M+1)

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: MS (m/z)
47	*(L)*-Tartrato de 1-[2-[4-[(2-Fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]-*N*-metoxi-metanimina		64	456 (M+1)

Ejemplo 48: (*L*)-Tartrato de [2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanamina



1. 2-[[2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metil]isoindolin-1,3-diona

Se agregó diisopropil azodicarboxilato (0.105 mL,

0.54 mmol) a una solución de [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol (0.173 g, 0.36 mmol), ftalamida (0.079 mg, 0.54 mmol) y trifenilfosfina (0.142 g, 0.54 mmol) en tolueno (3 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió y el residuo se purificó, primero usando un cartucho SCX 2 g y después por evaporación de amoníaco 2N en fracción de metanol por cromatografía Isco de fase normal eluyendo con hexano/etanol (3%-30%) para proporcionar 0.201 g de 2-[[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metil]isoindolin-1,3-diona. MS (m/z): 610 (M+1).

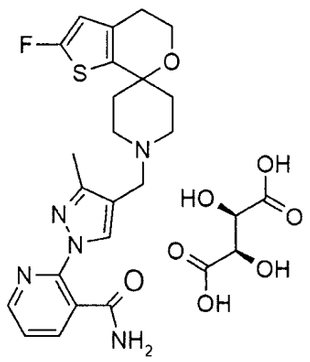
2. (*L*)-Tartrato de [2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanamina

A un matraz que contiene 2-[[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metil]isoindolin-1,3-diona (0.201 g, 0.33 mmol) y 24 µl de agua en etanol (2.5 mL) se agregó monohidrato de hidrazina (0.04 g, 0.79 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 2.5 hr. y después se diluyó con metanol y se purificó usando un cartucho SCX 2 g. Después por evaporación de amoníaco 2N en

fracción de metanol, el producto resultante se purificó por cromatografía Isco de fase normal eluyendo con etanol y una solución de hidróxido de amonio al 15% (7N en metanol) en etanol (gradiente de 25-90% del eluyente básico) proporcionando 129 mg del compuesto del título. MS (m/z): 480 (M+1).

La sal de tartrato esencialmente se preparó como se describió en el Ejemplo 1. MS (m/z): 480 (M+1).

Ejemplo 49: (*L*)-Tartrato de 2-[4-[(2-Fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



1. 2-[4-[(2-Fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbonitrilo:

Este compuesto esencialmente se preparó como se describió en la Preparación 7 usando 2-fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] y 2-(4-formil-3-

122

metil-pirazol-1-il)piridin-3-carbonitrilo. El residuo se purificó por SCX para proporcionar 2-[4-[(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbonitrilo en un 32% de rendimiento. MS (m/z): 424 (M+1).

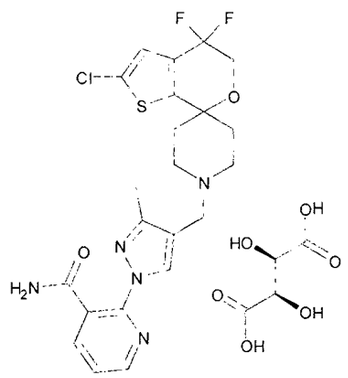
2. (*L*)-Tartrato de 2-[4-[(2-Fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida

A una solución de 2-[4-[(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbonitrilo (0.71 mmol, 0.30 g) en dimetilsulfóxido (7.5 mL), se agregó carbonato de potasio (0.049 g, 0.35 mmol) y la mezcla se enfrió a 0-5°C antes de agregar 33% de solución de peróxido de hidrógeno en agua (0.39 mL, 3.78 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Después, se agregó cuidadosamente agua y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se decantó, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Lo crudo se purificó por cromatografía Isco de fase normal usando como eluyente mezclas de diclorometano/metanol para proporcionar 0.252 g que se purificaron adicionalmente por HPLC de fase inversa para proporcionar 0.198 g de 2-[4-[(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-

il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida. MS (m/z): 442 (M+1).

La sal de tartrato esencialmente se preparó como se describió en el Ejemplo 1. MS (m/z): 442 (M+1).

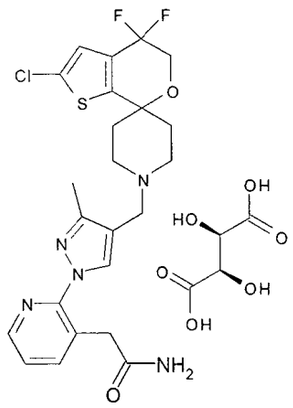
Ejemplo 50: (*L*)-Tartrato de 2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carboxamida



El compuesto del título se preparó esencialmente como se describió en el Ejemplo 49 usando 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] y 2-(4-formil-3-metil-pirazol-1-il)piridin-3-carbonitrilo como material de partida en un 15% de rendimiento total (22% de rendimiento en la primera etapa y 66% de rendimiento en la segunda etapa). MS (m/z): 494 (M+1).

123

Ejemplo 51: (*L*)-Tartrato de 2-[2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]acetamida

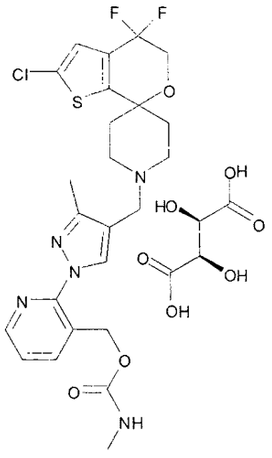


A una solución de 2-[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]acetonitrilo (170 mg, 346.96 µmoles) en sulfóxido de dimetilo (4 mL) se agregó carbonato de potasio (23.98 mg, 173.48 µmoles) y la mezcla se enfrió a 0-5°C. Se agregó 33% de solución de peróxido de hidrógeno en agua (189.54 µL, 1.84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 16 hr. y después se agregaron más 33% de solución de peróxido de hidrógeno en agua (189.54 µL, 1.84 mmol) y carbonato de potasio (23.98 mg, 173.48 µmoles). Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó *in vacuo*. El compuesto se purificó por cromatografía Isco de fase normal usando diclorometano y amoníaco 2N en metanol como eluyentes

(1.5 hasta 6% en amoníaco 2N en metanol) para proporcionar 19% de base libre del compuesto del título. MS (m/z): 508 (M+1).

La sal de tartrato se preparó esencialmente como se describió en el Ejemplo 1. MS (m/z): 508 (M+1).

Ejemplo 52: (*L*)-Tartrato de *N*-metilcarbamato de [2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metilo

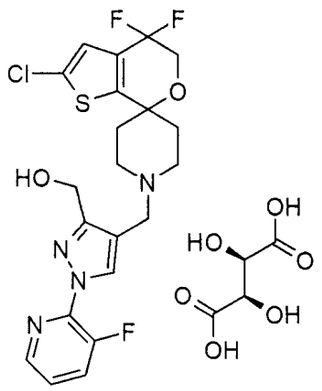


Se agregó metilisocianato (5.80 µL, 0.096 mmol) a una solución de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol (0.042 g, 0.087 mmol) en diclorometano (1 mL) a temperatura ambiente. Después de 1 h no se observó evolución de reacción por LC/MS, se agregaron trietilamina (12.17 µL, 87.32 µmoles) y metilisocianato (5.8

µL, 0.096 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. Se agregaron más trietilamina (12.17 µL, 87.32 µmoles) y metilisocianato (5.8 µL, 0.096 mmol) y después de 24 h el solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía Isco de fase normal con diclorometano/hidróxido de amonio 2N en metanol (0 hasta 5% en hidróxido de amonio 2N en metanol) como eluyente para proporcionar 0.041 g de *N*-metilcarbamato de [2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metilo. MS (m/z): 538 (M+1).

La sal de tartrato esencialmente se preparó como se describió en el Ejemplo 1. MS (m/z): 538 (M+1).

Ejemplo 53: (L)-Tartrato de [4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-il]metanol



1. 4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de 1-(3-fluoro-2-piridil)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo (342.5 mg) en 1,2-dicloroetano (6.7 mL), se agregó 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidina] (280 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó por 10 min. Después, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (442 mg) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó bicarbonato de sodio (solución acuosa saturada) y la fase orgánica se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó *in vacuo*. Lo crudo se purificó por cromatografía Isco de fase normal usando como eluyente acetato de etilo y hexano para proporcionar 450 mg de 4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-carboxilato de etilo. MS (m/z): 527 (M+1).

2. (L)-Tartrato de [4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-il]metanol

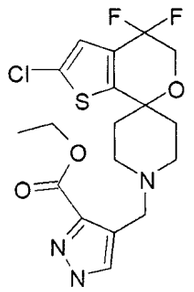
A una solución de 4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-carboxilato de etilo (250 mg, 0.47 mmol) en tetrahidrofurano (2.37 mL) bajo atmósfera de

nitrógeno y se enfrió a 0°C, se agregó lentamente hidruro de aluminio y litio 1M en tetrahidrofurano (569.3 µL). La mezcla se agitó a la misma temperatura por 30 minutos. Después, se agregó 22 µL de agua y el baño enfriante se removió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 min, antes de agregar 22µL de solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% y 65 µL de agua. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. Lo crudo se purificó por cromatografía Isco de fase normal usando como eluyente diclorometano y metanol para proporcionar 141 mg del compuesto del título como base libre. MS (m/z): 485 (M+1).

La sal de tartrato esencialmente se preparó como se describió en el Ejemplo 1. MS (m/z): 485 (M+1).

Método alterno para preparar la base libre del Ejemplo 53:

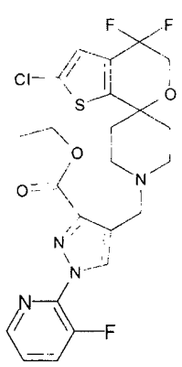
1. 4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo



A una suspensión de 2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidina (18.3 g, 65.42 mmol) en

tetrahidrofurano (0.2 L) se agregó 4-formil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (10 g , 59.47 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 min. Después, se agregó triacetoxiborohidruro de sodio en polvo (16.39 g, 77.31 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio fría (200 mL). Las fases se separaron. La fase acuosa se basificó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar 22.5 g del compuesto del título. MS (m/z): 432 (M+1).

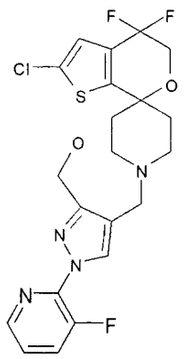
2. 4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-carboxilato de etilo



A una solución de 4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1H-

pirazol-3-carboxilato de etilo (22.5 g, 52.10 mmoles) en dimetilformamida (225.00 mL) se agregó carbonato de potasio (10.80 g, 78.14 mmoles) y 2,3-difluoropiridina (7.19 g, 62.52 mmoles) y la suspensión resultante se agitó a 60°C 15h. Después, la mezcla de reacción se vertió sobre Hielo/salmuera (30 mL) y se agregó CH_2Cl_2 (50 mL) a la suspensión resultante. La solución se lavó con H_2O (2x50 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un crudo el cual se purificó vía filtración SiO_2 eluyendo con mezclas de 2-propanol/CH_2Cl_2 para proporcionar 18 g del compuesto del título. MS (m/z): 527 (M+1).

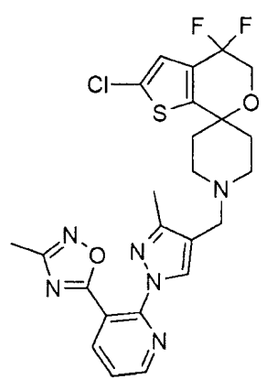
3. [4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-il]metanol



A una solución de 4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-carboxilato de etilo (2.6 g, 4.93 mmoles) en tetrahidrofurano (26.00 mL) bajo atmósfera N_2 y se

enfrió a -10C, se agregó lentamente por goteo Hidruro de diisobutilaluminio 1M en tolueno (23.68 mL, 23.68 mmoles). Después, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura por 15 min y después, el baño frío se removió y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después, se agregó H_2O (100 mL) por goteo a -10°C. La suspensión resultante se extrajo con EtOAc (2x30 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 y concentraron para proporcionar un aceite marrón ligero que se disolvió en metil t-butil éter (10 mL) y cristales blancos cristalizados. La suspensión formada se agitó y se agregó por goteo hexano (10 mL) mientras se agitó. Lo sólido se filtró para proporcionar 2 g del compuesto del título. MS (m/z): 485 (M+1).

Ejemplo 54: 2-(4-((2'-Cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piridina



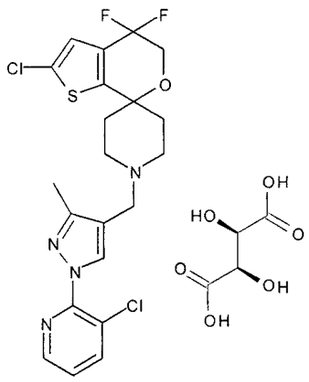
1. Éster metílico del ácido 2-(4-((2'-Cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-nicotínico

A un tubo de prueba con tapa roscada se agregaron óxido de cobre(I) (11 mg, 0.08 mmol), 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin] (300 mg, 0.8 mmol), carbonato de cesio (523 mg, 1.6 mmol), dimetilformamida seca (1.6 mL) y una barra agitadora. La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno por 20 minutos y después se agregaron 2-yodopiridin-3-carboxilato de metilo (511 mg, 1.9 mmol) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (0.24 mmol; 34 mg). El tubo de reacción se selló rápidamente (precaución: usar el escudo de seguridad con la posible acumulación de presión) y se sumergió en un baño de aceite precalentado a 110°C por 16 horas con la ayuda de un agitador magnético. Después, la mezcla se vertió en Columna SCX (10 g) y se eluyó con metanol y después solución de amoníaco 2N en metanol. La fracción básica se concentró y el residuo resultante se purificó por gel de sílice usando cromatografía Isco de fase normal eluyendo con hexano:etanol (gradiente de 2 hasta 15% en etanol) para proporcionar 307 mg de éster metílico del ácido 2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-nicotínico. MS (m/z): 309 (M+1).

2. 2-(4-((2'-Cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-3-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piridina

A una solución de acetamida oxima (154 mg, 2.1 mmol) en 7 mL tetrahidrofurano, se agregaron bajo argón 139 mg de tamices moleculares 4A molidos e hidruro de sodio (2.1 mmol; 84 mg como el 60% en aceite mineral). La mezcla se dejó agitar por 30 min a 50°C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se agregó éster metílico del ácido 2-(4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-nicotínico (309 mg, 0.6 mmol) y después la mezcla se calentó a 50°C durante 40 min. Se apagó después del enfriamiento con agua y se extrajo con diclorometano. Después del secado de la fase orgánica con sulfato de magnesio y evaporación del solvente, el residuo se diluyó en metanol y se purificó usando un cartucho SCX 5g. El residuo resultante se purificó adicionalmente por HPLC-MS de fase inversa semipreparativa usando una columna XBridge (5um, 19x100mm) y un gradiente entre 60 y 80% de B en A en 5 min a flujo de 25 mL/min (condiciones básicas A: bicarbonato de amonio 20mM pH9 y B: acetonitrilo) para proporcionar 71 mg del compuesto del título. MS (m/z): 533 (M+1).

Ejemplo 55: (*L*)-Tartrato de 2-Cloro-1'-[[1-(3-cloro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]

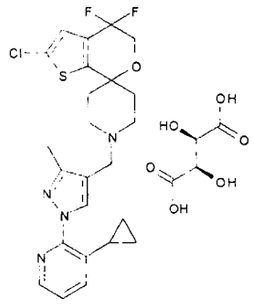


A una solución de 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran] (0.2 g, 0.71 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) se agregaron 1-(3-cloro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído (0.19 g, 0.86 mmol) y unas pocas gotas de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó Triacetoxiborohidruro de sodio (0.315 g, 1.43 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 14 horas. Después de la terminación, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró *in vacuo*. La mezcla cruda se purificó por HPLC para proporcionar 0.195 g (56%) de 2-cloro-1'-[[1-(3-cloro-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]. MS (m/z): 485

(M+1).

La sal de tartrato esencialmente se preparó como se describió en el Ejemplo 1. MS (m/z): 485 (M+1).

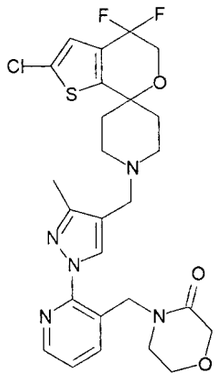
Ejemplo 56: (*L*)-Tartrato de 2-Cloro-1'-[[1-(3-ciclopropil-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-il]metil]-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]



El compuesto del título se preparó esencialmente como se describió en el Ejemplo 55 usando 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran] y 1-(3-ciclopropil-2-piridil)-3-metil-pirazol-4-carbaldehído como material de partida en un 41% de rendimiento. MS (m/z): 491 (M+1).

129

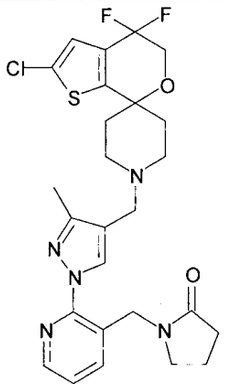
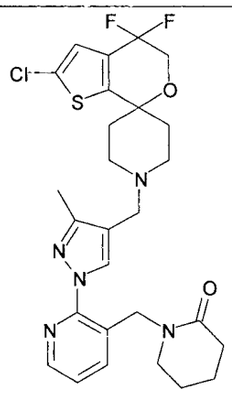
Ejemplo 57: 4-[[2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metil]morfolin-3-ona



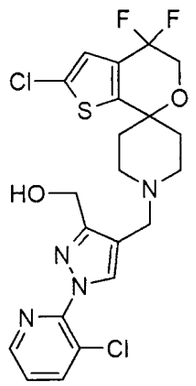
Se desgasificó una mezcla de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin] (0.20 g, 0.53 mmol), 4-[(2-bromo-3-piridil)metil]morfolin-3-ona (0.21 g, 0.77 mmol), yoduro de cobre(I) (0.015 g, 0.078 mmol) y carbonato de cesio (0.36 g, 1.10 mmol) en dimetilformamida (5 mL) por burbujeo con argón durante 15 minutos. Se agregó (1*R*,2*R*)-*N*,*N*´-dimetilciclohexan-1,2-diamina (0.02 g, 0.14 mmol) mientras se desgasificó por 15 minutos y después la mezcla se calentó a 130°C por 16 horas. Después de la terminación, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El residuo se lavó con acetato de etilo (2 x 25 mL) y lo filtrado se lavó con agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se

concentraron *in vacuo*. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (96:4) para proporcionar 0.09 g (30%) del compuesto del título. MS (m/z): 564 (M+1).

Los compuestos del Ejemplo 58-59 se prepararon esencialmente como se describió en el Ejemplo 57 de los intermediarios descritos en la preparación 49 y 50 respectivamente.

Ej. No.	Nombre químico	Estructura	Rendimiento (%)	Datos físicos: MS (m/z)
58	1-[[2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metil]pirrolidin-2-ona		15	548 (M+1)
59	1-[[2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metil]piperidin-2-ona		15	562 (M+1)

Ejemplo 60: [4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-cloro-2-piridil)pirazol-3-il]metanol



1. 4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil)-1-(3-cloro-2-piridil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

A una solución de clorhidrato de 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran] (0.35 g, 1.1 mmol) y 1-(3-cloropiridin-2-il)-4-formil-pirazol-3-carboxilato de etilo (0.3 g, 1.0 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL) se agregó *N*-metil morfolina (0.33 g, 3.2 mmol) y tamices moleculares (0.10 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.58 g, 2.7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Después de la terminación, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se dividió entre diclorometano (15 mL) y agua (15 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL) y los

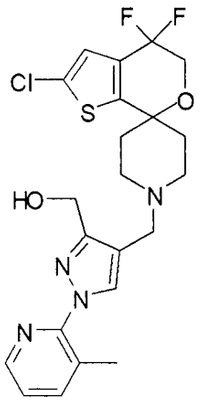
extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (98:2) para proporcionar 0.4 g (67 %) de etilo 4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil)-1-(3-cloro-2-piridil)-1H-pirazol-3-carboxilato. MS (m/z): 543 (M+1).

2. [4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-cloro-2-piridil)pirazol-3-il]metanol

A una solución de 4-((2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil)-1-(3-cloro-2-piridil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (0.4 g, 0.73 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y etanol (5 mL) se agregó borohidruro de litio (1.80 mL, solución 2.0M en tetrahidrofurano, 3.68 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente por 16 h. Después de la terminación, la mezcla de reacción se apagó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (97:3) para proporcionar 0.14 g (39 %)

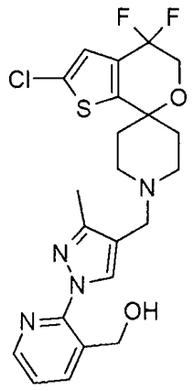
del compuesto del título. MS (m/z): 500 (M+1).

Ejemplo 61: [4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-metil-2-piridil)pirazol-3-il]metanol



El compuesto del título se preparó esencialmente como se describió en el Ejemplo 60 usando 2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidroespiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran] clorhidrato y 1-(3-metilpiridin-2-il)-4-formil-pirazol-3-carboxilato como material de partida en un 14% de rendimiento. MS (m/z): 481 (M+1).

Ejemplo 62: [2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol



1. 2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído

Una mezcla de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin] (168.4 g, 451 mmol), CuI (12.9 g, 67.7 mmol) y carbonato de potasio (131 g, 947 mmol) en tolueno anhidro (340 mL) se desgasificó a temperatura ambiente por 30 min. Se agregaron secuencialmente 2-bromo-piridin-3-carbaxaldehído (125 g, 677 mmol) y *trans*-N,N'-dimetilciclohexan-1,2-diamina (21.3 mL, 135.4 mmol). Los contenidos se desgasificaron 30 min antes del calentamiento a 105 °C, mientras se agitaron por 18 hr. El análisis LC/MS de la mezcla de reacción reveló el consumo total de 2-cloro-4,4-difluoro-1'-[(3-metil-1H-pirazol-4-il)metil]espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]. La

132

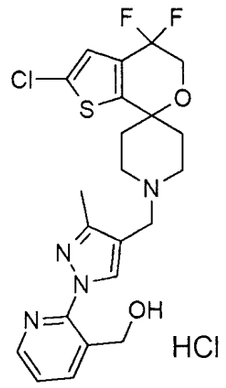
mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (1.5 L), se agitó y se filtró a través de una almohadilla de celite. El licor madre se lavó secuencialmente con 10% de hidróxido de amonio (5 x 100mL), agua (3 x 100mL), y salmuera. Después se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice usando 50% acetato de etilo en hexano que contiene 1% de trietilamina para proporcionar 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído como un sólido (156 g, 72% de rendimiento). MS (m/z): 479 (M+1).

2. [2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol

A una solución de 2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]piridin-3-carbaldehído (180 g, 377 mmol) en diclorometano anhidro (1.5 L) a 0°C secuencialmente se agregó borohidruro de sodio (7.2 g, 188.5 mmol) y metanol anhidro (0.5 L) y los contenidos se les permitió llegar a temperatura ambiente mientras se agitaron por 30 min. El análisis LC/MS de la mezcla de reacción reveló la terminación. Los volátiles se removieron bajo presión

reducida y el residuo obtenido se dividió entre diclorometano (2 L) y agua (300 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica secuencialmente se lavó con solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (300 mL), agua (3 x 300mL), salmuera, se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice usando 50-55% acetato de etilo en hexano que contiene 1% de trietilamina para proporcionar [2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol como un sólido (167 g, 92% de rendimiento). MS (m/z): 481 (M+1).

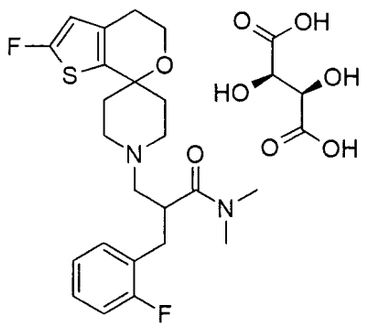
Ejemplo 63 Sal clorhídrica de [2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol



Se calentó [2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol (157.4 g, 328 mmol) en

acetato de etilo (1.5 L) a 80 °C hasta que se obtuvo una solución clara. A la solución caliente que contiene base libre lentamente se agregó HCl 5-6N en isopropanol (65.6 mL, 328 mmol) y los contenidos se agitaron vigorosamente se permitió a la mezcla alcanzar temperatura ambiente durante 2 horas. Se observó precipitación a mitad del trayecto a través de la adición de HCl. Lo sólido blanco resultante se filtró, se lavó con éster de dietilo (3 x 1 L), se secó bajo vacío a 50°C por 3 días para proporcionar sal clorhídrica de [2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol como un sólido blancuzco (165 g, 97% de rendimiento). MS (m/z): 481 (M+1).

Compuesto indicador de ocupación de receptor: (*L*)-Tartrato de 2-[(2-Fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)-*N*,*N*-dimetil-propanamida



1. 3-(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)propanoato de *terc-butilo*

Se disolvió 2-fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,2-c]piran-7,4'-piperidina] (2.7 g, 11.9 mmol) en metanol (60 mL). Después, se agregó trietilamina (2.65 mL) y *acrilato de terc-butilo* (3.55 mL, 23.76 mmol) y la mezcla se calentó a 65°C por 5 h. Lo caliente se removió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y lo crudo se purificó por cromatografía Isco de fase normal usando acetato de etilo/hexano 1/1 como eluyente para proporcionar 4.2 g del compuesto deseado como aceite incoloro. MS (m/z): 356 (M+1).

2. 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)propanoato de *terc-butilo*

A una solución agitada de 3-(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il) propanoato de *terc-butilo* (4.9 g, 13.78 mmol) en tetrahidrofurano (41 mL) bajo N_2 y se enfrió a -78°C, se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida litio 1M (41,35 mL, 41.45 mmol). La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura por 3 horas. Después, se agregó 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1.33 mL, 11.03 mmol), y la solución resultante se agitó a la misma temperatura por 30 min. A la

mezcla resultante, se agregó bromuro de 2-fluorobencilo (2.33 mL, 19.3 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 mL) y la agitación continuó. La temperatura se dejó llegar de -78°C a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción cruda se apagó con solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se decantó, se secó sobre sulfato de magnesio, el solvente se evaporó y lo crudo obtenido se purificó por cromatografía Isco de fase normal usando acetato de etilo/hexano de 5/95 hasta 20/80 para proporcionar 5.06 g del compuesto del título obtenido como aceite incoloro. MS (m/z): 464 (M+1).

3. Sal trifluoroacético del ácido 2-[(2-Fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)propanoico

Una mezcla de 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)propanoato de *terc-butilo* (5.06 g, 10.91 mmol) y ácido trifluoroacético (26.20 mL, 218 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó a sequedad y lo crudo se usó sin purificación adicional.

4. 2-[(2-Fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)-*N*,*N*-dimetil-propanamida

Se agregaron subsecuentemente sal trifluoroacético del ácido 2-[(2-Fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)propanoico (5.68 g, 10.89 mmol) se disolvió en diclorometano (218 mL), después trietilamina (12.14 mL, 87.13 mmol), clorhidrato de dimetilamina (1.80 g, 21.78 mmol), Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4.18 g, 21.78 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3.34 g, 21.78 mmól) a la solución a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. La mezcla de reacción se trató con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y el solvente se evaporó bajo presión reducida. Lo crudo se purificó por cromatografía Isco de fase normal usando diclorometano/amonio 2N en metanol de 100/0 hasta 90/10 como eluyente para proporcionar 4.0 g (84.5%) del compuesto del título. MS (m/z): 435 (M+1).

5. (*L*)-Tartrato de 2-[(2-Fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)-*N*,*N*-dimetil-propanamida

Se llevó a cabo resolución enantiómerica de 2-[(2-

fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)-*N,N*-dimetil-propanamida racémica (2.3 g, 5.29 mmol) con una columna Chiralpak AD® (Chiral Technologies, Inc., West Chester, Pensilvania, USA) usando hexano/0.2% dimetil etil amina en etanol 9/1. El compuesto deseado se obtuvo en 36% de rendimiento como el primer enantiómero eluido.

La sal de tartrato esencialmente se preparó como se describió en el Ejemplo 1. MS (m/z): 435 (M+1).

Difracción en Polvo de Rayos X

El patrón XRD del sólido cristalino se obtuvo en un difractrómetro en polvo de rayos X Bruker D4 Endeavor, equipado con una fuente λ CuKα = 1.54060 Å) y un detector Vantec, que opera a 35 kV y 50 mA. La muestra se escanea entre 4 y 40°C en 2θ, con un tamaño de etapa de 0.0087°C en 2θ y una velocidad de escaneo de 0.5 segundos/etapa, y con 0.6 mm de divergencia, 5.28 anti-dispersión fijo y 9.5 mm de aberturas detectoras. El polvo seco se envasa en un soporte de muestra de cuarzo y se obtiene una superficie lisa usando un porta objetos de vidrio. Los patrones de difracción en forma de cristal se recolectaron a temperatura ambiente y humedad relativa. El entorno se removió antes conseguir el máximo. Es bien conocido en la técnica de cristalografía que, para cualquier forma de cristal proporcionada, las

intensidades relativas de los picos de difracción pueden variar debido a la orientación preferida resultando de factores tales como morfología de cristal y hábito. En donde los efectos de la orientación preferidas está presentes, las intensidades del máximo son alteradas, pero las posiciones del máximo característico del polimorfo no se han modificado. Véase, por ejemplo, The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, páginas 1843-1844, 1995. Además, es bien conocido en la técnica de cristalografía que para cualquier forma de cristal proporcionada de las posiciones de máximo angular pueden variar ligeramente. Por ejemplo, las posiciones del máximo pueden cambiar debido a una variación en la temperatura o humedad en el cual se analiza una muestra, del desplazamiento de muestra o la presencia o ausencia de un estándar interno. En el presente caso, una variabilidad de posición del máximo de ± 0.1° en 2θ puede tomar en cuenta estas posiciones potenciales son obstáculizar la identificación inequívoca de la forma de cristal indicada. La combinación de una forma de cristal se puede hacer en base de cualquier combinación única de máximos distinguibles (en unidades de ° 2θ), típicamente los máximos más prominentes.

De esta forma, una muestra cristalina preparada de la base libre de (2-{4-[(2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-3-il)metanol se

caracteriza por un patrón XRD usando radiación CuKα que tiene máximos de difracción (valores 2 teta) como se describe en la Tabla 1 posterior. La forma de cristal única se puede confirmar con una subserie de máximos distintos a partir de este patrón de difracción completo. De esta forma, en una modalidad de la presente invención se proporciona una forma cristalina de (2-{4-[(2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-3-il)metanol caracterizada por un patrón XRD usando radiación CuKα que tiene máximos de difracción a 11.1 en combinación con uno o más de los máximos seleccionados del grupo que consiste de 5.5, 13.5, 17.8 y 22.3 ± 0.1° en 2θ. En otra modalidad, la presente invención proporciona una forma cristalina de clorhidrato de (2-{4-[(2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-3-il)metanol caracterizado por un patrón XRD usando radiación CuKα que tiene máximos de difracción a 5.5, 11.1, 13.5, 17.8 y 22.3 ± 0.1° en 2θ.

Máximo	ángulo (°2 teta)	% de Intensidad
1	5.5	53.2
2	11.1	100
3	12.3	9.9
4	13.5	12
5	15.4	5.1
6	16.6	4.8
7	17.0	5.5
8	17.8	12.1
9	19.3	4.2
10	19.5	5.5
11	19.7	5.6
12	21.0	11.1
13	22.3	25.8
14	23.3	10.3
15	23.9	5.7
16	26.5	7.2
17	27.0	7.1

Tabla 1: Máximos de difracción en polvo de rayos X de la base libre de (2-{4-[(2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-3-il)metanol

De manera similar, una muestra preparada de la sal HCl de (2-{4-[(2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-3-il)metanol es caracterizada por un patrón XRD usando radiación CuKα que tiene máximos de

difracción (valores 2 teta) como se describe en la Tabla 2 posterior. La forma de cristal única se puede confirmar con una subserie de máximos distintos a partir de este patrón de difracción completa. De esta forma, en una modalidad de la presente invención se proporciona una forma cristalina de clorhidrato (2-{4-[(2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-3-il)metanol caracterizado por un patrón XRD usando radiación CuKα que tiene máximos de difracción a 16.2 en combinación con uno o más de los máximos seleccionados del grupo que consiste de 10.8, 12.1 y 21.1 ± 0.1° en 2θ. En otra modalidad, la presente invención proporciona una forma cristalina de clorhidrato (2-{4-[(2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-3-il)metanol caracterizado por un patrón XRD usando una radiación CuKα que tiene máximos de difracción a 10.8, 12.1, 16.2 y 21.2° ± en 0.1° en 2θ.

Máximo	Ángulo (°2 teta)	% de Intensidad
1	10.8	70.5
2	12.1	41.4
3	16.2	80.1
4	18.7	60.8
5	19.5	38.6
6	20.6	49.5
7	21.1	64.9
8	22.3	33.1
9	23.0	89.6
10	23.5	100
11	24.0	43.8

Tabla 2: Máximos de difracción el polvo de rayos X de la sal HCl de (2-{4-[(2'-cloro-4',4'-difluoro-4',5'-dihidro-1H-espiro[piperidin-4,7'-tien[2,3-c]piran]-1-il)metil]-3-metil-1H-pirazol-1-il}piridin-3-il)metanol

Los datos de la literatura (Przydzial and Heisler, 2008, supra; Reinscheid 2006, supra) y los datos generados en estudios animales no cínicos soportan una papel para antagonistas de nociceptina en tratamiento de depresión, obesidad y trastornos alimenticios, y migraña. Específicamente se ha encontrado que los antagonistas del receptor nociceptina son efectivos en modelos de roedores depresión tanto solo como en combinación con antidepresivos de inhibidor de recuperación tricíclicos o selectivos serotonérgicos (SSRI), en modelos de roedor para inhibir

hiperfagia, inhibir recuperación de peso después de pérdida de peso previo, y en modelos para migraña. Sin embargo, estudios conducidos en ratones agénicos del receptor nociceptina han demostrado que la acción de antagonistas de nociceptina en la prueba natación forzada (medida de la actividad antidepresiva) y en la alimentación que induce ayuno (actividad anti-obesidad) es dependiente del genotipo, que soporta un mecanismo específico de acción antagonista nociceptina en estos modelos animales. Como los trastornos previamente descritos representan condiciones clínicas co-mórbido comunes, un antagonista del receptor nociceptina puede ser particularmente efectivo en estas poblaciones de paciente específico, tales pacientes con mayor trastorno depresivo, trastorno de atracón, sobrepeso, obesidad y obesidad con trastornos de humor clínico co-mórbido.

Para demostrar además las características de los presentes compuestos, compuestos representativos se corren en los siguientes ensayos in vitro e in vivo:

Enlace del Receptor *in vitro*

Los ensayos de enlace de radioligando son comúnmente usados para determinar la afinidad (K_i) o potencia de un compuesto para enlazarse a un receptor particular o proteína objetivo. Un ensayo de enlace del receptor [3H]-OFQ/nociceptina a base de filtración se desarrolla en base de

formatos de ensayo previos (Ardati A, Henningsen RA, Higelin, J, Reinscheid RK, Civelli O. Mosma FJ Jr. Mol Pharmacol. 1997 Mayo; 51(5):816-24) con modificaciones menores. Los ensayos de enlace [3H]-OFQ/nociceptina se llevan a cabo en placas de 96 cavidades de cavidad profunda. Se lleva a cabo estudios de competencia [^{3}H]OFQ (concentración final del ensayo 0.2 nM) con 5-10 µg de proteína de membrana (aislada de células de ovario de hámster Chino (células CHO) que expresan receptores ORL1 humanos clonados) a un volumen final de ensayo de 0.5 ml de amortiguador que contiene 20 mM HEPES, pH 7.4, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 100 mM NaCl, 0.1% de albúmina de suero de bovino. Las muestras se incuban por 60 minutos a temperatura ambiente, la cual se encontró ser óptima ensayos de competencia. Los ensayos se terminaron por filtración a través de filtros de fibra de vidrio (Wallac filtermat A) [pretratados con 0.3% de polietilenimina (Sigma) por 1 hora] en un cosechador celular Tometc, y los filtros se lavaron tres veces con 5 mL de 50 mM Tris·HCl enfriado en hielo, pH 7.4. Las esteras de filtro son entonces secadas y sumergidas en escintilante Meltilex A y la radioactividad contada en un contador de escintilación Wallac Microbeta. El enlace específico se determinó por desplazamiento con nociceptina no etiquetada 100 nM. Las curvas se trazaron como el porcentaje de enlace específico y los valores IC_{50} se determinaron usando una curva de respuesta de dosis sigmoidal con inclinación

variable. Los valores K_i se calculan a partir del IC_{50} por la ecuación de Cheng and Prusoff (Cheng, Y.C., and Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108 (1973)) en donde $K_i = IC_{50} \times (1+D \times K_d^{-1})^{-1}$.

De manera similar, K_i para los receptores opioides mu, kappa y delta, serotonina, dopamina, adrenérgico, muscarínico e histamina, así como también el enlace al transportador de norepinefrina, canal de sodio, canal de cloruro y canal de calcio, pueden ser determinados usando membranas que expresan el receptor/transportador/canales deseados y las moléculas competidoras de radioligando correspondiente apropiadas.

Los compuestos ejemplificados son probados esencialmente como se describe anteriormente y se encuentran por tener alta afinidad para el receptor ORL-1. Los K_i para el receptor ORL-1 para los compuestos ejemplificados se encuentran por ser de menos de 2 nM, mientras que el K_i para otros receptores/transportadores/canales probados se encuentran por ser significantemente mayores. Los compuestos de los Ejemplos 62, 23, y 53 son probados esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que tienen afinidades como se muestra en la Tabla 3 abajo.

Tabla 3. Datos de selectividad

K_i (nM)	Ejemplo 62	Ejemplo 23	Ejemplo 53
ORL-1	0.18	0.79	0.45
Opioide Mu	>451	>451	>451
Opioide Kappa	>430	>430	>430
Opioide Delta	>479	>479	>479
5-HT_{1A}	>3180	ND	>3180
5-HT_{1B}	>3580	ND	>3580
5-HT_{1C}	ND	ND	ND
5-HT_{1D}	>8550	ND	>8550
5-HT_{1E}	>5370	ND	>5370
5-HT_{1F}	>8520	ND	>8520
5-HT_{2A}	>5000	ND	>5000
5-HT_{2B}	693	ND	220
5-HT_{2C}	>5650	ND	>5650
5-HT_4	>4120	ND	>4120
5-HT_5	>9090	ND	>9090
5-HT_6	ND	ND	>5830
5-HT_7	>3980	ND	>3980
D_1 Dopamina	>5000	ND	>5000
D_2 Dopamina	>5000	ND	>5000
Adenosina A3	>5000	ND	>5000
Alfa Adrenérgico$_1$	>5000	ND	>5000
Alfa Adrenérgico$_2$	>5000	ND	>5000
Beta Adrenérgico$_1$	>5000	ND	>5000
Beta Adrenérgico$_2$	>5000	ND	>5000
Histamina H1	>5000	ND	>5000
Muscarínico M2	>500	ND	>5000

K_i (nM)	Ejemplo 62	Ejemplo 23	Ejemplo 53
Muscarínico M3	>5000	ND	>5000
Transportador de norepinefrina	>500	ND	>500
Canal de Na^+	235	ND	>500
Canal de Cl^-	>500	ND	>500
Canal de Ca+2 (sitio de DHP)	>5000	ND	>5000
Canal de Ca+2 (sitio de diltiazem)	>500	ND	>500
Canal de Ca+2 (sitio de verapamil)	>500	ND	>5000

ND = no determinado

Por lo tanto, las dosis fisiológicamente relevantes de los compuestos de la invención no se espera que interactúen sustancialmente con estos sitios *in vivo*, y de esté modo, se espera eviten efectos indeseados asociados con tal actividad.

Bloqueo Funcional *in vitro* de Activación de la Proteína-G Mediada por el Agonista-Enlace de-GTPγ-[35S].

La estimulación mediada por el agonista de los receptores acoplados a la proteína G, resulta en la activación de los complejos de heterotrímeros de la proteína Gαβγ asociada con la membrana, y representa la primera etapa

en la transducción de señales extracelulares para modificación de las trayectorias intracelulares. La primera etapa en la activación de la activación mediada por el receptor del heterotrímero de proteínas Gαβγ, es el intercambio de guanosina difosfato (GDP) unido a la subunidad Gα por guanosina trifosfato (GTP). El enlace de GTP a la subunidad Gα causa disociación de las subunidades de heterotrímero, Gβ y Gγ, resultando en la modulación de varias cascadas de señalización intracelular. La medición de la activación de la proteína G mediada por el receptor, puede ser medida usando el análogo radioetiquetado no hidrolizable de GTP, GTP-γ-[35S]. Utilizando esta metodología, la afinidad del antagonista (Kb) se mide en membranas que expresan los receptores nociceptina/ORL1 humanos clonados usando un ensayo de enlace de GTP-γ-[35S] de conformidad con los protocolos previamente descritos con modificaciones menores (DeLapp et al., *J Pharmacol Exp Ther.* 1999 May;289(2):946-55; Ozaki et al., *Eur J Pharmacol.* 2000 Aug 18;402(1-2):45-53). Los ensayos se conducen en un volumen de 200 µl con la siguiente composición amortiguadora: 100 mM NaCl, 20 mM HEPES, 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EDTA, 0.1% BSA, 3 µM GDP, 0.5 nM [^{35}S]GTPγS. La suspensión de membrana del receptor ORL1 se agrega a una concentración de 20 µg de proteína por cavidad y la estimulación del receptor se logra usando 300 nM de

nociceptina/OFQ. Perlillas de SPA revestidas con aglutinina de germen de trigo (Amersham, Arlington Hts., IL) se agregan a 1 mg por cavidad para determinar el [^{35}S]GTPγS unido a la membrana. Las placas son selladas e incubadas por 2 hrs. a temperatura ambiente. Las placas son entonces colocadas a 4°C durante la noche para permitir que las perlillas de SPA sedimentes y después se cuentan en una Wallac Microbeta. Se determina el enlace específico de [^{35}S]GTPγS como la diferencia en CPM observada en la ausencia y presencia de 10 μM de GTPγS no etiquetado. Los datos son trazados como porcentajes del enlace específico de [^{35}S]GTPγS. Las curvas son trazadas como el porcentaje de enlace específico y los valores IC_{50} se determinan usando una curva de respuesta de dosis sigmoidal con inclinación variable. La afinidad antagonista (K_b) se estima de conformidad con DeLapp et al., 1999, usando una modificación de la ecuación de Cheng y Prusoff (1973) en donde $K_b = IC_{50} \times (1+D \times EC50^{-1})^{-1}$.

Los compuestos Ejemplificados son probados esencialmente como se describe anteriormente y se encontraron por ser antagonistas potentes del receptor ORL-1. Los K_b para el receptor ORL-1 de los compuestos ejemplificados se encuentran por ser menos de 6 nM. Los compuestos de los Ejemplos 1, 23, y 53 son probados esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que tienen K_b para el receptor ORL-1 de 0.20, 1.52, y 0.62 nM, respectivamente.

Ocupación del Receptor *in vivo*

La ocupación del receptor (RO) usando LC/MS/MS ha sido establecida como una forma para medir el acoplamiento objetivo central de antagonista ORL-1 putativo *in vivo*. La ocupación del receptor (RO) de Nociceptina/ORL1 se midió en el hipotálamo, una estructura la cual contiene una alta densidad de sitios de enlace de nociceptina/ORL1 que están dentro de la barrera hematoencefálica, usando un nuevo indicador RO de antagonista ORL1/nociceptina propietario, 2-[(2-fluorofenil)metil]-3-(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)-*N,N*-dimetil-propanamida, (Indicador RO). Estas mediciones se hacen sin la necesidad de un indicador radioetiquetado como se publica previamente para otros receptores con modificaciones (Chernet E, Martin LJ, Li D, Need AB, Barth VN, Rash KS, Phebus LA. Use of LC/MS to assess brain tracer distribution in preclinical, in vivo receptor occupancy studies: dopamine D2, serotonin 2A and NK-1 receptors as examples. *Life Sci.* 78(4):340-6, 2005.).

Se ha establecido una correlación positiva entre la nociceptina central /RO ORL1 y eficacia en la modulación del comportamiento alimenticio y prueba de nado forzado en roedores. La nociceptina central/RO ORL1 es medida a 6 o 24 horas después de la administración oral del compuesto de prueba a ratas. Ratas macho Sprague-Dawley (Harlan Sprague-

Dawley, Indianápolis, IN) son tratadas oralmente con un compuesto de prueba, o vehículo (20% Captisol, 25 mM amortiguador de fosfato, pH 2.0). A 6 o 24 horas después de la administración del compuesto de prueba/vehículo, todos los animales son administrados intravenosamente, con una dosis de 3 µg/kg de Indicador RO. En el tiempo de la administración del Indicador RO que el RO se considera ser medido. Cuarenta minutos después de la administración del Indicador RO, las ratas son sacrificadas por dislocación cervical y se remueve el hipotálamo. El nivel de indicador RO se mide en cada muestra de tejido.

El estándar de referencia de literatura centralmente activa (-)-*cis*-1-metil-7-[[4-(2,6-diclorofenil)piperidin-1-il]metil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-ol (SB612111, véase Magdalena and Heisler, *supra*), un potente antagonista selectivo del receptor ORL1/nociceptina, es usado como un control positivo para establecer el nivel Indicador RO asociado con 100% de nociceptina/RO ORL1. El SB612111 se administra intravenosamente a una dosis de 30 mg/kg 1 hr. previo al indicador RO (una dosis que resulta en aproximadamente 100% de RO de receptores ORL1/nociceptina hipotalámicos).

Las muestras hipotalámicas son homogenizadas en 4 volúmenes (p/v) de acetonitrilo que contiene 0.1% de ácido fórmico y centrifugadas a 14,000 RPM por 16 min. Los

sobrenadantes son recolectados y diluidos a un volumen final de 0.3 mL con agua estéril. La medición del Indicador RO se lleva a cabo usando un HPLC modelo 1200 de Agilente (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) y un espectrómetro de másas API 4000. La separación cromatográfica usa una columna 2.1 X 50 mm C18 (Agilent parte número 971700-907) y una fase móvil que consiste de 38% de acetonitrilo en agua con un total de contenido de ácido fórmico al 0.1%. La detección de Indicador RO se realiza monitoreando la transición de precursor a ión de producto con una relación de masa a carga (m/z) de 435 a 239, con niveles cuantificados por comparación a estándares preparados en homogenados de tejido cerebral. El porcentaje cero de RO se calcula como el nivel de Indicador RO en el hipotálamo de animales pretratados con vehículo, lo cual representa la suma de enlace específico y no específico (todos los receptores disponibles al indicador). El nivel inferior del Indicador RO en animales pretratados con la dosis intravenosa muy alta de SB612111, el grupo de control positivo, representa el enlace no específico y se asigna el valor de 100% ocupación (receptores no disponibles al indicador). El nivel de Indicador RO encontrado en el hipotálamo del grupo tratado con el compuesto de prueba es linealmente interpolado entre estos dos puntos para calcular el RO para el compuesto de prueba.

Los compuestos Ejemplificados son probados

esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que tienen alta ocupación al receptor en el receptor ORL-1. Las ocupaciones del receptor para los compuestos ejemplificados se encuentran por ser entre aproximadamente 40 y aproximadamente 130% para dosis de 3 mg/kg después de 6 hr., o entre aproximadamente 20 y aproximadamente 96% de RO para 3 mg/kg de dosis después de 24 hr. Las ocupaciones del receptor para los compuestos de los Ejemplos 62, 23 y 53 se ensayan esencialmente como se describe anteriormente para 3 mg/kg de dosis después de 6 hr. y se encuentran por tener 104, 80 y 83% RO, respectivamente. Como tal, se espera que los compuestos de la presente invención tengan biodisponibilidad favorable y penetración en el CNS a los receptores ORL-1 objetivo.

Actividad del canal de hERG

El bloqueo de conducción de canal K^+ en el corazón se asocia con la cardiotoxicidad en la forma de prolongación de ondas QT. La afinidad (K_i) de los antagonistas del receptor de nociceptina ejemplificados para el canal de K^+ de ERG humano (hERG), se determina en células HEK293 que expresan hERG clonado usando el radioligando antagonista del canal hERG [3H]astemizol (2 nM de concentración de ensayo final) de conformidad con procedimientos bien conocidos (véase por ejemplo, Finlayson K, et al. (*Eur J Pharmacol.*

412(3):203-12, 2001) Los ensayos de enlace de [3H]Astemizol se realizan en el contrato de investigación de la compañía Cerep (Paris Francia) de conformidad con procedimientos estándares.

Los Ejemplos 62, 23, y 53 son ensayados esencialmente como se describe anteriormente y se encuentran por tener baja actividad, con K_i de 6.08, 1.21, y 8.6 µM respectivamente. La comparación en la concentración de plasma *in vivo* necesaria para producir 80 por ciento de RO (EC_{80} de RO) de receptores de nociceptina/ORL1 en el CNS para el compuesto del ejemplo 62 es aproximadamente 41 nM. Como tal, existe una gran separación entre las concentraciones necesarias para producir ocupación del receptor *in vivo* fisiológicamente relevante de receptores de nociceptina/ORL1 y las concentraciones necesarias para la actividad del canal K+ de hERG. Por lo tanto, dosis fisiológicamente relevantes de los compuestos de la invención no se espera que interactúen sustancialmente con sitios hERG *in vivo*, y de este modo, se espera que no tengan efecto sustancial en la prolongación de QT.

Prueba de Nado Forzado en Ratones (mFST)

La mFST es un ensayo *in vivo* bien establecido para actividad antidepresiva (Li et al. *J Pharmacol Exp Ther. 319(1):254-9, 2006.*). Ratones tratados con antidepresivos

conocidos clínicamente efectivos (inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina y/o antidepresivos tricíclicos), exhiben el comportamiento de tiempo consumido reducido inmóvil después de ser colocados en un tanque de agua, un comportamiento asociado con desesperación. La mFST se usa para evaluar la actividad similar antidepresiva potencial de nuevos antagonistas de nociceptina/ORL1 de conformidad con los métodos previamente publicados (Li et al. *J Pharmacol Exp Ther. 319(1):254-9, 2006.*). Brevemente, se usaron ratones NIH-Swiss macho (Harlan Sprague-Dawley, Indianápolis, IN) que pesan entre 25-30 g. Los animales alojados en grupo son removidos del vivero al área de prueba en sus propias jaulas y se dejan adaptar al nuevo ambiente por al menos 1 hora antes de las pruebas. Alternativamente, ratones macho tipo nativo 129S6 y agénicos al receptor de nociceptina/ORL1, se usaron para confirmar que la dependencia de la respuesta al compuesto de prueba fue dependiente del receptor de ORL1/nociceptina. Todos los compuestos se prepararon en 20% de Captisol, 25 mM amortiguador de fosfato, pH 2.0 al día del uso. Los ratones se colocaron en un cilindro (diámetro: 10 cm; altura: 25 cm) llenado con 6 cm de agua (22-25°C) por 6 min. Se registró la duración de la inmovilidad durante los últimos 4 minutos del periodo de 6 min de la prueba. Un ratón se registró como inmóvil cuando flotó sin movimiento o hizo solamente aquellos movimientos necesarios para mantener su

cabeza arriba del agua.

Los compuestos representativos son probados esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que reducen significantemente los tiempos de inmovilización en ratones de tipo nativo. Los compuestos de los Ejemplos 62, 23, y 53, se ensayaron esencialmente como se describe anteriormente y se encontraron por tener ED_{60} de 24.9, 9.5, y 12.9 mg/Kg respectivamente, con efectos máximos de 45%, 58%, y 54% de reducciones en tiempo de inmovilización, respectivamente. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se espera tengan actividad antidepresiva *in vivo*.

Además, los compuestos de la presente invención pueden ser usados en combinación con otros antidepresivos conocidos para producir eficacia intensificada. El compuesto del Ejemplo 62 se probó esencialmente como se describe anteriormente en combinación con 10 mg/kg de fluoxetina y se encuentra por reducir significantemente además, el tiempo de inmovilización sobre ya sea fluoxetina o el compuesto del Ejemplo 62 solo. Véase Tabla 4 siguiente.

Tabla 4 Prueba de Nado Forzado en Ratón- Tratamiento de Combinación con Fluoxetina

Tratamiento	Tiempo de inmovilización (seg)	Error estándar de la media (seg)(n=8)
Vehículo	174	16
3 mg/Kg Ej. 62	163	17
10 mg/Kg Ej. 62	129	19
10 mg/Kg fluoxetina	168	14
3 mg/Kg Ej. 62 + 10 mg/Kg fluoxetina	97*	19
10 mg/Kg Ej. 62 + 10 mg/Kg fluoxetina	85*	15
15 mg/kg Imiprimina (control positivo de anti-depresivo)	96*	20

* Reducción estadísticamente significante sobre el vehículo, Ej. 62 solo y fluoxetina sola.

Aún además, estos efectos de tiempos de inmovilización reducidos no se observaron cuando se usaron ratones agénicos ORL-1, una cepa de ratones diseñados por ingeniería carecen del receptor ORL-1, mostrando que el efecto es sin embargo mediado por el receptor ORL-1. El compuesto del Ejemplo 62 se probó esencialmente como se describe anteriormente usando ratón tipo nativo en una rama del estudio y un ratón agénico ORL-1 en una segunda rama del estudio, y se encontró por reducir significantemente el

tiempo de inmovilización en el ratón de tipo nativo, pero no mostró efecto en el ratón agénico. Un antidepresivo inhibidor de la reabsorción de norepinefrina, imiprimina, se corre como un control positivo y se encuentra que reduce los tiempos de inmovilización en tanto los ratones agénicos como de tipo nativo a un grado equivalente, mostrando que el efecto de comportamiento mediado por el mecanismo de reabsorción de norepinefrina está intacto en la cepa de ratón agénico.

Bloqueo de Hiperfagia inducida por Ayuno en Ratones

El bloqueo de hiperfagia inducida por ayuno en roedores es un modelo aceptado para trastornos alimenticios hiperfágicos. (Hollopeter G, Erickson JC, Seeley RJ, Marsh DJ, Palmiter RD. Response of neuropeptide Y-deficient mice to feeding effectors. Regul Pept. 1998 Sep 25;75-76:383-9.) Todos los experimentos se realizaron en ratones agénicos ORL y de tipo nativo, machos de doce semanas de edad no experimentados, mantenidos en un antecedente congénito 129S6. Los ratones son individualmente alojados un mínimo de 3 días previo al comienzo de las pruebas para eliminar cualquiera de los efectos de estrés debido al cambio de grupo a alojamiento individual. Tres ratones/genotipos son aleatoriamente asignados a cada grupo de tratamiento al día de la prueba. Se toman mediciones de peso corporal pre-ayuno, y el alimento entonces se retira de las jaulas durante la noche. Los

ratones son ayunados por aproximadamente 15 horas. A la siguiente mañana, a los ratones se les da de una a tres dosis de fármaco o vehículo vía alimentación forzada oral 30 minutos previo a ganar acceso a alimento. Los fármacos son disueltos en 20% de Captisol disuelto en 25 mM de amortiguador de fosfato, pH 2.0. Las mediciones de peso corporal se toman inmediatamente previas al tratamiento del fármaco o 24 horas después que se restaura el acceso al alimento. Vale la pena señalar que todos los ratones independientes del genotipo pierden ~5-10% de peso corporal después del ayuno durante la noche. Las mediciones de toma de alimento se registraron 1 hora después del acceso a alimento, como se indica, en peso del alimento restante a 1 hora. Se debe notar que la toma de alimento medida es durante la fase de luz, un tiempo durante el cual los ratones están típicamente en reposo y normalmente no comen. Después de la prueba inicial, los ratones son probados por 1 semana con acceso a alimento ilimitado. Después de la semana de prueba, los ratones son probados nuevamente de conformidad con el diseño de cuadrado latino mostrado en la Tabla 5.

Tabla 5. Se usó un diseño de cuadrado Latino para determinar las curvas de respuesta de dosis de acción anoréctica de nuevos antagonistas ORL en ratones agénicos ORL y de tipo nativo.

Periodo de Tratamiento				
Grupo de Tratamiento	A	B	C	D
1	Vehículo	A	C	B
2	A	B	Vehículo	C
3	B	C	A	Vehículo
4	C	Vehículo	B	A

Los compuestos representativos son probados inicialmente como se describe anteriormente y se encuentra que reducen significantemente la hiperfagia inducida por ayuno en ratones. Los Ejemplos 62, 23, y 53, son ensayados como se describe anteriormente y se encuentra que bloquean sustancialmente la hiperfagia inducida por ayuno. El efecto no se observó en la cepa de ratón agénico de ORL-1, demostrando que el efecto es mediado a través del receptor ORL-1. El agonista de 5-HT_{2C}, mCPP, se usa como un control positivo y se encontró por reducir significantemente la hiperfagia igualmente en ratones tanto de tipo nativo como en la cepa de ratón agénico de ORL-1. Como tal, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de sobrepeso y/o obesidad y/o para mantenimiento

de peso, como por ejemplo, el tratamiento de atracones.

Modelo de Extravasación de Proteína de Plasma Dural (PPE) en Rata - Protocolo de Dosificación Oral

Todos los compuestos probados son preparados en una solución de vehículo que contiene 20% de Captisol en 25 mM de amortiguador de fosfato (pH 2.0). El compuesto de control positivo, sumatriptano, se disolvió en salina. Ratas macho Sprague-Dawley de Harlan Laboratories (250 a 350 g), que han sido ayunadas durante la noche, se dosificaron con el compuesto de prueba, sumatriptano o vehículo por alimentación forzada oral (2 mL/kg). Cincuenta minutos posteriores a la dosis, las ratas son anestesiadas con Nembutal (60 mg/kg, ip) y colocadas en jaula estereotáxica con la barra incisora ajustada a -2.5 mm. Después de una incisión en la línea media del cuero cabelludo sagital, 2 pares de agujeros bilaterales se taladraron a través del cráneo (3.2 mm posteriormente, 1.8 y 3.8 mm lateralmente, todas las coordenadas de referencia al bregma). Pares de electrodos de estimulación de acero inoxidable (Rhodes Medical Systems Inc), se aislaron excepto en las puntas, son bajados a través de los agujeros en ambos hemisferios a una profundidad de 9.2 mm por debajo de la duramadre

Una solución de albúmina de suero bovino (BSA) etiquetada con tinte de isotiocianato de fluoresceína (FITC)

(FITC-BSA) (20 mg/kg, iv), se inyectó en la vena femoral 2 minutos previo a la estimulación eléctrica del ganglio trigeminal para funcionar como el marcador para la extravasación de la proteína. Sesenta minutos después de la dosificación con el compuesto de prueba o vehículo, el ganglio trigeminal izquierdo se estimuló eléctricamente por 5 minutos a una intensidad de corriente de 1.0 mA (5 Hz, 5 minutos de duración).

Cinco minutos después de la estimulación, las ratas son sacrificadas por exsanguinación con 40 ml de salina, la cual también enjuagó FIT/BSA residual fura de los vasos sanguíneos. La parte superior del cráneo se removió para recolectar las membranas durales. Las muestras de membrana se removieron de ambos hemisferios, se enjuagaron con agua, y se extendieron en forma plana en un porta objetos para microscopio. Los porta objetos se secaron durante 15 minutos en un calentador de portaobjeto y se cubrieron con una solución glicerol/agua al 70%.

Se usó un microscopio fluorescente equipado con un monocromador de rejilla y un espectrómetro para cuantificar la cantidad de tinte FITC-BSA en cada muestra dural. El microscopio se equipó con una interfaz de etapa motorizada con una computadora personal. Esto facilita el movimiento controlado por computadora de la etapa, con mediciones fluorescentes a 25 puntos (etapas 500 µm) en cada muestra

dural. La extravasación se induce por estimulación eléctrica del ganglio trigeminal en un efecto ipsilateral (que ocurre únicamente en el costado de la duramadre en el cual el ganglio trigeminal se estimula). Esto permite a la otra mitad de la duramadre (estimulada) ser usado como control. Se calcula la relación de extravasación (que es la relación de la cantidad de extravasación en la duramadre del costado estimulado comparado al costado no estimulado). Los animales dosificados con vehículo solo o una dosis no efectiva del compuesto de prueba, tienen una relación de extravasación de aproximadamente 2, mientras los tratamientos totalmente efectivos resultan en una relación de aproximadamente 1.

Los resultados son expresados como valores medios con errores estándares de la media (± SEM). Todas las evaluaciones estadísticas se condujeron utilizando ANOVA seguido por comparación con el grupo de control por el Método Dunnett. La significancia estadística se asume cuando $p<0.05$. Los análisis estadísticos se realizaron usando software de análisis estadístico JMP (SAS Research Institute, versión 6.0.2).

El compuesto del Ejemplo 62 se probó esencialmente como se describe anteriormente y se encuentra que bloquea efectivamente la extravasación en una manera dependiente de la dosis. (Véase Tabla 5 abajo). Como un resultado, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el

tratamiento de migraña.

Tratamiento (po)	Relación de extravasación (media)	s.e.m.	n
Vehículo	1.91	0.04	4
Ej. 62 (0.1 mg/kg)	1.83	0.06	3
Ej. 62 (1.0 mg/kg)	1.44*	0.08	3
Ej. 62 (10.0 mg/kg)	1.20*	0.03	3
Ej. 62 (30.0 mg/kg)	1.14*	0.05	3
Sumatriptan (1.0 mg/kg)	1.06*	0.01	3

Tabla 5. Ensayo de extravasación de proteína de plasma dural en rata (PPE) para el compuesto del Ejemplo 62. *Estadísticamente significante contra Vehículo.

Formación de metabolito reactivo hacia estabilidad

La literatura precedente sugiere una correlación entre la formación de metabolito reactivo y toxicidades clínicas conocidas como reacciones de fármaco idiosincráticas (IDRs), a pesar que no se ha establecido un efecto causal directo. Se asume que los metabolitos reactivos pueden jugar un papel en IDRs clínicos, minimizando el potencial para bioactivación oxidativa se ha propuesto como un medio para mejorar el perfil de seguridad total de compuestos que contienen características estructurales asociadas con la reactividad. (véase Baillie, Thomas A., Aporoaches to the Assessment of Stable and Chemically Reactive Drug Metabolites

in Early Clinical Trials, Chemical Research in Toxicology, vol 22(2) 2009). Para este fin, compuestos representativos de la presente invención y compuestos relacionados se seleccionan usando un ensayo de captura microsomal hepático en rata, usando glutationa como un nucleófilo endógeno, para entender el potencial para bioactivación oxidativa de la porción de tienilo. De los compuestos probados, aquellos en donde R^{2a} y R^{2b} son hidrógeno se encontraron por mostrar evidencia de formación de conjugado de glutationa que sugiere oxidación en la porción de tienilo. De los compuestos probados, aquellos en donde R^{2a} y R^{2b} son fluoro, se encontraron que no muestran formación de conjugado de glutationa. (Véase tabla 3, posterior). La carencia de formación de conjugado de glutationa para las moléculas que contienen gem-difluoro sugiere que el sustituyente gem-difluoro reduce la propensión química inherente para bioactivación como prueba en el ensayo.

Tabla 3. Formación de conjugado de glutationa en homogeneizado microsomal hepático

Compuesto	Formación de conjugado de Glutationa
(L) Tartrato de 3-fluoro-2-[4-[(2-fluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]benzamida	Si
(L) Tartrato de 3-fluoro-2-[4-[(2,3-difluoroespiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]benzamida	Si
(Ej. 14) (L) Tartrato de 2-Cloro-1'-[[1-[3-(metoximatil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[4,5-dihidrotien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]	Si
(Ej. 10) (L) Tartrato de 2,4,4-Trifluoro-1'-[[1-[3-(metoximatil)-2-piridil]-3-metil-pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]	No
(Ej. 18) (L) Tartrato de 3-fluoro-2-[3-metil-4-[(2,4,4-trifluoroespiro[5H-tien[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]pirazol-1-il]benzamida	No

Mientras es posible administrar compuestos empleados en los métodos de esta invención directamente sin cualquier formulación, los compuestos son usualmente administrados en la forma de composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como un ingrediente activo y al menos un portador, diluyente y/o excipiente

farmacéuticamente aceptable. Estas composiciones pueden ser administradas por una variedad de rutas que incluyen oral, intranasal, transdermal, subcutánea, intravenosa, intramuscular y pulmonar. Estas composiciones farmacéuticas y procesos para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Remigton: The Science and Practice of Pharmacy (University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21 ed., Lippincott William & Wilkins Co., 2005).

Las composiciones son preferiblemente formuladas en forma de dosificación unitaria, cada dosificación contiene de aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 500 mg, más usualmente de aproximadamente 1.0 hasta aproximadamente 200 mg, como por ejemplo entre aproximadamente 5 y 50 mg del ingrediente activo. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos u otros mamíferos, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con al menos un portador, diluyente y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula I son generalmente efectivos sobre un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones por día normalmente caen dentro del intervalo de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente

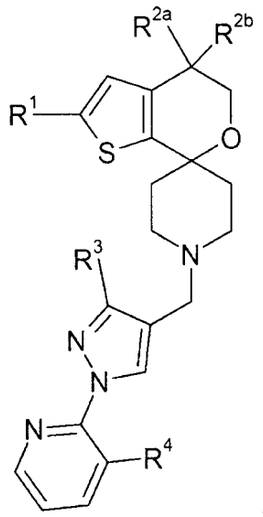
50 mg/kg, más usualmente de aproximadamente 0.05 hasta 5.0 mg/kg, y como por ejemplo entre 0.1 y 1.0 mg/kg de peso corporal. En algunos casos los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo antes mencionado puede ser más que adecuado, mientras en otros casos dosis aún más grandes pueden ser empleadas sin provocar cualquier efecto secundario perjudiciales, y por lo tanto en intervalo de dosificación anterior no pretende limitar el alcance de la invención de cualquier forma. Se entenderá que la cantidad del compuesto actualmente administrado puede ser determinado por un médico, en la vista de las circunstancias relevantes, que incluyen la condición a ser tratada, la ruta elegida de administración, el compuesto actual o compuesto administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual, y la severidad de los síntomas del paciente.

151

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un compuesto de la fórmula:



caracterizado porque

R^1 es fluoro o cloro;

R^{2a} y R^{2b} son cada uno hidrógeno o son cada uno fluoro;

R^3 es hidrógeno, metilo, hidroximetilo, o alcoximetilo (C_1-C_3);

R^4 se selecciona a partir del grupo que consiste de fluoro, cloro, ciano, cianometilo, alquilo(C_1-C_3), ciclopropilo, hidroximetilo, metoxi, ciclopropilmetoxi, aminocarbonilmetoxi, alcoximetilo (C_1-C_3), ciclopropiloximetilo, ciclopropilmetoximetilo, 1-hidroxi-1-

metiletilo, aminocarboniloximetilo, metilaminocarboniloximetilo, dimetilaminocarboniloximetilo, aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, $-CH_2-NR^5R^6$, hidroxiimina, metoxiimina, morfolin-4-ilo, morfolin-4-ilmetilo, Ar^1, $-CH_2Ar^1$, tetrahidrofuran-2-ilo, 3-oxomorfolin-4-ilmetilo, 2-oxopirrolidin-1-ilmetilo, y 2-oxopiperidin-1-ilmetilo;

R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cianometilo, $-C(O)CH_3$, o aminocarbonilmetilo;

R^6 es hidrógeno o metilo; y

Ar^1 es una porción seleccionada a partir del grupo que consiste de imidizol-1-ilo, imidizol-2-ilo, 2-metilimidizol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo; 1,2,3-triazol-2-ilo; 1,2,4-triazol-1-ilo, isoxazol-3-ilo, oxazol-5-ilo, y 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo; o

una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es cloro, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

3. El compuesto de conformidad con ya sea la Reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R^{2a} y R^{2b} son cada uno fluoro, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

4. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es fluoro y R^{2a} y R^{2b} son cada uno hidrógeno, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 hasta 4, caracterizado porque R^3 es metilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 hasta 5, caracterizado porque R^4 es fluoro, hidroximetilo, metoximetilo, o pirazol-1-ilmetilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

7. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque es

[2-[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol;

2-cloro-4,4-difluoro-1'-[[3-metil-1-[3-(pirazol-1-ilmetil)-2-piridil]pirazol-4-il]metil]espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidina]; o

[4-[(2-cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-1-(3-fluoro-2-piridil)pirazol-3-il]metanol; o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable

8. El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque es [2-[4-[(2-Cloro-4,4-difluoro-espiro[5H-tieno[2,3-c]piran-7,4'-piperidin]-1'-il)metil]-3-metil-pirazol-1-il]-3-piridil]metanol, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica caracterizada

porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. La composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 9, caracterizada porque además comprende al menos un ingrediente terapéutico adicional.

11. La composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 10, caracterizada porque el ingrediente terapéutico adicional es un antidepresivo de SSRI.

12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia.

13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de obesidad o sobrepeso en un humano.

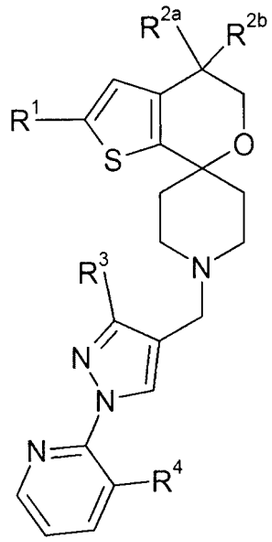
14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de migraña.

15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de depresión.

153

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un antagonista del receptor ORL-1 de la fórmula:



;

sus usos, y métodos para su preparación.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
X18870		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2010/056180	10/11/2010	16/11/2009
Applicant		
ELI LILLY AND COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

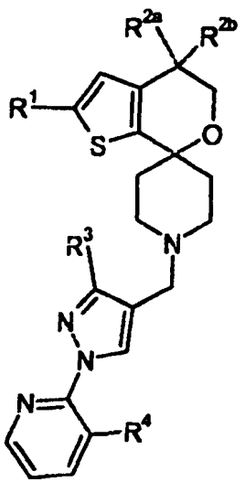
6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

International application No.
PCT/US2010/056180

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

An ORL-1 receptor antagonist of the formula:



its uses, and methods for its preparation are described. ORL-1 antagonists are deemed to be useful in the treatment of depression and/or the treatment of overweight, obesity, and/or weight maintenance post treatment for overweight or obesity. Certain compounds have also demonstrated through animal models that the compounds of the present invention are useful for the treatment of migraine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/056180

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D495/20 A61K31/444 A61P25/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YOSHIZUM TAKASHI ET AL.: "Design, synthesis, and structure-activity relationship study of a novel class of ORL1 receptor antagonists based on N-biarylmethyl spiropiperidine", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 18, 16 May 2008 (2008-05-16), pages 3778-3782, XP002572595, DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.05.036 cited in the application the whole document	1-15
A	WO 2005/016913 A1 (PFIZER JAPAN INC [JP]; ITO FUMITAKA [JP]; HAYASHI SHIGEO [JP]; HASHIZU) 24 February 2005 (2005-02-24) claim 1 page 1, line 9 - line 14	1-15

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 December 2010	10/01/2011

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Miniejew, Catherine

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/056180

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/066183 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]; HINZE CLAUDIA [DE]; SUNDERMANN BERND [DE]; SCHI) 21 July 2005 (2005-07-21) claim 1 page 35 - page 36 example 3	1-15

4

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/056180

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005016913 A1	24-02-2005	US 2005153998 A1	14-07-2005
WO 2005066183 A1	21-07-2005	AR 047163 A1	11-01-2006
		AT 390430 T	15-04-2008
		AU 2004312147 A1	21-07-2005
		CA 2550868 A1	21-07-2005
		CN 1922189 A	28-02-2007
		DE 10360792 A1	28-07-2005
		DK 1725567 T3	16-06-2008
		EC SP066667 A	25-10-2006
		EP 1725567 A1	29-11-2006
		ES 2303964 T3	01-09-2008
		HK 1095831 A1	29-08-2008
		HR 20080272 T3	30-09-2008
		JP 2007515446 T	14-06-2007
		KR 20070014117 A	31-01-2007
		MX PA06007171 A	23-08-2006
		NZ 548317 A	29-01-2010
		PT 1725567 E	09-05-2008
		RU 2383544 C2	10-03-2010
		US 2005192333 A1	01-09-2005
		ZA 200606067 A	31-10-2007

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-073055- -00000-0000

Fecha: 2012-05-04 13:13:38 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 PRESENTACION Folios: 156

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☑ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐