

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252716- -00000-0000

Fecha: 2013-10-24 14:52:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE PIRAZOLO PIROCETONA PARA USARSE COMO
INHIBIDORES DE LA ACETIL CoA CARBOXILASA.

SOLICITANTE: PFIZER INC

DIRECCION: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E. U. A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 23 de octubre de 2013

P2013/000170

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252716- -00000-0000

Fecha: 2013-10-24 14:52:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PETITORIO - FORMULAR

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000170

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER INC.

Dirección: 235 East 42nd Street, 234-09-S20
New York 10017. Estados Unidos.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de
América.

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,
Colombia

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ **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/IB2012/051732 Fecha Abril 09, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/143813 A1 Fecha Octubre 26, 2012

6

Título (54) DERIVADOS DE PIRAZOLO PIROCETONA PARA USARSE COMO
INHIBIDORES DE LA ACETIL CoA CARBOXILASA

Clasificación Internacional (51) C07D 471/10, C07D 519/00, A61K 31/438, A61P 3/10, A61P 3/04

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 22, 2011

(31) Número de Solicitud

61/478,240

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha _____



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



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.



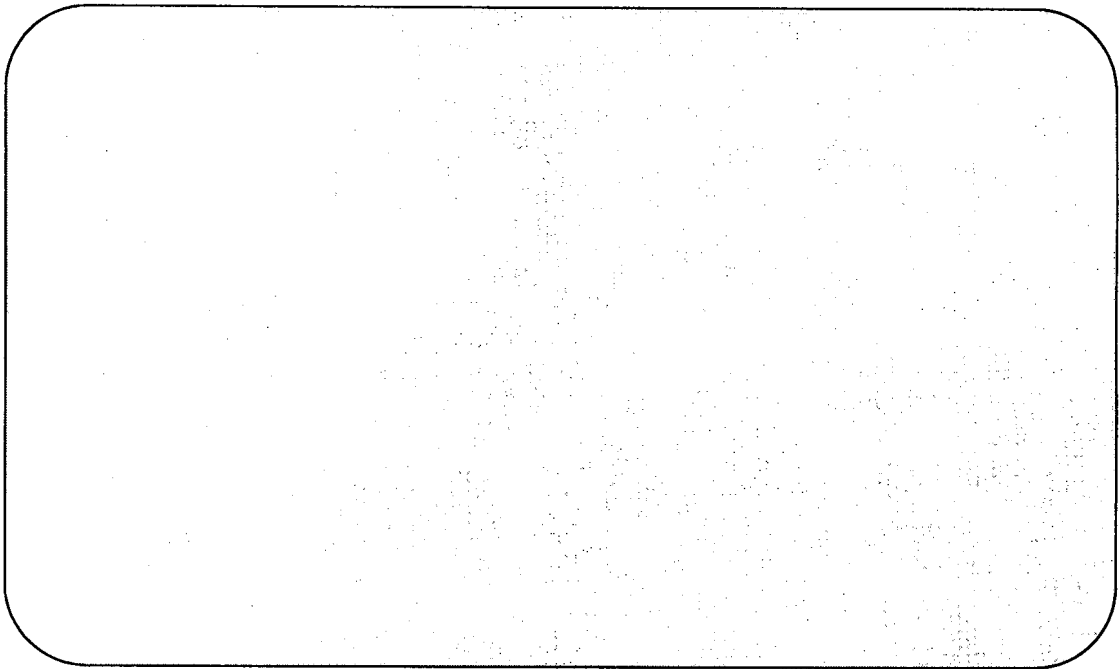
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



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/IB2012/051732

David Andrew GRIFFITH
10 Barley Hill Road,
Old Saybrook, CT 06475
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Robert Lee DOW
234 Shore Avenue,
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

James Alfred SOUTHERS
21 Carey Lane,
Norwich, CT 06360
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

David James EDMONDS
21 Croft Court,
Pawcatuck, CT 06379
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

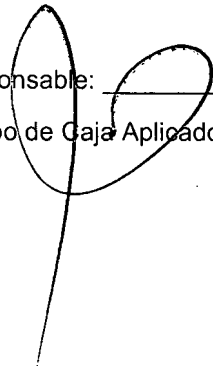
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 107418
		Bogotá D.C., Octubre 23 de 2013 - 16:31:55

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	522591171	23/10/2013	8.388.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00 500.000.00
			\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252716- -00000-0000

Fecha: 2013-10-24 14:52:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	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 INVENCION 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 ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252716- -00000-0000

Fecha: 2013-10-24 14:52:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEI/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2013/000170

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER INC.

Dirección: 235 East 42nd Street, 234-09-S20
New York 10017. Estados Unidos.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de
América.

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,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ 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/IB2012/051732 Fecha Abril 09, 2012

Publicación Internacional No. WO 2012/143813 A1 Fecha Octubre 26,2012

6

Título (54) DERIVADOS DE PIRAZOLO PIROCETONA PARA USARSE COMO
INHIBIDORES DE LA ACETIL CoA CARBOXILASA

Clasificación Internacional (51) C07D 471/10, C07D 519/00, A61K 31/438, A61P 3/10, A61P 3/04

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Abril 22, 2011

(31) Número de Solicitud

61/478,240

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha _____

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. Poderes, si fuere el caso.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Declaraciones. Declaración bajo la Regla 417(ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

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.

☒

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/IB2012/051732

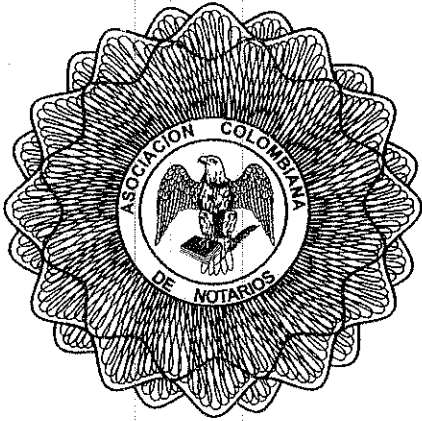
David Andrew GRIFFITH
10 Barley Hill Road,
Old Saybrook, CT 06475
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Robert Lee DOW
234 Shore Avenue,
Groton, CT 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

James Alfred SOUTHERS
21 Carey Lane,
Norwich, CT 06360
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

David James EDMONDS
21 Croft Court,
Pawcatuck, CT 06379
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

WK 4682687



ESCRITURA PUBLICA NUMERO -----
TRESCIENTOS VEINTIUNO (321).-----

En la ciudad de Bogotá, Distrito
Capital, República de Colombia, a los
Veintitres - - - (23) días del mes de
Marzo - - - - - del año dos mil siete
(2007), ante mi, MARIA EUGENIA ROJAS DE

Se Dio
3 Copias
29 MAR. 2007

URUEPA ----- NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL
CIRCULO DE BOGOTA, - - -se otorgó la escritura pública que se
consigna en los siguientes términos: -----

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION: -----

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA -----

C.C. No. 79.782.747.-----

Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA mayor de
edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, obrando en su propio nombre y
dijo:-----

PRIMERO.- Que presenta para su protocolización y custodia en
los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta
escritura corresponda, en seis (6) folios autenticados, el poder y
sus traducciones el cual del siguiente tenor: -----

PODER GENERAL.-----

El suscrito, PFIZER INC, domiciliado en 235 East 42nd Street,
New York, New York 10017, USA, nombramos por el presente
otorga a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con oficinas en el World
Trade Center- Torre A, Calle 100 No. 8ª-37, piso 10, Bogotá D.C.
nuestros representantes legales con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales
en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para

NOTARIA VEINTISIETE
Maria Eugenia Rojas de Uruepa

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado a intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la Ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento, y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses.-----

Firma (ilegible) Gregg C. Benson, Assistant General Counsel -----

Fecha: 20 February 2007.-----

Ciudad, Groton, Connecticut 06340 USA.-----

CERTIFICACION NOTARIAL -----

En esta fecha, -----

el Notario Público suscrito certifica: -----

Que GREGG C. BENSON mayor y domiciliado PFIZER INC.,
EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 USA

NOTARIO PUBLICO
(HAY SELLO ADHERIDO)

APOSTILLE

(Convención de la Haya, Octubre 5, 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. PAIS: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. HA SIDO FIRMADO POR **STEPHEN DAVID FINN**
3. ACTUANDO EN SU CALIDAD DE **NOTARIO PUBLIC**
4. LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE DICHO NOTARIO PUBLICO

CERTIFICADO

5. EN **LONDRES**
6. EL DIA **FEBRERO 27, 2007**
7. POR EL SECRETARIO PRINCIPAL DE ESTADO DE SU MAJESTAD PARA ASUNTOS EXTERIORES Y DE LA COMUNIDAD.
8. NR. **H303068**
9. SELLO/ESTAMPILLA
10. FIRMADO

O. WILLIAM
(HAY FIRMA)

Si este documento va a ser usado en un país no miembro de la Convención de La Haya de Octubre 5, 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión representante de ese país. Una apostilla o certificado de legalización solamente confirma que la firma, sello o estampilla en el documento es auténtica. No significa que el contenido del documento sea correcto o que la Oficina de Extranjería de la Comunidad apruebe el contenido.

CERTIFICADO DE AUTENTICIDAD: El suscrito Traductor e Interprete Oficial juramentado, y debidamente registrado en el Ministerio de Relaciones Exteriores, con el presente certifica que esta es una traducción auténtica, verdadera, y precisa al Idioma Castellano, del documento en Inglés, **anexo**.

FIDEL ANTONIO MURCIA MURCIA

Traductor e Interprete Oficial
Resolución No. 488/94 Ministerio de Justicia

Fidel Murcia



NOTARIA VENTISIETE
María Eugenia Rojas de Urrieta

BOGOTA DC. MARZO 12, 2007

TRADUCCIÓN OFICIAL LEGALIZACIONES EN PODER
(VERIFIQUE ANTES DE PROCEDER)

NOTA DE TRADUCCIÓN: SE TRATA DE UN PODER CONFERIDO POR **PFIZER INC** A **OLARTE RAISBECK & FRIERI LTD**, DE FECHA **FEB-20-2007**, SUSCRITO EN GROTON, CONNECTICUT, USA, EN IDIOMA CASTELLANO E INGLES, CON CERTIFICACIÓN NOTARIAL TAMBIEN EN INGLES Y CASTELLANO; Y CERTIFICACIÓN NOTARIAL Y APOSTILLE IN IDIOMA INGLES, CUYA TRADUCCIÓN ES LA SIGUIENTE:

SE INFORMA QUE YO, STEPHEN DAVID FINN DE 31 AMERSHAM HILL DRIVE HIGH WYCOMBE BUCKINGHAMSHIRE, REINO UNIDO, NOTARIO DEBIDAMENTE AUTORIZADO,

CERTIFICO SOLAMENTE QUE EL DOCUMENTO ANEXO AL PRESENTE TITULADO,

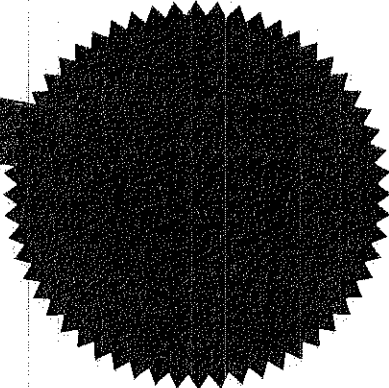
PODER, firmado por Gregg C Benson

En este día ha sido presentado a mi por Servicios Consulares Blair en nombre de su cliente Pfizer, y que dichos Servicios Consulares Blair han manifestado ante mi mediante tal presentación que su mencionado cliente ha manifestado ante ellos que el documento anexo es un documento original auténtico.

FIRMADO, y sellado en 31 Amersham Hill Drive antes mencionado, el 23 de Febrero 2007.

(HAY FIRMA)
STEPHEN FINN





BE IT KNOWN that I, STEPHEN DAVID FINN of 31 Amersham Hill Drive
High Wycombe Buckinghamshire United Kingdom a duly authorised Notary
Public

CERTIFY only that the document annexed hereto, namely:

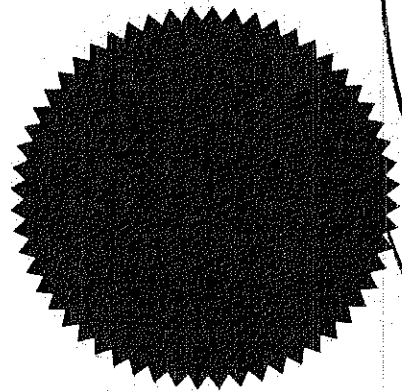
GENERAL POWER signed by Gregg C. Benson.

has this day been presented to me by Blair Consular Services on behalf of
their client Pfizer, and that the said Blair Consular Services have represented
to me by such presentation that their said client has represented to them that
the annexed document is an authentic original document.

SIGNED and sealed at 31 Amersham Hill Drive aforesaid on 23rd February
2007.



Stephen Finn
Notary Public



NOTARIA VENTISIETE
Maria Eugenia Rojas de Irujo

OLA

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Stephen David Finn**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres
6. the/le **27 February 2007**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **H303068**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **O Williams**



(Handwritten signature of O Williams)

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

General Power

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, New York 10017 USA

hereby appoint Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. with offices in the World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the faculty to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

Signature/Firma:

Gregg C. Benson, Assistant General Counsel

Date/Fecha:

20 February 2007

City/Country:

Groton, Connecticut 06340 USA

Poder General

El suscrito,

domiciliado en

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con oficinas en el World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República de Bolivia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconversiones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas
Alexander Agudelo
Camilo A. Rodríguez

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo
Jacqueline Chaparro
Cruz E. de Moncaleano

NOTARIA VENTISIEVE
María Eugenia Rojas de Uribe

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,
20 February 2007

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

GREGG C. BENSON
PFIZER INC., EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as ASSISTANT GENERAL COUNSEL OF PFIZER INC.

3. That Pfizer Inc.
having its principal place of business located in
235 East 42nd Street, New York, NY 10017
USA

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the General Power is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the General Power 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):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

GREGG C. BENSON
suscribió el documento que antecede.

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

4. Que

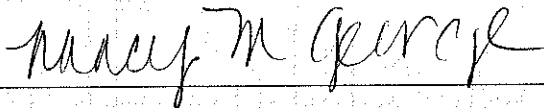
con sede principal ubicada en

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 legítima.

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):

NOTARY PUBLIC (Signature):



NANCY M. GEORGE

Notary Public

My Commission Expires 30 June 2011



suscribió el documento que antecede. ---

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

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): NANCY M. GEORGE Notary Public My commission Expires 30 June 2001.- -----

BOGOTA, MARZO 12, 2007- -----

TRADUCCION OFICIAL LEGALIZACIONES EN PODER -----

NOTA DE TRADUCCION: SE TRATA DE UN PODER CONFERIDO POR PFIZER INC A OLARTE RAISBECK & FRIER LTD DE FECHA FEB-20-2007, SUSCRITO EN GROTON CONNECTICUT, USA, EN IDIOMA CASTELLANO E INGLES, CON CERTIFICACION NOTARIAL TAMBIEN EN INGLES Y CASTELLANO; Y CERTIFICACION NOTARIAL Y APOSTILLE IN IDIOMA INGLES, CUYA TRADUCCIÓN ES LA SIGUIENTE: -----

SE INFORMA QUE YO, STEPHEN DAVID FINN DE 31 AMERSHAM HILL DRIVE HIGH WYCOMBE BUCKINGHAMSHIRE, REINO UNIDO NOTARIO DEBIDAMENTE AUTORIZADO -----

CERTIFICO SOLAMENTE QUE EL DOCUMENTO ANEXO AL PRESENTE TITUADO, -----

PODER, firmado por Gregg C Benson -----

En este día ha sido presentado a mi por Servicios Consulares Blair en nombre de su cliente Pfizer, y que dichos Servicios Consulares

NOTARIA VEINTISIETE

Maria Eugenia Rojas de Uribe



Blair han manifestado ante mi mediante tal presentación que su mencionado cliente ha manifestado ante ellos que el documento anexo es un documento original auténtico.-----

FIRMADO, y sellado en 31 Amersham Hill Drive antes mencionado, el 23 de Febrero 2007.-----

(HAY FIRMA) STEPHEN FINN NOTARIO PUBLICO (HAY SELLO ADHERIDO).-----

APOSTILLE

(Convención de la Haya, Octubre 5, 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte -----

ESTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: STEPHEN DAVID FINN-----

3. ACTUANDO EN CALIDAD DE NOTARIO PUBLIC-----

4 LLEVA EL SELLO/ESTAMPILLA DE DICHO NOTARIO PUBLICO -----

CERTIFICADO

5. EN LONDRES-----

6) EL DÍA FEBRERO 27, 2007 -----

7. POR EL SECRETARIO PRINCIPAL DE ESTADO DE SU MAJESTAD PARA ASUNTOS EXTERIORES Y LA COMUNIDAD.-

8 NR.H303068 -----

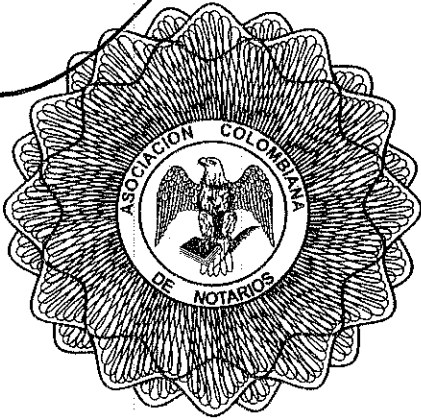
9. SELLO/ ESTAMPILLA: == -----

10. Firmado O. WILLIAM (HAY FIRMA)-----

CERTIFICADO DE AUTENTICIDAD: El suscrito Traductor e Interprete Oficial juramentado, y debidamente registrado en el Ministerio de Relaciones Exteriores, con el presente certifica que esta es una traducción auténtica, verdadera, y precisa al Idioma Castellano, del documento en Inglés, anexo.-----

FIDEL ANTONIO MURCIA MURCIA Traductor e Interprete Oficial Resolución No. 488/94 Ministerio de Justicia (fdo. Fidel Murcia)".-----

WK 4682690



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 -----

El(los) compareciente(s) hace(n) constar que han verificado cuidadosamente sus nombres completos, estado(s) civil(es), los número(s) de sus documentos de identidad; Declara(n) que todas las informaciones consignadas en el presente instrumento son correctas y, en consecuencia, asumen la responsabilidad que se derive de cualquier inexactitud en los mismos. Conocen la ley y saben que el Notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados.

NOTARIA VEINTISIETE
María Eugenia Rojas de Uribe

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. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos previstos por la Ley. -- Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos:

WK 4682687, WK 4682689, WK 4682690.-----

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

DERECHOS LEGALES: \$ 38.110.00

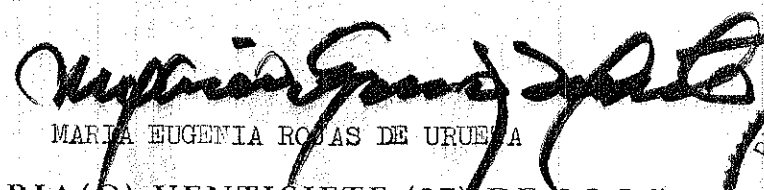
RESOLUCION 7880 DE 2006

IVA \$ 12.078.00


CARLOS REINALDO OJARTE GARCIA

C.C.No. 79'782.747 BIA

TEL: 601-7700


MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTA



redb.

Es fiel y Sexta 169
fotocopia de la Escritura Pública No. 321
de fecha 23 de Marzo de 2007
tomada de su original que expido en
Seis (6) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 22 MAYO 2007

El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá.



PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

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 PFIZER INC. is entitled to claim priority of earlier application No. 61/478,240 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from GRIFFITH, David Andrew to PFIZER INC., dated 02 May 2011 (02.05.2011)
VIII-3-1(i v)		an assignment from DOW, Robert Lee to PFIZER INC., dated 02 May 2011 (02.05.2011)
VIII-3-1(i v)		an assignment from SOUTHERS JR., James Alfred to PFIZER INC., dated 02 May 2011 (02.05.2011)
VIII-3-1(i v)		an assignment from EDMONDS, David James to PFIZER INC., dated 02 May 2011 (02.05.2011)

PCT

Print Out (Original in Electronic Form)

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 PFIZER INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from GRIFFITH, David Andrew to PFIZER INC., dated 02 May 2011 (02.05.2011)
VIII-2-1(i v)		an assignment from DOW, Robert Lee to PFIZER INC., dated 02 May 2011 (02.05.2011)
VIII-2-1(i v)		an assignment from SOUTHERS JR., James Alfred to PFIZER INC., dated 02 May 2011 (02.05.2011)
VIII-2-1(i v)		an assignment from EDMONDS, David James to PFIZER INC., dated 02 May 2011 (02.05.2011)



(51) International Patent Classification:

C07D 471/10 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2012/051732

(22) International Filing Date:

9 April 2012 (09.04.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/478,240 22 April 2011 (22.04.2011) US

(71) **Applicant** (for all designated States except US): **PFIZER INC.** [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) **Inventors/Applicants** (for US only): **GRIFFITH, David, Andrew** [US/US]; 10 Barley Hill Road, Old Saybrook, CT

06475 (US). **DOW, Robert, Lee** [US/US]; 234 Shore Avenue, Groton, CT 06340 (US). **SOUTHERS, James, Alfred, Jr.** [US/US]; 21 Carey Lane, Norwich, CT 06360 (US). **EDMONDS, David James** [US/US]; 21 Croft Court, Pawcatuck, CT 06379 (US).

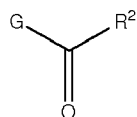
(74) **Agents:** **KLEIMAN, Gabriel, L.** et al.; 235 East 42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(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, QA, RO, RS, RU, RW, 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.

(84) **Designated States** (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,

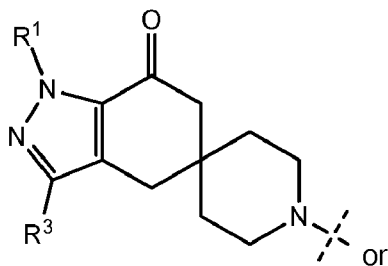
[Continued on next page]

(54) **Title:** PYRAZOLOSPIROKETONE DERIVATIVES FOR USE AS ACETYL - COA CARBOXYLASE INHIBITORS

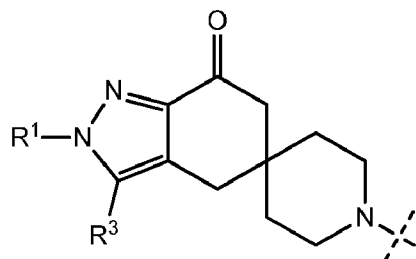


(I)

(57) **Abstract:** The invention provides a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein G is (II) or (III) R¹, R² and R³ are as described herein; pharmaceutical compositions thereof; and the use thereof in treating diseases, conditions or disorders modulated by the inhibition of an acetyl-CoA carboxylase enzyme(s) in an animal.



(II)



(III)



GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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 the identity of the inventor (Rule 4.17(i))

— 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))

— with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))

PYRAZOLOSPIROKETONE DERIVATIVES FOR USE AS ACETYL-CoA CARBOXYLASE INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

5 This invention relates to substituted pyrazolospiroketone compounds that act as inhibitors of an acetyl-CoA carboxylase(s) and their use in treating diseases, conditions or disorders modulated by the inhibition of acetyl-CoA carboxylase enzyme(s).

BACKGROUND OF THE INVENTION

10 Acetyl-CoA carboxylases (ACC) are a family of enzymes found in most species and are associated with fatty acid synthesis and metabolism through catalyzing the production of malonyl-CoA from acetyl-CoA. In mammals, two isoforms of the ACC enzyme have been identified. ACC1, which is expressed at high levels in lipogenic tissues, such as fat and the liver, controls the first committed step in the biosynthesis of long-chain fatty acids. If acetyl-CoA is not carboxylated to
15 form malonyl-CoA, it is metabolized through the Krebs cycle. ACC2, a minor component of hepatic ACC but the predominant isoform in heart and skeletal muscle, catalyzes the production of malonyl-CoA at the cytosolic surface of mitochondria, and regulates how much fatty acid is utilized in β -oxidation by inhibiting carnitine palmitoyl transferase. Thus, by increasing fatty acid utilization and by preventing increases in de novo fatty acid synthesis, chronic administration of an ACC inhibitor
20 (ACC-I) may also deplete liver and adipose tissue triglyceride (TG) stores in obese subjects consuming a high or low-fat diet, leading to selective loss of body fat.

Studies conducted by Abu-Etheiga, et al., suggest that ACC2 plays an essential role in controlling fatty acid oxidation and, as such it would provide a target in therapy against obesity and obesity-related diseases, such as type-2 diabetes. See, Abu-Etheiga, L., et al., "Acetyl-CoA
25 carboxylase 2 mutant mice are protected against obesity and diabetes induced by high-fat/high-carbohydrate diets" PNAS, 100(18) 10207-10212 (2003). See also, Choi, C.S., et al., "Continuous fat oxidation in acetyl-CoA carboxylase 2 knockout mice increases total energy expenditure, reduces fat mass, and improves insulin sensitivity" PNAS, 104(42) 16480-16485 (2007).

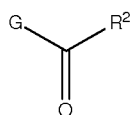
It is becoming increasingly clear that hepatic lipid accumulation causes hepatic insulin
30 resistance and contributes to the pathogenesis of type 2 diabetes. Salvage, et al., demonstrated that ACC1 and ACC2 are both involved in regulating fat oxidation in hepatocytes while ACC1, the dominant isoform in rat liver, is the sole regulator of fatty acid synthesis. Furthermore, in their model, combined reduction of both isoforms is required to significantly lower hepatic malonyl-CoA levels, increase fat oxidation in the fed state, reduce lipid accumulation, and improve insulin action
35 *in vivo*. Thus, showing that hepatic ACC1 and ACC2 inhibitors may be useful in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and hepatic insulin resistance. See, Savage, D.B., et al., "Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense

oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2" J Clin Invest doi: 10.1172/JCI27300. See also, Oh, W., et al., "Glucose and fat metabolism in adipose tissue of acetyl-CoA carboxylase 2 knockout mice" PNAS, 102(5) 1384-1389 (2005).

Consequently, there is a need for medicaments containing ACC1 and/or ACC2 inhibitors to treat obesity and obesity-related diseases (such as, NAFLD and type-2 diabetes) by inhibiting fatty acid synthesis and by increasing fatty acid oxidation.

SUMMARY OF THE INVENTION

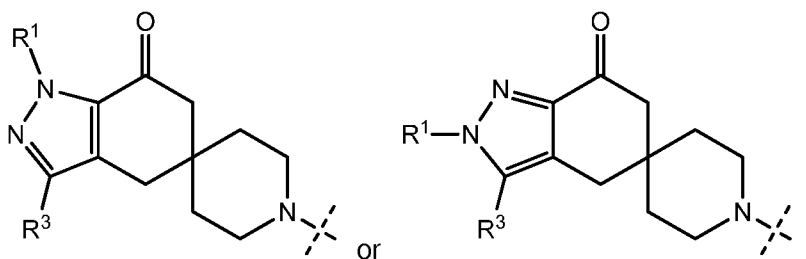
A first embodiment of the present invention relates to compounds having the structure of Formula A compound of Formula (I)



Formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

G is



R^1 is a (C_1-C_6) alkyl or (C_3-C_7) cycloalkyl; R^2 is indolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, quinolinyl or benzoimidazolyl; wherein each R^2 group is optionally substituted with one to two substituents independently selected from a cyano, $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy and halo; R^3 is hydrogen or (C_1-C_3) alkyl; L is a direct bond or $-X-(C_1-C_3)$ alkylene; X is a direct bond, O or S; R^4 and R^5 are each independently hydrogen, (C_1-C_3) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl or four to seven membered heterocyclyl wherein said (C_1-C_3) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl or four to seven membered heterocyclyl is optionally substituted with one to three fluoro or (C_1-C_3) alkoxy.

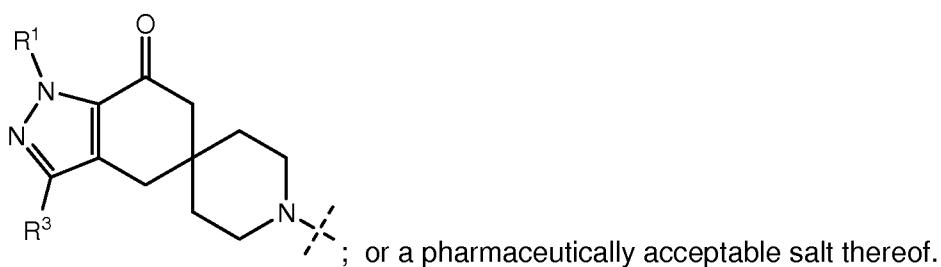
A second embodiment of the present invention is the compound of the first embodiment or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein R^2 is indolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, quinolinyl or benzoimidazolyl substituted with a cyano, $-L-C(O)NR^4R^5$ or $-L-NR^4R^5$.

A third embodiment of the present invention is the compound of the second embodiment or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein R^2 is indolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl,

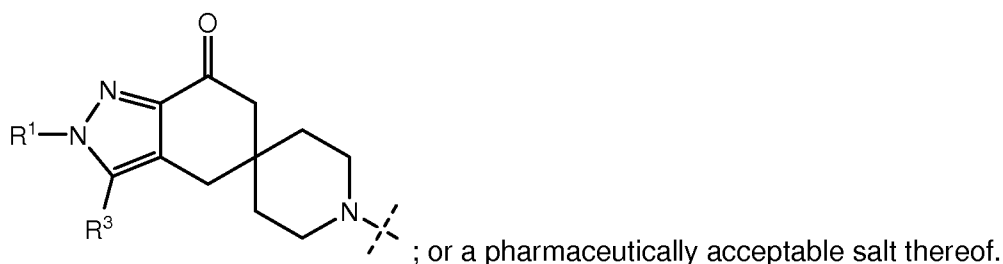
pyrazolopyridinyl, quinolinyl or benzoimidazolyl substituted with a $-L-C(O)NR^4R^5$ or $-L-NR^4R^5$; and L is a direct bond.

A fourth embodiment of the present invention is the compound of the first embodiment wherein R^1 is isopropyl, t-butyl or bicycle[1.1.1]pentanyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. A fifth embodiment of the present invention is the compound of any of the preceding
5 embodiments wherein R^3 is hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

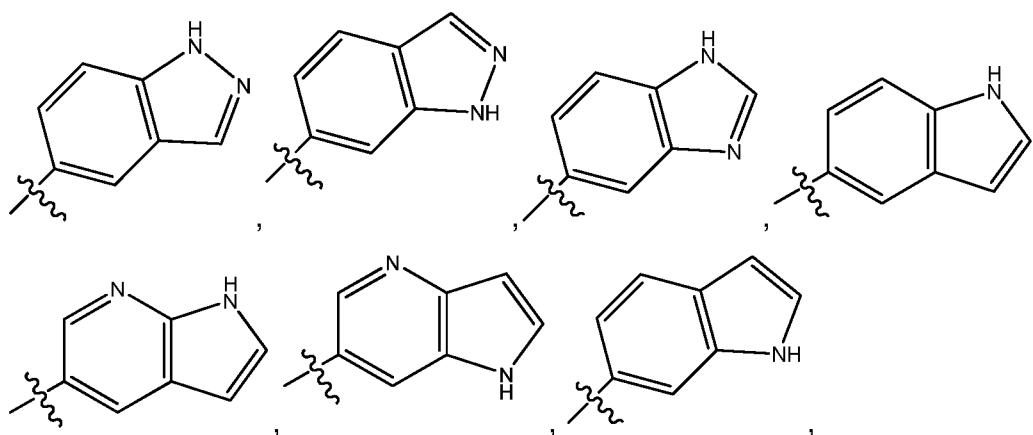
Another embodiment of the present invention is the a compound of the first embodiment wherein G is

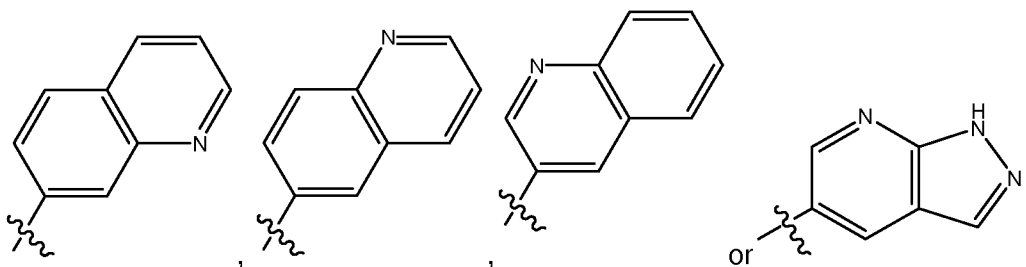


Another embodiment of the present invention is the compound of the first embodiment wherein G is



Another embodiment of the present invention is the compound wherein R^2 is

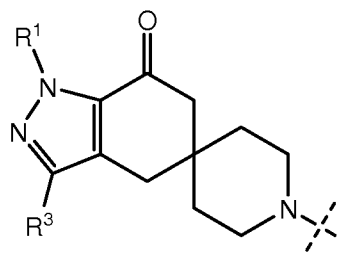




wherein each R^2 is substituted with a cyano, $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

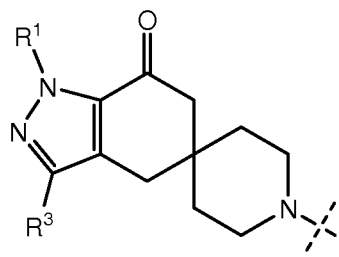
Yet another embodiment of the present invention is the compound or the preceding
 5 embodiment wherein R^2 is substituted with a cyano, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)CH_2CF_3$, $-OCH_2C(O)NH_2$; $-NH_2$, $-NHCH_3$ or $-NHC(CH_3)_3$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the present invention is the compound wherein G is



10 R^1 is a (C_1-C_6) alkyl or (C_3-C_7) cycloalkyl; R^2 is indolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, quinolinyl or benzoimidazolyl; wherein each R^2 group is optionally substituted with one to two substituents independently selected from a cyano, $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy and halo; R^3 is hydrogen or (C_1-C_3) alkyl; L is a direct bond or $-X(C_1-C_3)$ alkylene; X is a direct bond, O or S; and R^4 and R^5 are each
 15 wherein said (C_1-C_3) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl or four to seven membered heterocyclyl is optionally substituted with one to three fluoro or (C_1-C_3) alkoxy; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

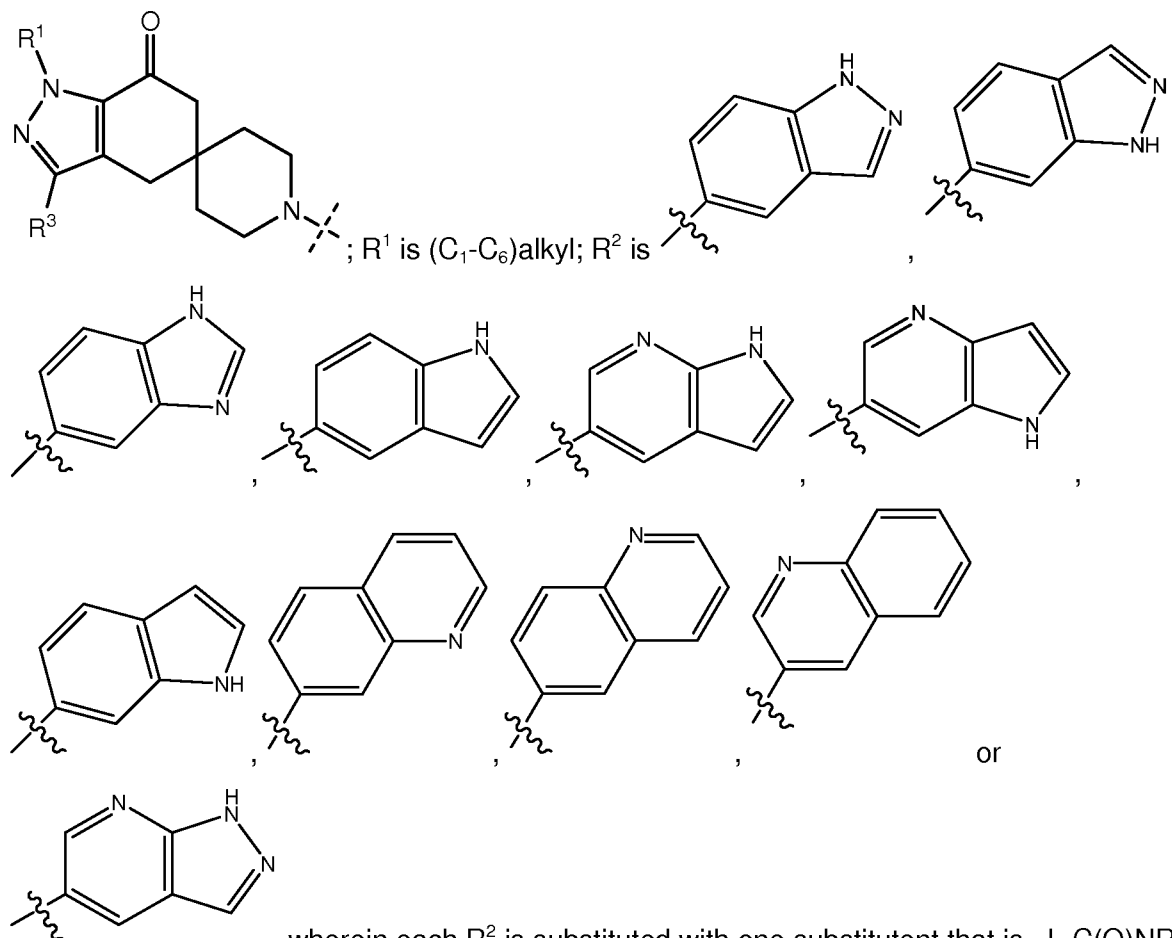
Another embodiment of the present invention is the compound wherein G is



20 R^1 is a (C_1-C_6) alkyl or (C_3-C_7) cycloalkyl; R^2 is indolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, quinolinyl or benzoimidazolyl; wherein each R^2 group is optionally substituted with one to two substituents independently selected from a cyano, $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy and halo; R^3 is hydrogen; L is a direct bond

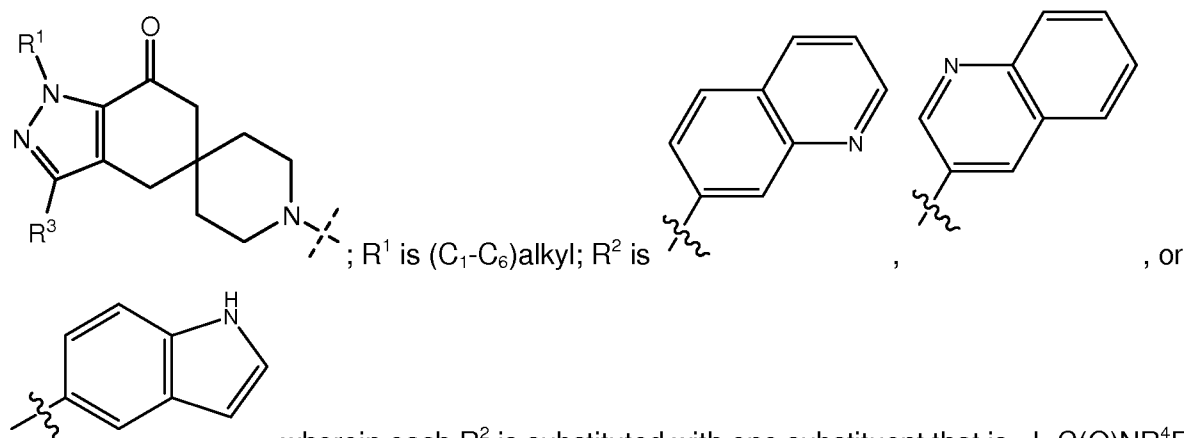
or $-X(C_1-C_3)\text{alkylene}$; X is a direct bond, O or S; and R^4 and R^5 are each independently hydrogen, $(C_1-C_3)\text{alkyl}$, $(C_3-C_7)\text{cycloalkyl}$ or four to seven membered heterocyclyl wherein said $(C_1-C_3)\text{alkyl}$, $(C_3-C_7)\text{cycloalkyl}$ or four to seven membered heterocyclyl is optionally substituted with one to three fluoro or $(C_1-C_3)\text{alkoxy}$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 Another embodiment of the present invention is the compound wherein G is



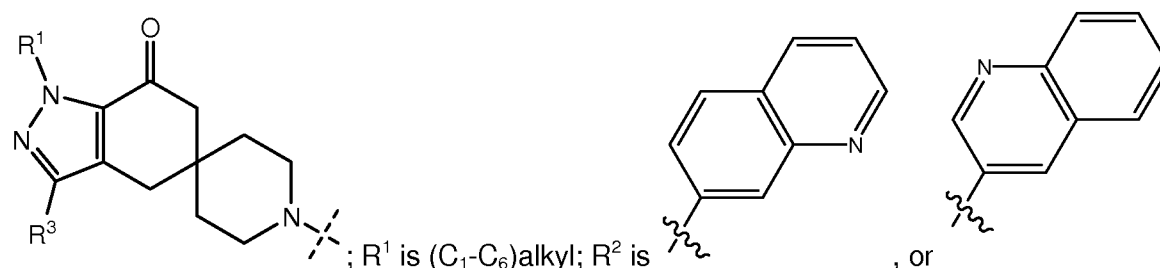
10 wherein each R^2 is substituted with one substituent that is $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$, or $(C_1-C_3)\text{alkoxy}$; R^3 is hydrogen; L is a direct bond or $-X(C_1-C_3)\text{alkylene}$; X is a direct bond, O or S; and R^4 and R^5 are each independently hydrogen or $(C_1-C_3)\text{alkyl}$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the present invention is the compound wherein G is



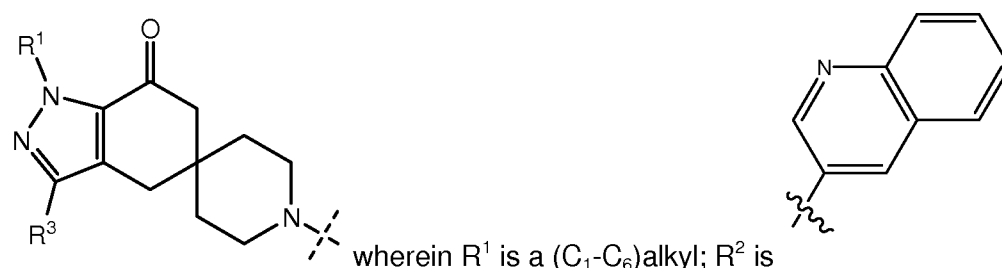
wherein each R^2 is substituted with one substituent that is $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$, or (C_1-C_3) alkoxy; L is a direct bond; and R^4 and R^5 are hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 Another embodiment of the present invention is the compound wherein G is



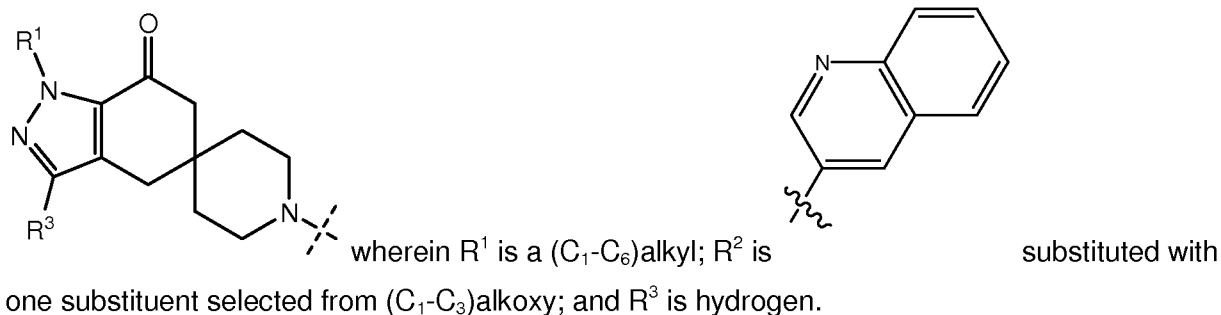
wherein each R^2 is substituted with one substituent that is $-L-NR^4R^5$ or (C_1-C_3) alkoxy; L is a direct bond; and R^4 and R^5 are hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 Another embodiment of the present invention is the compound of the first embodiment wherein G is

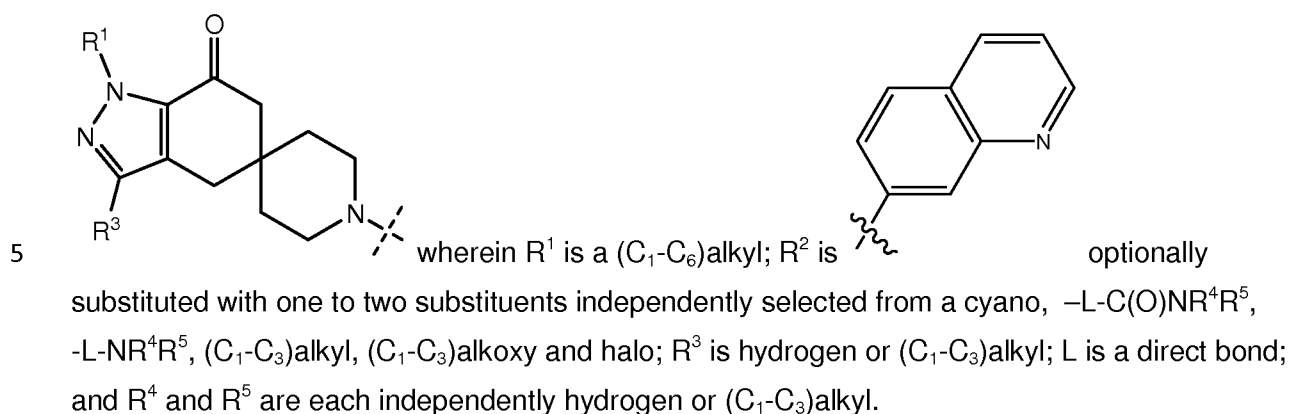


substituted with one to two substituents independently selected from a cyano, $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy and halo; R^3 is hydrogen or (C_1-C_3) alkyl; L is a direct bond; and R^4 and R^5 are each independently hydrogen or (C_1-C_3) alkyl.

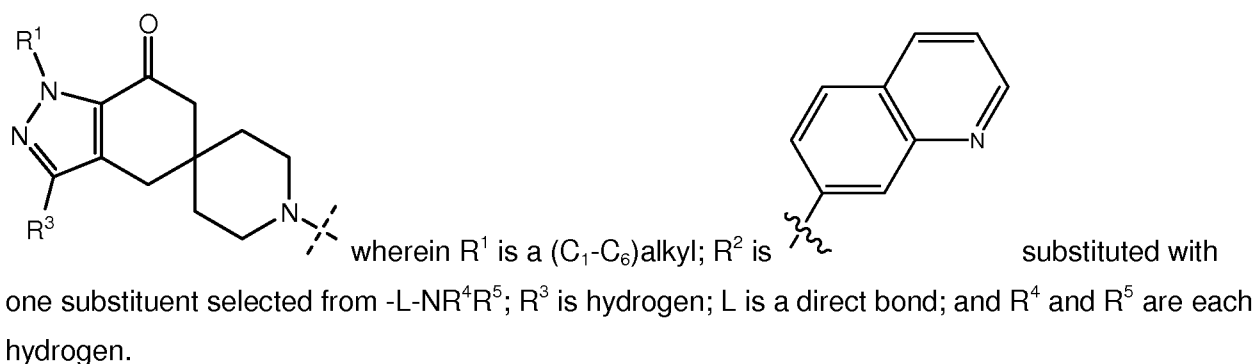
15 Another embodiment of the present invention is the compound of the first embodiment wherein G is



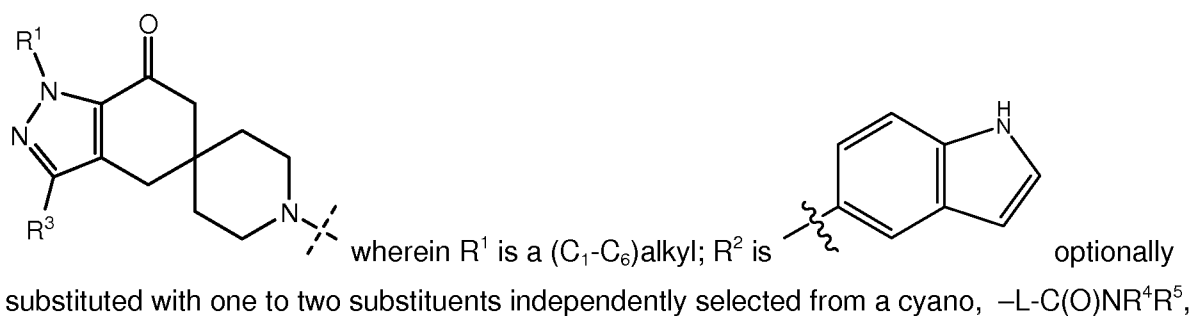
Another embodiment of the present invention is the compound of the first embodiment wherein G is



Another embodiment of the present invention is the compound of the first embodiment wherein G is

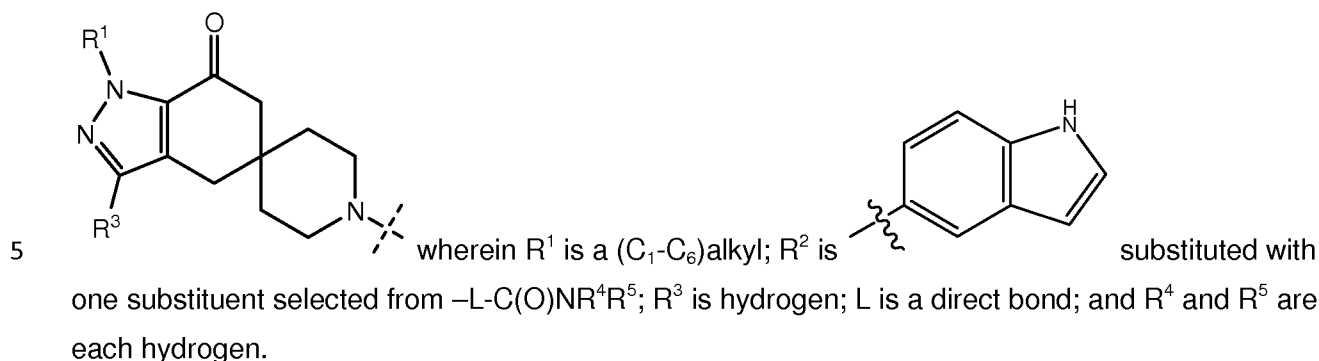


Another embodiment of the present invention is the compound of the first embodiment wherein G is

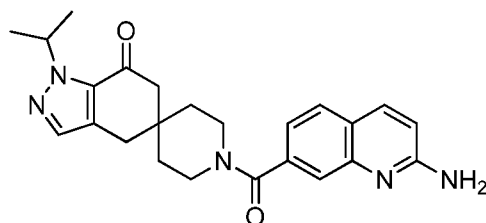


-L-NR⁴R⁵, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy and halo; R³ is hydrogen or (C₁-C₃)alkyl; L is a direct bond; and R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen or (C₁-C₃)alkyl.

Another embodiment of the present invention is the compound of the first embodiment wherein G is

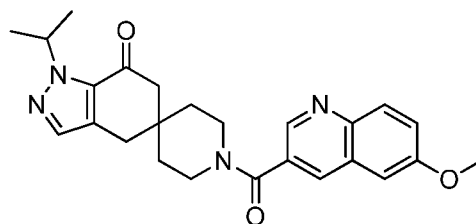


Another embodiment of the present invention is the compound of structure



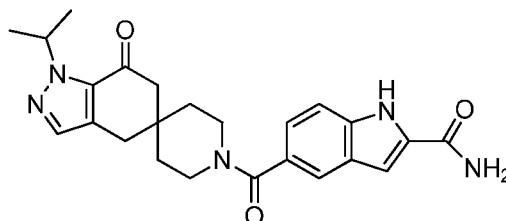
10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the present invention is the compound of structure



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the present invention is the compound of structure



15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another embodiment of the present invention is a compound selected from the group consisting of 6-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indole-3-carboxamide; 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-

5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indazole-3-carboxamide; 6-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-3-carboxamide; 6-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indazole-3-carboxamide; 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carboxamide; 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indole-2-carboxamide; 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indole-3-carboxamide; 1'-[(2-amino-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl]-1-isopropyl-1,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(6H)-one; 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide; N-ethyl-5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indazole-3-carboxamide; 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-indazole-3-carboxamide; 6-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indole-2-carboxamide; 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamide; 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxamide; 1-isopropyl-1'-[(2-(methylamino)-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl]-1,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(6H)-one; 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-benzimidazole-2-carboxamide; 5-[(1-tert-butyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indazole-3-carboxamide; 5-[(1-tert-butyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carboxamide; 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indole-3-carboxamide; 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indazole-3-carboxamide; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carboxamide; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indazole-3-carboxamide; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indole-2-carboxamide; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indole-3-carboxamide; 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indole-2-carboxamide; 1'-[(2-amino-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl]-2-tert-butyl-2,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(6H)-one; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-ethyl-1H-indazole-3-carboxamide; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-

indazole-3-carboxamide; 2-tert-butyl-1'-{[2-(methylamino)-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl}-2,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(6H)-one; 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-3-carboxamide; 6-[(2'-tert-butyl-7'-oxo-6',7'-dihydro-1H,2'H-spiro[piperidine-4,5'-pyrano[3,2-c]pyrazol]-1-yl)carbonyl]-1H-indazole-3-carboxamide; 6-[(2'-tert-butyl-7'-oxo-6',7'-dihydro-1H,2'H-spiro[piperidine-4,5'-pyrano[3,2-c]pyrazol]-1-yl)carbonyl]-1H-indole-2-carboxamide; 6-[(2'-tert-butyl-7'-oxo-6',7'-dihydro-1H,2'H-spiro[piperidine-4,5'-pyrano[3,2-c]pyrazol]-1-yl)carbonyl]-1H-indole-3-carboxamide; 5-[(2'-tert-butyl-7'-oxo-6',7'-dihydro-1H,2'H-spiro[piperidine-4,5'-pyrano[3,2-c]pyrazol]-1-yl)carbonyl]-1H-indole-2-carboxamide; 5-[(2'-tert-butyl-7'-oxo-6',7'-dihydro-1H,2'H-spiro[piperidine-4,5'-pyrano[3,2-c]pyrazol]-1-yl)carbonyl]-1H-indole-3-carboxamide; 5-[(2'-tert-butyl-7'-oxo-6',7'-dihydro-1H,2'H-spiro[piperidine-4,5'-pyrano[3,2-c]pyrazol]-1-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carboxamide; 1-[(2-amino-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl]-2'-tert-butyl-2'H-spiro[piperidine-4,5'-pyrano[3,2-c]pyrazol]-7'(6'H)-one; 2'-tert-butyl-1'-{[2-(methylamino)-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl}-2'H-spiro[piperidine-4,5'-pyrano[3,2-c]pyrazol]-7'(6'H)-one; 6-[(2'-tert-butyl-7'-oxo-6',7'-dihydro-1H,2'H-spiro[piperidine-4,5'-pyrano[3,2-c]pyrazol]-1-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-3-carboxamide; and 5-[(2'-tert-butyl-7'-oxo-6',7'-dihydro-1H,2'H-spiro[piperidine-4,5'-pyrano[3,2-c]pyrazol]-1-yl)carbonyl]-1H-benzimidazole-2-carboxamide.

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Yet another embodiment of the present invention is a compound selected from the group consisting of 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-3-carbonitrile; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonitrile; 1'-[(2-aminoquinolin-6-yl)carbonyl]-2-tert-butyl-2,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(6H)-one; 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-methyl-1H-indole-3-carboxamide; 6-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-methyl-1H-indole-3-carboxamide; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-cyclopropyl-1H-indazole-3-carboxamide; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-isopropyl-1H-indazole-3-carboxamide; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-propyl-1H-indazole-3-carboxamide; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-(2-methoxyethyl)-1H-indazole-3-carboxamide; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-cyclobutyl-1H-indazole-3-carboxamide; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-oxetan-3-yl-1H-indazole-3-carboxamide; 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-

1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-cyclopropyl-1H-indazole-3-carboxamide; 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide; 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-ethyl-1H-indazole-3-carboxamide; 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-(2-methoxyethyl)-1H-indazole-3-carboxamide; 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-isopropyl-1H-indazole-3-carboxamide; 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-propyl-1H-indazole-3-carboxamide; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-cyclopropyl-1H-indole-3-carboxamide; 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-cyclobutyl-1H-indazole-3-carboxamide; 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-oxetan-3-yl-1H-indazole-3-carboxamide; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-(2-methoxyethyl)-1H-indole-3-carboxamide; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-methyl-1H-indole-3-carboxamide; 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-ethyl-1H-indole-3-carboxamide; and 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-cyclopropyl-1H-indole-3-carboxamide; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Another aspect of the present invention is a pharmaceutical composition comprising an amount of a compound of Formula (I) as described in any of the embodiments; or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier. Preferably, the composition comprises a therapeutically effective amount of a compound of the present invention. The composition may also contain at least one additional pharmaceutical agent. Preferred agents include anti-diabetic agents and/or anti-obesity agents.

In yet another aspect of the present invention is a method for treating a disease, condition, or disorder mediated by the inhibition of acetyl-CoA carboxylase enzyme(s) in a mammal that includes the step of administering to a mammal, preferably a human, in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a pharmaceutical composition thereof.

Diseases, disorders, or conditions mediated by inhibitors of acetyl-CoA carboxylases include Type II diabetes and diabetes-related diseases, such as nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), hepatic insulin resistance, hyperglycemia, metabolic syndrome, impaired glucose tolerance, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, obesity, dyslipidemia, hypertension, hyperinsulinemia, and insulin resistance syndrome. Preferred diseases, disorders, or

conditions include Type II diabetes, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), hepatic insulin resistance, hyperglycemia, impaired glucose tolerance, obesity, and insulin resistance syndrome. More preferred are Type II diabetes, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), hepatic insulin resistance, hyperglycemia, and obesity. Most preferred is Type II diabetes.

5 A preferred embodiment is a method for treating (e.g. delaying the progression or onset of) Type 2 diabetes and diabetes-related disorders in animals comprising the step of administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a composition thereof.

10 A more preferred embodiment is a method for treating, or delaying the progression or onset of, Type 2 diabetes and diabetes-related disorders in a human comprising the step of administering to the human in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a composition thereof.

15 A most preferred embodiment is a method for treating, or delaying the progression or onset of, Type 2 diabetes in a human comprising the step of administering to the human in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a composition thereof.

20 Another preferred embodiment is a method for treating obesity and obesity-related disorders in animals comprising the step of administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a composition thereof.

25 Another preferred embodiment is a method for treating obesity and obesity-related disorders in a human comprising the step of administering to the human in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a composition thereof.

30 Yet another preferred embodiment is a method for treating nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) or hepatic insulin resistance in animals comprising the step of administering to an animal, in particular a human, in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a composition thereof.

35 Yet another preferred embodiment is a method for treating nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) or hepatic insulin resistance in a human comprising the step of administering to the human in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a composition thereof.

 Compounds of the present invention may be administered in combination with other pharmaceutical agents (in particular, anti-obesity and anti-diabetic agents described herein below).
35 The combination therapy may be administered as (a) a single pharmaceutical composition which

comprises a compound of the present invention, at least one additional pharmaceutical agent described herein and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier; or (b) two separate pharmaceutical compositions comprising (i) a first composition comprising a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier, and (ii) a second composition comprising at least one additional pharmaceutical agent described herein and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier. The pharmaceutical compositions may be administered simultaneously or sequentially and in any order.

Another embodiment is the use of a compound of the present invention in the manufacture of a medicament for treating a disease, condition or disorder that is modulated by the inhibition of acetyl-CoA carboxylase enzyme(s).

Another embodiment is the use of a compound of the present invention in the manufacture of a medicament for treating a disease, condition or disorder that is modulated by the inhibition of acetyl-CoA carboxylase enzyme(s) wherein the disease, condition, or disorder is Type 2 diabetes, diabetes-related disorders, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) or hepatic insulin resistance.

Another embodiment is the use of a compound of the present invention in the manufacture of a medicament for treating a disease, condition or disorder that is modulated by the inhibition of acetyl-CoA carboxylase enzyme(s) wherein the disease, condition, or disorder is Type 2 diabetes.

Another embodiment is the use the compound of Example 6, 14, or 25 in the manufacture of a medicament for treating a disease, condition or disorder that is modulated by the inhibition of acetyl-CoA carboxylase enzyme(s) wherein the disease, condition, or disorder is Type 2 diabetes, diabetes-related disorders, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) or hepatic insulin resistance.

Another embodiment is the use of the compound of Example 6, 14, or 25 in the manufacture of a medicament for treating a disease, condition or disorder that is modulated by the inhibition of acetyl-CoA carboxylase enzyme(s) wherein the disease, condition, or disorder is Type 2 diabetes.

Another embodiment is the use of the compound of Example 6 in the manufacture of a medicament for treating a disease, condition or disorder that is modulated by the inhibition of acetyl-CoA carboxylase enzyme(s) wherein the disease, condition, or disorder is Type 2 diabetes.

Another embodiment is the use of the compound of Example 14 in the manufacture of a medicament for treating a disease, condition or disorder that is modulated by the inhibition of acetyl-CoA carboxylase enzyme(s) wherein the disease, condition, or disorder is Type 2 diabetes.

Another embodiment is the use of the compound of Example 25 in the manufacture of a medicament for treating a disease, condition or disorder that is modulated by the inhibition of acetyl-CoA carboxylase enzyme(s) wherein the disease, condition, or disorder is Type 2 diabetes.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Definitions

The phrase “therapeutically effective amount” means an amount of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof that: (i) treats or prevents the particular disease, condition, or disorder, (ii) attenuates, ameliorates, or eliminates one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder, or (iii) prevents or delays the onset of one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder described herein.

The term “animal” refers to humans (male or female), companion animals (e.g., dogs, cats and horses), food-source animals, zoo animals, marine animals, birds and other similar animal species. “Edible animals” refers to food-source animals such as cows, pigs, sheep and poultry.

The phrase “pharmaceutically acceptable” indicates that the substance or composition must be compatible chemically and/or toxicologically, with the other ingredients comprising a formulation, and/or the mammal being treated therewith.

The terms “treating”, “treat”, or “treatment” embrace both preventative, i.e., prophylactic, and palliative treatment.

The terms “modulated” or “modulating”, or “modulate(s)”, as used herein, unless otherwise indicated, refers to the inhibition of the Acetyl-CoA carboxylases (ACC) enzyme(s) with compounds of the present invention.

The terms “mediated” or “mediating” or “mediate(s)”, as used herein, unless otherwise indicated, refers to the (i) treatment or prevention the particular disease, condition, or disorder, (ii) attenuation, amelioration, or elimination of one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder, or (iii) prevention or delay of the onset of one or more symptoms of the particular disease, condition, or disorder described herein, by inhibiting the Acetyl-CoA carboxylases (ACC) enzyme(s).

The term “compounds of the present invention” (unless specifically identified otherwise) refer to compounds of Formula (I) and any pharmaceutically acceptable salts of the compounds, as well as, all stereoisomers (including diastereoisomers and enantiomers), tautomers, conformational isomers, and isotopically labeled compounds. Hydrates and solvates of the compounds of the present invention are considered compositions of the present invention, wherein the compound is in association with water or solvent, respectively.

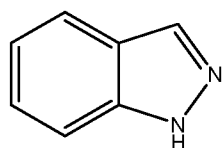
The terms “(C₁-C₆)alkyl” and “(C₁-C₃)alkyl” are alkyl groups of the specified number of carbons, from one to six or one to three carbons, respectively, which can be either straight chain or branched. For example, the term “(C₁-C₃)alkyl” has from one to three carbons and consists of methyl, ethyl, n-propyl and isopropyl. Alkoxy groups with a specified number of carbons are named in an analogous manner.

The term “(C₁-C₃)alkylene” are diradical (C₁-C₃)alkyl groups of from one to three carbons which can be either straight chain or branched. Representative examples of the term “(C₁-C₃)alkylene” include, but are not limited to, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂(CH₃)-, or -CH₂CH₂CH₂-.

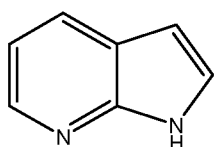
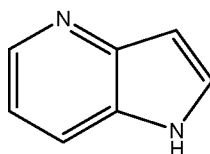
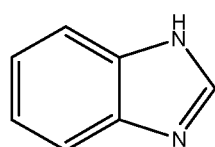
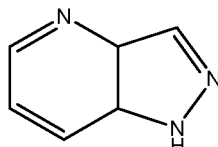
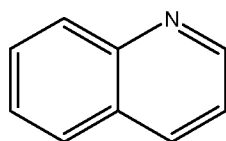
5 The term “(C₃-C₇)cycloalkyl” means a cycloalkyl group with three to seven carbon atoms and consists of cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl or can be a bicyclo ring system such as bicycle[1.1.1.]pentanyl. The term “halo” means fluoro, chloro, bromo or iodo.

The term “four to seven membered heterocyclyl” means a radical of a four to seven membered non-aromatic heterocycle. The point of attachment can be either through a carbon atom
10 or a nitrogen atom. Non-limiting examples of these include oxetanyl, tetrahydrofuranyl, morpholinyl, azetidiny, pyrrolodiny, piperidiny, piperazinyl and the like.

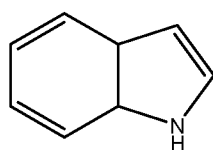
The terms indolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, quinolinyl or benzoimidazolyl are radicals of the groups shown below and the point of attachment is on a carbon atom of that group.



1H-indazole

1H-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine1H-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine1H-benzo[*d*]imidazole3a,7a-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine

quinoline



indole

15

In one embodiment, the compound of Formula (I) is a N1 ACC inhibitor compound having the following structure:

Compounds of the present invention may be synthesized by synthetic routes that include processes analogous to those well-known in the chemical arts, particularly in light of the description
20 contained herein. The starting materials are generally available from commercial sources such as Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) or are readily prepared using methods well known to those skilled in the art (e.g., prepared by methods generally described in Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), or Beilsteins Handbuch

der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, including supplements (also available via the Beilstein online database)).

For illustrative purposes, the reaction schemes depicted below provide potential routes for synthesizing the compounds of the present invention as well as key intermediates. For a more detailed description of the individual reaction steps, see the Examples section below. Those skilled in the art will appreciate that other synthetic routes may be used to synthesize the inventive compounds. Although specific starting materials and reagents are depicted in the schemes and discussed below, other starting materials and reagents can be easily substituted to provide a variety of derivatives and/or reaction conditions. In addition, many of the compounds prepared by the methods described below can be further modified in light of this disclosure using conventional chemistry well known to those skilled in the art.

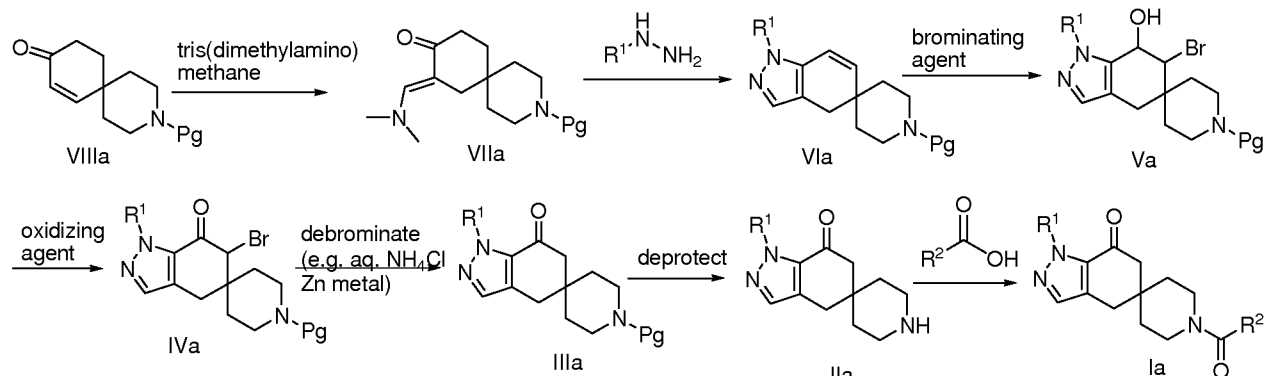
In the preparation of compounds of the present invention, protection of remote functionality (e.g., primary or secondary amine) of intermediates may be necessary. The need for such protection will vary depending on the nature of the remote functionality and the conditions of the preparation methods. Suitable amino-protecting groups (NH-Pg) include acetyl, trifluoroacetyl, *t*-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBz) and 9-fluorenylmethylenoxycarbonyl (Fmoc). Similarly, a "hydroxy-protecting group" refers to a substituent of a hydroxy group that blocks or protects the hydroxy functionality. Suitable hydroxyl-protecting groups (O-Pg) include for example, allyl, acetyl, silyl, benzyl, *para*-methoxybenzyl, trityl, and the like. The need for such protection is readily determined by one skilled in the art. For a general description of protecting groups and their use, see T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

The following reaction schemes, Reaction Schemes I through Reaction Scheme III, provide representative procedures that are used to prepare the compounds of Formula (I). It is to be understood that these reaction schemes are to be construed in a non-limiting manner and that reasonable variations of the depicted methods can be used to prepare the compounds of Formula (I).

Reaction Scheme I outlines the general procedures one could use to provide N1 ACC inhibitor compounds of the present invention having Formula Ia, which is a compound of Formula (I) in which R¹ is a (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₇)cycloalkyl and R² is indolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, quinolinyl or benzoimidazolyl; wherein each R² group is optionally substituted with one to two substituents independently selected from a cyano, -L-C(O)NR⁴R⁵, -L-NR⁴R⁵, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy and halo; R³ is hydrogen; L is a direct bond or -X(C₁-C₃)alkylene; X is a direct bond, O or S; and R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen, (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl or four to seven membered heterocyclyl wherein said (C₁-C₃)alkyl, (C₃-

C₇)cycloalkyl or four to seven membered heterocyclyl is optionally substituted with one to three fluoro or (C₁-C₃)alkoxy.

REACTION SCHEME I



According to Scheme I, the compound of VIIa can be formed by reacting the compound of formula VIIIa wherein Pg represents an appropriate amine protecting group with tris(dimethylamino)methane in an appropriate solvent. The reaction can be carried out in an appropriate solvent such as toluene at an elevated temperature, such as reflux, for a period of 1 to 24 hours to provide the compound of formula VIIa. The compound of formula VIa can be formed by reacting the compound of formula VIIa with an appropriate alkyl or cycloalkyl hydrazine (R₁NHNH₂, such as t-butyl hydrazine, isopropyl hydrazine or bicycle[1.1.1]pentanyl hydrazine) in an appropriate solvent such as ethanol. For example, the compound of formula VIa can be formed by reacting VIIa with an appropriate alkyl hydrazine (R₁NHNH₂), optionally in the presence of a base such as potassium carbonate ("K₂CO₃") in refluxing ethanol to provide the desired cyclized compound, at a temperature of about 20°C to about 80°C for about 2 to 24 hours.

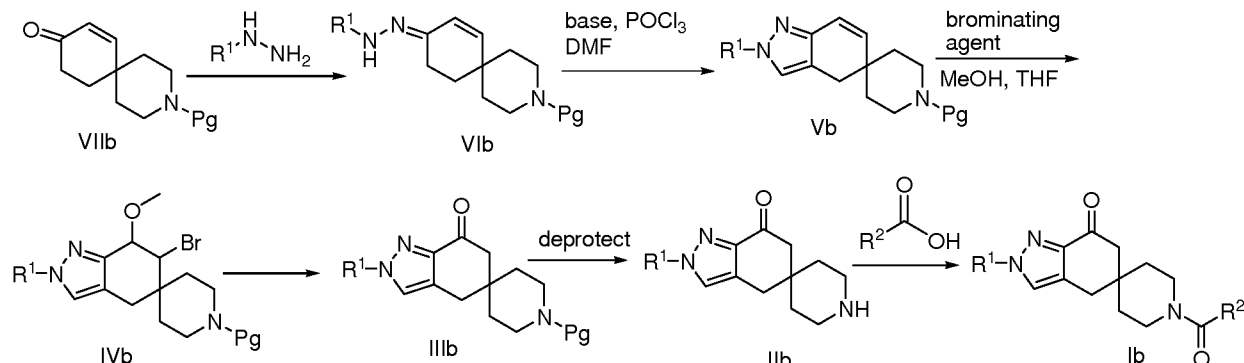
The compound of formula Va can be formed by converting the compound of formula VIa to the corresponding hydroxy bromide derivative by reaction with an appropriate brominating reagent and water in an appropriate solvent. For example, the compound of formula Va can be formed by reacting the compound of formula VIa with N-bromosuccinimide (NBS) and water in tetrahydrofuran at room temperature for 1 hour to provide the corresponding hydroxy bromo derivative of formula Va. The compound of formula IVa can then be formed by oxidation of the compound of formula Va with an appropriate oxidizing agent in an appropriate solvent. For example, the compound of formula Va can be oxidized by treatment with Jones reagent in acetone at 0°C to room temperature for a period of 15 minutes to 4 hours followed by extractive workup. The compound of formula IVa can then be debrominated by treatment with aqueous ammonium chloride and zinc metal in an appropriate solvent such as tetrahydrofuran for 15 minutes to 4 hours, typically at room temperature.

The compound of formula IIIa can then be deprotected to provide the free spiropiperidine derivative of formula IIa using standard methods which depend on which protecting group Pg has been employed. For example, when Pg represents BOC, standard strong acid deprotection conditions, such as 4N hydrochloric acid in dioxane or trifluoroacetic acid in an appropriate solvent such as dichloromethane, can be used to remove the BOC group. When Pg represents Cbz, hydrogenation over palladium on carbon in ethanol or treatment with a hydrogen source such as ammonium formate or 1-methyl-1,4-cyclohexadiene in the presence of palladium on carbon in ethanol or ethyl acetate can be employed to carry out the deprotection.

The spiropiperidine derivative of formula IIa can then be acylated by employing standard methods to provide the compound of formula Ia. For example, the compound (Ia) may then be formed using a standard peptide coupling reaction with the desired carboxylic acid (R^2CO_2H). For example, the spiropiperidine intermediate (IIa) and carboxylic acid (R^2CO_2H) may be coupled by forming an activated carboxylic acid ester, such as by contacting the carboxylic acid (R^2CO_2H) with a peptide coupling reagent, such as O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium hexafluorophosphate ("HATU") or 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride ("EDC·HCl"), in the presence or absence of an activating agent, such as hydroxybenzotriazole ("HOBT") and in the presence of a suitable base, such as *N,N*-diisopropylethylamine ("DIEA"), triethylamine or *N*-methylmorpholine ("NMM"), in a suitable solvent such as THF and/or DMF, dimethylacetamide ("DMA") or dichloromethane and then contacting the activated carboxylic acid ester with the spiropiperidine derivative IIa to form a compound of formula Ia.

Reaction Scheme II outlines the general procedures one could use to provide N2 ACC inhibitor compounds of the present invention having Formula Ib, in which R^1 is a (C_1-C_6)alkyl or (C_3-C_7)cycloalkyl and R^2 is indolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, quinolinyl or benzoimidazolyl; wherein each R^2 group is optionally substituted with one to two substituents independently selected from a cyano, $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$, (C_1-C_3)alkyl, (C_1-C_3)alkoxy and halo; R^3 is hydrogen; L is a direct bond or $-X(C_1-C_3)$ alkylene; X is a direct bond, O or S; and R^4 and R^5 are each independently hydrogen, (C_1-C_3)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl or four to seven membered heterocyclyl wherein said (C_1-C_3)alkyl, (C_3-C_7)cycloalkyl or four to seven membered heterocyclyl is optionally substituted with one to three fluoro or (C_1-C_3)alkoxy.

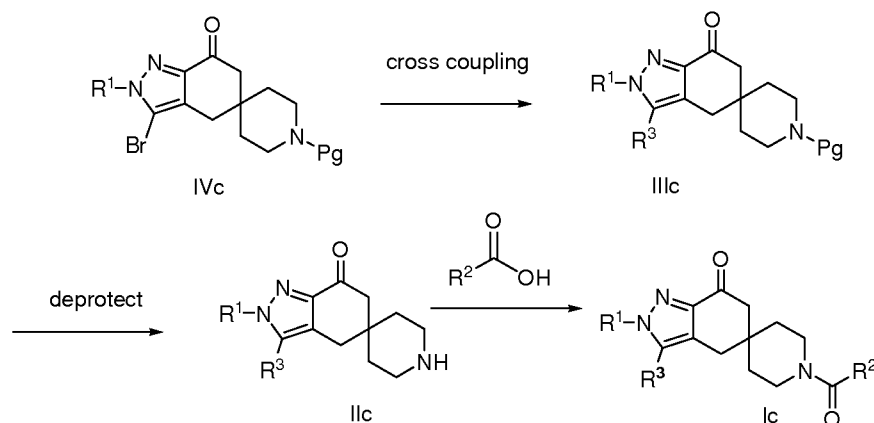
REACTION SCHEME II



According to Scheme II, reaction of the compound of formula VIIb with an appropriate hydrazine derivative $R^1\text{-NHNH}^2$ provides the compound of formula VIb. The reaction is typically carried out in an appropriate solvent such as ethanol at an elevated temperature such as 60°C to reflux for a period of about 1 to 48 hours to provide the compound of formula VIb. When the hydrazine derivative $R^1\text{-NHNH}^2$ employed is in the form of its corresponding acid addition salt, such as a hydrochloride salt, it is to be appreciated that the compound of formula VIb formed may also exist as a salt. When the compound of formula VIb exists as the salt form, it is typically treated with an appropriate base, such as sodium bicarbonate, in an appropriate solvent, such as dichloromethane, for 15 minutes to 4 hours at ambient temperature prior to conversion to the compound of formula Vb. The compound of formula Vb is formed by first reacting phosphorous oxychloride with dimethylformamide at 0°C then adding the compound of formula VIb and cyclizing it at an elevated temperature, such as 80°C for a period of 1 to 24 hours. The compound of formula Vb is then converted to the corresponding methoxy bromo derivative of formula IVb by reaction with an appropriate brominating agent and methanol in an appropriate solvent such as tetrahydrofuran. For example, reaction of the compound Vb with N-bromosuccinimide in 20% methanol/tetrahydrofuran for 30 minutes to 4 hours at ambient temperature can provide the compound of formula IVb. Treatment of the compound of formula IVb with an appropriate base, such as potassium t-butoxide, in an appropriate solvent such as tetrahydrofuran for 15 minutes to 2 hours followed by acidification with an appropriate acid, such as 2N hydrochloric acid, can provide the compound of formula IIIb. Deprotection of the compound of formula IIIb, followed by coupling with the acid $R^2\text{CO}_2\text{H}$ in the manner described previously in Reaction Scheme I provides the compound of formula Ib.

Reaction Scheme III outlines the general procedures one could use to provide N2 ACC inhibitor compounds of the present invention having Formula Ic, in which R^1 and R^2 are as previously and R^3 is an alkyl group.

REACTION SCHEME III



The compound of formula IIIc may be formed by palladium catalyzed cross-coupling of the bromide of formula IVc with an alkyl or alkenyl tributylstannane such as methyl tri-nbutylstannane or vinyl tri-nbutylstannane or allyl tri-nbutylstannane or a trialkyl boroxine such as trimethyl boroxine or trivinyl boroxine in the presence of a palladium catalyst such as tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0) or a precatalyst and ligand combination such as palladium(II)acetate and 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl ("SPhos") and in the presence or absence of a base such as potassium carbonate in a protic solvent such as ethanol or t-amyl alcohol or an aprotic solvent such as tetrahydrofuran or dimethylformamide at a temperature of about 20°C to about 100°C for about 2 hours to about 18 hours or at a temperature of about 100°C to about 150°C for about 5 minutes to about 60 minutes under microwave heating. If a alkenyl trialkylstannane or alkenyl boroxine is utilized to install the R³ group, reduction of the resulting olefin may be affected by hydrogenation over palladium on carbon in ethanol or treatment with a hydrogen source such as ammonium formate or 1-methyl-1,4-cyclohexadiene in the presence of palladium on carbon in ethanol or ethyl acetate.

The compound of formula IIIc may then be deprotected to provide the free spiropiperidine derivative of formula IIc using standard methods which depend on which protecting group Pg has been employed. For example, when Pg represents BOC, standard strong acid deprotection conditions, such as 4N hydrochloric acid in dioxane or trifluoroacetic acid in an appropriate solvent such as dichloromethane, can be used to remove the BOC group. When Pg represents Cbz, hydrogenation over palladium on carbon in ethanol or treatment with a hydrogen source such as ammonium formate or 1-methyl-1,4-cyclohexadiene in the presence of palladium on carbon in ethanol or ethyl acetate may be employed to carry out the deprotection.

The spiropiperidine derivative of formula IIc may then be acylated by employing standard methods to provide the compound of Formula Ic. For example, the compound Ic may then be formed using a standard peptide coupling reaction with the desired carboxylic acid (R^2CO_2H). For example, the spiropiperidine intermediate IIc and carboxylic acid (R^2CO_2H) may be coupled by forming an activated carboxylic acid ester, such as by contacting the carboxylic acid (R^2CO_2H) with a peptide coupling reagent, such as HATU or EDC·HCl, in the presence or absence of an activating agent, such as HOBT and in the presence of a suitable base, such as DIEA, triethylamine or NMM, in a suitable solvent such as THF and/or DMF, DMA or dichloromethane and then contacting the activated carboxylic acid ester with the spiropiperidine derivative IIc to form a compound of Formula Ic. Similar methodology can be employed to prepare the corresponding N1 analogues (where R^1 is on N1 of the pyrazole ring rather than on N2 as shown in Reaction Scheme III).

The compounds of the present invention may be isolated and used *per se* or in the form of their pharmaceutically acceptable salts. In accordance with the present invention, compounds with multiple basic nitrogen atoms can form salts with varying number of equivalents ("eq.") of acid. It will be understood by practitioners that all such salts are within the scope of the present invention.

Pharmaceutically acceptable salts, as used herein in relation to compounds of the present invention, include pharmaceutically acceptable inorganic and organic salts of the compound. These salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of a compound, or by separately reacting the compound thereof, with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. Representative salts include, but are not limited to, the hydrobromide, hydrochloride, hydroiodide, sulfate, bisulfate, nitrate, acetate, trifluoroacetate, oxalate, besylate, palmitate, pamoate, malonate, stearate, laurate, malate, borate, benzoate, lactate, phosphate, hexafluorophosphate, benzene sulfonate, tosylate, formate, citrate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, mesylate, glucoheptonate, lactobionate and laurylsulphonate salts, and the like. These may also include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium, potassium, calcium, magnesium, and the like, as well as non-toxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations including, but not limited to, ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylammonium, dimethylammonium, trimethylammonium, triethylammonium, ethylammonium, and the like. For additional examples see, for example, Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

Compounds of the present invention may exist in more than one crystal form. Polymorphs of compounds of Formula (I) and salts thereof (including solvates and hydrates) form part of this invention and may be prepared by crystallization of a compound of the present invention under different conditions. For example, using different solvents or different solvent mixtures for recrystallization; crystallization at different temperatures; various modes of cooling, ranging from

very fast to very slow cooling during crystallization. Polymorphs may also be obtained by heating or melting a compound of the present invention followed by gradual or fast cooling. The presence of polymorphs may be determined by solid probe nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, infrared (IR) spectroscopy, differential scanning calorimetry, powder X-ray diffraction or such other techniques.

This invention also includes isotopically-labeled compounds, which are identical to those described by Formula (I), but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, sulfur and fluorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , ^{129}I , and ^{18}F respectively. Certain isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ^3H), and carbon-14 (i.e., ^{14}C), isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium (i.e., ^2H), can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labeled compounds of the present invention can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labeled reagent for a non-isotopically labeled reagent.

The compounds of the present invention may contain stereogenic centers. These compounds may exist as mixtures of enantiomers or as pure enantiomers. Wherein a compound includes a stereogenic center, the compounds may be resolved into the pure enantiomers by methods known to those skilled in the art, for example by formation of diastereoisomeric salts which may be separated, for example, by crystallization; formation of stereoisomeric derivatives or complexes which may be separated, for example, by crystallization, gas-liquid or liquid chromatography; selective reaction of one enantiomer with an enantiomer-specific reagent, for example enzymatic esterification; or gas-liquid or liquid chromatography in a chiral environment, for example on a chiral support for example silica with a bound chiral ligand or in the presence of a chiral solvent. It will be appreciated that where the desired stereoisomer is converted into another chemical entity by one of the separation procedures described above, a further step is required to liberate the desired enantiomeric form. Alternatively, the specific stereoisomers may be synthesized by using an optically active starting material, by asymmetric synthesis using optically

active reagents, substrates, catalysts or solvents, or by converting one stereoisomer into the other by asymmetric transformation.

Compounds of the present invention may exist in different stable conformational forms which may be separable. Torsional asymmetry due to restricted rotation about an asymmetric
5 single bond, for example because of steric hindrance or ring strain, may permit separation of different conformers. The compounds of the present invention further include each conformational isomer of compounds of Formula (I) and mixtures thereof.

Compounds of the present invention are useful for treating diseases, conditions and/or disorders modulated by the inhibition of the acetyl-CoA carboxylases enzyme(s) (in particular,
10 ACC1 and ACC2). Another embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent or carrier. The compounds of the present invention (including the compositions and processes used therein) may also be used in the manufacture of a medicament for the therapeutic applications described herein.

15 A typical formulation is prepared by mixing a compound of the present invention and a carrier, diluent or excipient. Suitable carriers, diluents and excipients are well known to those skilled in the art and include materials such as carbohydrates, waxes, water soluble and/or swellable polymers, hydrophilic or hydrophobic materials, gelatin, oils, solvents, water, and the like. The particular carrier, diluent or excipient used will depend upon the means and purpose for which
20 the compound of the present invention is being applied. Solvents are generally selected based on solvents recognized by persons skilled in the art as safe (GRAS) to be administered to a mammal. In general, safe solvents are non-toxic aqueous solvents such as water and other non-toxic solvents that are soluble or miscible in water. Suitable aqueous solvents include water, ethanol, propylene glycol, polyethylene glycols (e.g., PEG400, PEG300), etc. and mixtures thereof. The
25 formulations may also include one or more buffers, stabilizing agents, surfactants, wetting agents, lubricating agents, emulsifiers, suspending agents, preservatives, antioxidants, opaquing agents, glidants, processing aids, colorants, sweeteners, perfuming agents, flavoring agents and other known additives to provide an elegant presentation of the drug (i.e., a compound of the present invention or pharmaceutical composition thereof) or aid in the manufacturing of the pharmaceutical
30 product (i.e., for use in the preparing a medicament).

The formulations may be prepared using conventional dissolution and mixing procedures. For example, the bulk drug substance (i.e., compound of the present invention or stabilized form of the compound (e.g., complex with a cyclodextrin derivative or other known complexation agent)) is dissolved in a suitable solvent in the presence of one or more of the excipients described above.

35 The dissolution rate of poorly water-soluble compounds may be enhanced by the use of a spray-

dried dispersion, such as those described by Takeuchi, H., et al. in "Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamide) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants" J. Pharm. Pharmacol., 39, 769-773 (1987); and EP0901786 B1 (US2002/009494), incorporated herein by reference. The compound of the present invention is typically formulated
5 into pharmaceutical dosage forms to provide an easily controllable dosage of the drug and to give the patient an elegant and easily handleable product.

The pharmaceutical compositions also include solvates and hydrates of the compounds of the present invention. The term "solvate" refers to a molecular complex of a compound represented by Formula (I) (including pharmaceutically acceptable salts thereof) with one or more
10 solvent molecules. Such solvent molecules are those commonly used in the pharmaceutical art, which are known to be innocuous to the recipient, e.g., water, ethanol, ethylene glycol, and the like. The term "hydrate" refers to the complex where the solvent molecule is water. The solvates and/or hydrates preferably exist in crystalline form. Other solvents may be used as intermediate solvates in the preparation of more desirable solvates, such as methanol, methyl t-butyl ether, ethyl acetate,
15 methyl acetate, (S)-propylene glycol, (R)-propylene glycol, 1,4-butyne-diol, and the like.

The pharmaceutical composition (or formulation) for application may be packaged in a variety of ways depending upon the method used for administering the drug. Generally, an article for distribution includes a container having deposited therein the pharmaceutical formulation in an appropriate form. Suitable containers are well-known to those skilled in the art and include
20 materials such as bottles (plastic and glass), sachets, ampoules, plastic bags, metal cylinders, and the like. The container may also include a tamper-proof assemblage to prevent indiscreet access to the contents of the package. In addition, the container has deposited thereon a label that describes the contents of the container. The label may also include appropriate warnings.

The present invention further provides a method of treating diseases, conditions and/or
25 disorders modulated by the inhibition of the acetyl-CoA carboxylases enzyme(s) in an animal that includes administering to an animal in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of the present invention or a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier. The method is particularly useful for treating diseases, conditions and/or
30 disorders that benefit from the inhibition of acetyl-CoA carboxylases enzyme(s).

One aspect of the present invention is the treatment of obesity, and obesity-related disorders (e.g., overweight, weight gain, or weight maintenance).

Obesity and overweight are generally defined by body mass index (BMI), which is correlated with total body fat and estimates the relative risk of disease. BMI is calculated by weight in
35 kilograms divided by height in meters squared (kg/m^2). Overweight is typically defined as a BMI of

25-29.9 kg/m², and obesity is typically defined as a BMI of 30 kg/m². See, e.g., National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083 (1998).

5 Another aspect of the present invention is for the treatment (e.g., delaying the progression or onset) of diabetes or diabetes-related disorders including Type 1 (insulin-dependent diabetes mellitus, also referred to as "IDDM") and Type 2 (noninsulin-dependent diabetes mellitus, also referred to as "NIDDM") diabetes, impaired glucose tolerance, insulin resistance, hyperglycemia, and diabetic complications (such as atherosclerosis, coronary heart disease, stroke, peripheral
10 vascular disease, nephropathy, hypertension, neuropathy, and retinopathy).

In yet another aspect of the present invention is the treatment of obesity co-morbidities, such as metabolic syndrome. Metabolic syndrome includes diseases, conditions or disorders such as dyslipidemia, hypertension, insulin resistance, diabetes (e.g., Type 2 diabetes), coronary artery disease and heart failure. For more detailed information on Metabolic Syndrome, see, e.g.,
15 Zimmet, P.Z., et al., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth – Where Does the International Diabetes Federation Stand?," Diabetes & Endocrinology, 7(2), (2005); and Alberti, K.G., et al., "The Metabolic Syndrome – A New Worldwide Definition," Lancet, 366, 1059-62 (2005). Preferably, administration of the compounds of the present invention provides a statistically significant ($p < 0.05$) reduction in at least one cardiovascular disease risk
20 factor, such as lowering of plasma leptin, C-reactive protein (CRP) and/or cholesterol, as compared to a vehicle control containing no drug. The administration of compounds of the present invention may also provide a statistically significant ($p < 0.05$) reduction in glucose serum levels.

In yet another aspect of the invention is the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and hepatic insulin resistance.

25 For a normal adult human having a body weight of about 100 kg, a dosage in the range of from about 0.001 mg to about 10 mg per kilogram body weight is typically sufficient, preferably from about 0.01 mg/kg to about 5.0 mg/kg, more preferably from about 0.01 mg/kg to about 1 mg/kg. However, some variability in the general dosage range may be required depending upon the age and weight of the subject being treated, the intended route of administration, the particular
30 compound being administered and the like. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a particular patient is well within the ability of one of ordinary skill in the art having the benefit of the instant disclosure. It is also noted that the compounds of the present invention can be used in sustained release, controlled release, and delayed release formulations, which forms are also well known to one of ordinary skill in the art.

The compounds of this invention may also be used in conjunction with other pharmaceutical agents for the treatment of the diseases, conditions and/or disorders described herein. Therefore, methods of treatment that include administering compounds of the present invention in combination with other pharmaceutical agents are also provided. Suitable pharmaceutical agents that may be used in combination with the compounds of the present invention include anti-obesity agents (including appetite suppressants), anti-diabetic agents, anti-hyperglycemic agents, lipid lowering agents, and anti-hypertensive agents.

Suitable lipid lowering agents that can be combined with the compounds of the present invention include, for example, those described at page 30, line 20 through page 31, line 30 of WO 2011005611. The lipid lowering agents include bile acid sequestrants, HMG-CoA reductase inhibitors, HMG-CoA synthase inhibitors, cholesterol absorption inhibitors, acyl coenzyme A-cholesterol acyl transferase (ACAT) inhibitors, CETP inhibitors, squalene synthetase inhibitors, PPAR α agonists, FXR receptor modulators, LXR receptor modulators, lipoprotein synthesis inhibitors, rennin angiotensin system inhibitors, PPAR δ partial agonists, bile acid reabsorption inhibitors, PPAR γ agonists, triglyceride synthesis inhibitors, microsomal triglyceride transport inhibitors, transcription modulators, squalene epoxidase inhibitors, low density lipoprotein receptor inducers, platelet aggregation inhibitors, 5-LO or FLAP inhibitors, niacin bound chromium and other agents that affect lipid composition.

Suitable anti-hypertensive agents that can be combined with the compounds of the present invention include, for example, those described at page 31, line 31 through page 32, line 18 of WO 2011005611. The anti-hypertensive agents include diuretics, beta-adrenergic blockers, calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, neutral endopeptidase inhibitors, endothelin antagonists, vasodilators, angiotensin II receptor antagonists, α/β adrenergic blockers, alpha 1 blockers, alpha 2 agonists, aldosterone inhibitors, mineralocorticoid receptor inhibitors, renin inhibitors and angiotensin-2-binding agents.

Suitable anti-diabetic agents include an acetyl-CoA carboxylase- (ACC) inhibitor such as those described in WO2009144554, WO2003072197, WO2009144555 and WO2008065508, a diacylglycerol O-acyltransferase 1 (DGAT-1) inhibitor, such as those described in WO09016462 or WO2010086820, AZD7687 or LCQ908, diacylglycerol O-acyltransferase 2 (DGAT-2) inhibitor, monoacylglycerol O-acyltransferase inhibitors, a phosphodiesterase (PDE)-10 inhibitor, an AMPK activator, a sulfonylurea (e.g., acetohexamide, chlorpropamide, diabinese, glibenclamide, glipizide, glyburide, glimepiride, gliclazide, glipentide, gliquidone, glisolamide, tolazamide, and tolbutamide), a meglitinide, an α -amylase inhibitor (e.g., tendamistat, trestatin and AL-3688), an α -glucoside hydrolase inhibitor (e.g., acarbose), an α -glucosidase inhibitor (e.g., adiposine, camiglibose, emiglitate, miglitol, voglibose, pradiamin-Q, and salbostatin), a PPAR γ agonist (e.g., balaglitazone,

ciglitazone, darglitazone, englitazone, isaglitazone, pioglitazone, rosiglitazone and troglitazone), a PPAR α/γ agonist (e.g., CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 and SB-219994), a biguanide (e.g., metformin), a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) modulator such as an agonist (e.g., exendin-3 and exendin-4), liraglutide, albiglutide, exenatide (Byetta®), albiglutide, taspoglutide, lixisenatide, dulaglutide, semaglutide, NN-9924, TTP-054, a protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitor (e.g., trodusquemine, hyrtiosal extract, and compounds disclosed by Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), SIRT-1 inhibitor (e.g., resveratrol, GSK2245840 or GSK184072), a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor (e.g., those in WO2005116014, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, dutogliptin, linagliptin and saxagliptin), an insulin secretagogue, a fatty acid oxidation inhibitor, an A2 antagonist, a c-jun amino-terminal kinase (JNK) inhibitor, glucokinase activators (GKa) such as those described in WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 or GKM-001, insulin, an insulin mimetic, a glycogen phosphorylase inhibitor (e.g. GSK1362885), a VPAC2 receptor agonist, SGLT2 inhibitors, such as those described in E.C. Chao et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 9, 551-559 (July 2010) including dapagliflozin, canagliflozin, BI-10733, tofogliflozin (CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 and LX4211 as well as those in WO2010023594, a glucagon receptor modulator such as those described in Demong, D.E. et al. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2008, 43, 119-137, GPR119 modulators, particularly agonists, such as those described in WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. et al. in *Medicinal Chemistry* 2009, 44, 149-170 (e.g. MBX-2982, GSK1292263, APD597 and PSN821), FGF21 derivatives or analogs such as those described in Kharitonov, A. et al. et al., *Current Opinion in Investigational Drugs* 2009, 10(4)359-364, TGR5 (also termed GPBAR1) receptor modulators, particularly agonists, such as those described in Zhong, M., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10(4), 386-396 and INT777, GPR40 agonists, such as those described in Medina, J.C., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 2008, 43, 75-85, including but not limited to TAK-875, GPR120 modulators, particularly agonists, high affinity nicotinic acid receptor (HM74A) activators, and SGLT1 inhibitors, such as GSK1614235. A further representative listing of anti-diabetic agents that can be combined with the compounds of the present invention can be found, for example, at page 28, line 35 through page 30, line 19 of WO2011005611. Preferred anti-diabetic agents are metformin and DPP-IV inhibitors (e.g., sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, dutogliptin, linagliptin and saxagliptin). Other antidiabetic agents could include inhibitors or modulators of carnitine palmitoyl transferase enzymes, inhibitors of fructose 1,6-diphosphatase, inhibitors of aldose reductase, mineralocorticoid receptor inhibitors, inhibitors of TORC2, inhibitors of CCR2 and/or CCR5, inhibitors of PKC isoforms (e.g. PKCa, PKCb, PKCg), inhibitors of fatty

acid synthetase, inhibitors of serine palmitoyl transferase, modulators of GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, retinol binding protein 4, glucocorticoid receptor, somatostatin receptors (e.g. SSTR1, SSTR2, SSTR3 and SSTR5), inhibitors or modulators of PDHK2 or PDHK4, inhibitors of MAP4K4, modulators of IL1 family including IL1beta, modulators of RXRalpha. In addition
 5 suitable anti-diabetic agents include mechanisms listed by Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51.

Suitable anti-obesity agents (some of which may also act as anti-diabetic agents as well) include 11 β -hydroxy steroid dehydrogenase-1 (11 β -HSD type 1) inhibitors, stearoyl-CoA desaturase-1 (SCD-1) inhibitor, MCR-4 agonists, cholecystokinin-A (CCK-A) agonists, monoamine
 10 reuptake inhibitors (such as sibutramine), sympathomimetic agents, β_3 adrenergic agonists, dopamine agonists (such as bromocriptine), melanocyte-stimulating hormone analogs, 5HT2c agonists, melanin concentrating hormone antagonists, leptin (the OB protein), leptin analogs, leptin agonists, galanin antagonists, lipase inhibitors (such as tetrahydrolipstatin, i.e. orlistat), anorectic agents (such as a bombesin agonist), neuropeptide-Y antagonists (e.g., NPY Y5 antagonists such
 15 as velneperit), PYY₃₋₃₆ (including analogs thereof), BRS3 modulator, mixed antagonists of opioid receptor subtypes, thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, glucocorticoid agonists or antagonists, orexin antagonists, glucagon-like peptide-1 agonists, ciliary neurotrophic factors (such as Axokine™ available from Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY and Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), human agouti-related protein
 20 (AGRP) inhibitors, histamine 3 antagonists or inverse agonists, neuromedin U agonists, MTP/ApoB inhibitors (e.g., gut-selective MTP inhibitors, such as dirlotapide, JTT130, Usistapide, SLx4090), opioid antagonist, mu opioid receptor modulators, including but not limited to GSK1521498, MetAp2 inhibitors, including but not limited to ZGN-433, agents with mixed modulatory activity at 2 or more of glucagon, GIP and GLP1 receptors, such as MAR-701 or
 25 ZP2929, norepinephrine transporter inhibitors, cannabinoid-1-receptor antagonist/inverse agonists, ghrelin agonists/antagonists, oxyntomodulin and analogs, monoamine uptake inhibitors, such as but not limited to tesofensine, an orexin antagonist, combination agents (such as bupropion plus zonisamide, pramlintide plus metreleptin, bupropion plus naltrexone, phentermine plus topiramate), and the like.

Preferred anti-obesity agents for use in the combination aspects of the present invention include gut-selective MTP inhibitors (e.g., dirlotapide, mitratapide and implitapide, R56918 (CAS
 No. 403987) and CAS No. 913541-47-6), CCKa agonists (e.g., N-benzyl-2-[4-(1H-indol-3-ylmethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-yl]-N-isopropyl-
 acetamide described in PCT Publication No. WO 2005/116034 or US Publication No. 2005-
 35 0267100 A1), 5HT2c agonists (e.g., lorcaserin), MCR4 agonist (e.g., compounds described in US

6,818,658), lipase inhibitor (e.g., Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (as used herein "PYY₃₋₃₆" includes analogs, such as pegylated PYY₃₋₃₆ e.g., those described in US Publication 2006/0178501), opioid antagonists (e.g., naltrexone), oleoyl-estrone (CAS No. 180003-17-2), obinepitide (TM30338), pramlintide (Symlin®), tesofensine (NS2330), leptin, bromocriptine, orlistat, AOD-9604 (CAS No. 221231-10-3) and sibutramine. Preferably, compounds of the present invention and combination therapies are administered in conjunction with exercise and a sensible diet.

All of the recited U.S. patents and publications (including all technical bulletins referenced in the Examples) are incorporated herein by reference in their entireties.

The Examples set forth herein below are for illustrative purposes only. The compositions, methods, and various parameters reflected herein are intended only to exemplify various aspects and embodiments of the invention, and are not intended to limit the scope of the claimed invention in any way.

EXAMPLES

The compounds and intermediates described below were named using the naming convention provided with Chemdraw Ultra, Version 11.0.1 (CambridgeSoft Corp., Cambridge Massachusetts). The naming convention provided with Chemdraw Ultra, Version 11.0.1 are well known by those skilled in the art and it is believed that the naming convention provided with Chemdraw Ultra, Version 11.0.1 generally comports with the IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) recommendations on Nomenclature of Organic Chemistry and the CAS Index rules. Unless noted otherwise, all reactants were obtained commercially. All of the references cited herein below are incorporated by reference.

Flash chromatography was performed according to the method described by Still et al., J. Org. Chem., 1978, 43, 2923.

All Biotage® purifications, discussed herein, were performed using Biotage® SNAP columns containing KP-SIL silica (40-63 µM, 60 Angstroms) (Biotage AB; Uppsala, Sweden).

All Combiflash® purifications, discussed herein, were performed using a CombiFlash® Companion system (Teledyne Isco; Lincoln, Nebraska) utilizing packed RediSep® silica columns

Mass Spectra were recorded on a Waters (Waters Corp.; Milford, MA) Micromass Platform II spectrometer. Unless otherwise specified, mass spectra were recorded on a Waters (Milford, MA) Micromass Platform II spectrometer.

Proton NMR chemical shifts are given in parts per million downfield from tetramethylsilane and were recorded on a Varian Unity 300, 400 or 500 MHz (megaHertz) spectrometer (Varian Inc.; Palo Alto, CA). NMR chemical shifts are given in parts per million downfield from tetramethylsilane (for proton) or fluorotrichloromethane (for fluorine).

HPLC retention times were measured using the following methods: Method A: column: Waters Atlantis dC18 4.6x50 mm, 5 µm; mobile phase A: 0.05% TFA in water (v/v); mobile phase B: 0.05% TFA in acetonitrile (v/v); gradient: 95% A/5% B linear to 5% A/95% B in 4.0 minutes, hold at 5% A/95% B for 5.0 minutes; flow rate: 2.0 mL/minute.

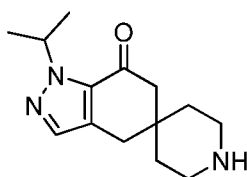
5 The preparations described below were used in the synthesis of compounds exemplified in the following examples.

The following starting materials are available from the corresponding sources

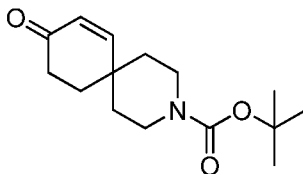
- 6-bromo-1H-indole-3-carbonitrile – Indofine Chemical Company, Inc. (Hillsborough, NJ, USA)
10 5-bromo-1H-indole-3-carbonitrile – Indofine Chemical Company, Inc. (Hillsborough, NJ, USA)
6-bromo-1H-indole-2-carboxamide – Aurora Fine Chemicals LLC (San Diego, CA, USA)
methyl 3-iodo-1H-indazole-5-carboxylate – Anichem LLC (North Brunswick, NJ, USA)
1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylic acid – ACS Scientific Inc. (Metuchen, NJ, USA)
methyl 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylate – ACS Scientific Inc. (Metuchen, NJ, USA)
15 methyl 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylate – Anichem LLC (North Brunswick, NJ, USA)
5-(methoxycarbonyl)-1H-indole-2-carboxylic acid – Bepharma Ltd. (Shanghai, China)
methyl 3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate – MolBridge (Plainsboro, NJ, USA)
ethyl 2-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylate – American Custom Chemicals Corp. (San Diego, CA, USA)
20 5-bromo-1H-indazole-3-carboxylic acid – Anichem LLC (North Brunswick, NJ, USA)
6-methoxyquinoline-3-carboxylic acid – BioBlocks, Inc. (San Diego, CA, USA); prepared as described by A. Hanna-Elias et al. *Austr. J.Chem.* **2009**, 62, 150-156
2-aminoquinoline-6-carboxylic acid – Princeton Biomolecular Research Inc. (Monmouth Junction, NJ, USA)
25 5-bromo-2-nitrobenzaldehyde – Oakwood Products, Inc. (West Columbia, SC, USA)
ethyl quinoline-7-carboxylate – ASW MedChem, Inc. (New Brunswick, NJ, USA)

Preparation of Intermediates and Starting Materials

- 30 Intermediate 1: 1-isopropyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one, shown below, was prepared as follows:



Step 1. tert-butyl 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undec-7-ene-3-carboxylate



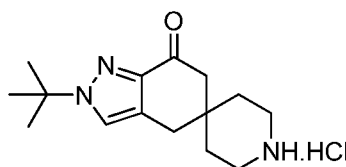
Methyl vinyl ketone (146 mL, 1.78 mol) was added to a solution of tert-butyl 4-formylpiperidine-1-carboxylate (375 g, 1.76 mol) in tetrahydrofuran (18 L). The reaction mixture was cooled to -5 °C and a solution of potassium hydroxide in ethanol (3N, 0.243 L) was added dropwise over 10 minutes. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours. Cyclohexane (10 L) was added and the solution was washed with saturated sodium chloride (3 x 10 L). The organic layer was concentrated to an oil. This oil was dissolved in 2L of 80:20 cyclohexane / ethyl acetate and filtered through Celite® to remove the insoluble material. The filtrate was purified via flash column chromatography (30% ethyl acetate / hexanes) to afford the product as an oil. The oil was triturated in hexanes to afford the title compound as a colorless solid (131 g, 28%).

Step 2. 1-isopropyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one

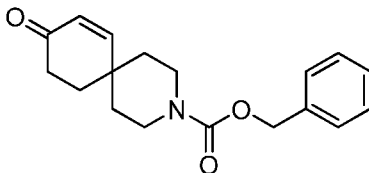
A solution of tert-butyl 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undec-7-ene-3-carboxylate (250 g) and tris (dimethylaminomethane) (325 mL) in toluene (1.9 L) was heated at reflux for 4 hours. The mixture was distilled and concentrated to a minimum stirring volume (110 °C) and then toluene (1.9 L) was added. The reaction was redistilled to a minimum stirring volume and cooled to room temperature. Toluene (1.8 L) and isopropyl hydrazine hydrochloride (135 g) were added and the solution was heated to reflux for 5 hours. The reaction was cooled to room temperature and was washed with citric acid (10% aqueous, 2 x 150 mL) and water (200 mL). The organic layer was then distilled to a minimum stirring volume. Methanol (2 L) was added and distilled to a minimum stirring volume. This was repeated with methanol (2 L). The solution was redissolved in methanol (2.5 L) and N-bromosuccinimide (176 g) was added in one portion. The solution was stirred at 23 °C for 2 hours. Aqueous sodium thiosulfate solution (5 wt%, 0.5 L) was added and the mixture was stirred for 15 minutes. The reaction mixture was concentrated via distillation (45 °C, 210 mm Hg) to ~ 0.5 L and then 2-methyl tetrahydrofuran (2.5 L) was added. After stirring for 15 minutes the aqueous layer was discarded. The organic layer was concentrated to ~ 0.2 L and tetrahydrofuran (0.5 L) was added. To the mixture was added a potassium tert-butoxide solution in tetrahydrofuran (1.9 L, 1 M solution). The solution was heated to 60 °C and stirred for 1 hour. After cooling to room temperature, aqueous hydrochloric acid (1 N, 2.2 L) was added over 20 minutes. The mixture was stirred at room temperature for 20 minutes, and then the layers were allowed to separate. The

aqueous layer was removed and back extracted with ethyl acetate (1.75 L). The combined organic layers were washed with water (1 L) and concentrated via distillation (4 L solvent removed). Ethyl acetate (1.8 L) was added and the solution was concentrated to a minimum stirring volume. Ethyl acetate (3 L) and methanol (0.8 L) were added and the solution was cooled to 0 °C. Acetyl chloride (401 mL) was added dropwise over 20 minutes and the solution was stirred at 0 °C for 4 hours. The precipitate was collected by filtration under nitrogen. The filtrate was washed with ethyl acetate (0.5 L) and dried in a vacuum oven at 40 °C to afford the title compound as an off-white solid (241 g). +ESI (M+H) 248.4; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 7.43 (s, 1 H), 5.32 - 5.42 (m, 1 H), 3.15 - 3.25 (m, 4 H), 2.89 (s, 2 H), 2.64 (s, 2 H), 1.69 - 1.90 (m, 4 H), 1.37 - 1.45 (m, 6 H).

Intermediate 2: 2-tert-butyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(2H)-one hydrochloride salt, shown below, was prepared as follows:



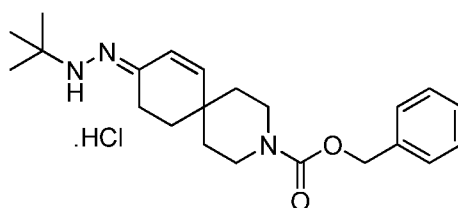
Step 1. benzyl 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undec-7-ene-3-carboxylate



To a benzene (700 mL) solution of benzyl 4-formylpiperidine-1-carboxylate (90.0 g, 364 mmol) in a 2 L 3-neck flask fitted with a Dean-Stark trap was added p-toluenesulfonic acid (6.92 g, 36.4 mmol) with stirring. The reaction was heated to 70 °C, and 3-buten-2-one (61.8 mL, 753 mmol) was added. The mixture was heated at reflux for 24 hours collecting expelled water in the trap. The reaction was cooled to room temperature and washed with 500 mL saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The resultant dark brown oil was taken up in 200 mL dichloromethane and filtered through a silica pad (600 mL silica), eluting with 2 L heptane followed by 3 L 50% ethyl acetate/heptane and then 3 L ethyl acetate. Fractions containing clean product were combined and concentrated to yield 68.1 g of the title compound as a thick brown oil. The fractions containing impure product were combined and concentrated and purified by flash column chromatography (10-80% ethyl acetate / heptanes) to yield an additional 23.6 g of the title compound as a thick brown oil. A combined yield of 91.7 g, (94.1%) was realized. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.27 - 7.43 (m, 5 H), 6.79 (d, J =

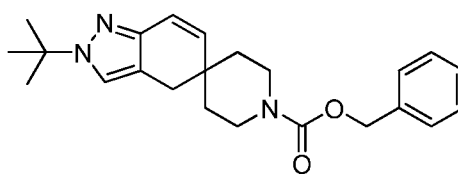
10.3 Hz, 1 H), 5.95 (d, J = 10.3 Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 3.56 - 3.71 (m, 2 H), 3.39 - 3.55 (m, 2 H), 2.38 - 2.50 (m, 2 H), 1.96 (t, J = 6.7 Hz, 2 H), 1.52 - 1.70 (m, 4 H).

Step 2. (E)-benzyl 9-(2-tert-butylhydrazono)-3-azaspiro[5.5]undec-7-ene-3-carboxylate hydrochloride salt



Benzyl 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undec-7-ene-3-carboxylate (4.89 g, 16.3 mmol) was dissolved in ethanol (60 mL) and *tert*-butylhydrazine hydrochloride (2.44 g, 19.6 mmol) was added. The mixture was heated at reflux for 4 hours and then stirred at 60 °C for 48 hours. The reaction was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure to give a tan oil which solidified upon standing to yield 6.60 g (99%) of the title compound as a tan solid. +ESI (M+H) 370.3; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.26 - 7.42 (m, 5 H), 6.46 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 6.26 (br. s., 1 H), 5.08 - 5.16 (m, 2 H), 3.43 - 3.58 (m, 4 H), 3.19 (s, 2 H), 1.78 (s, 2 H), 1.44 - 1.63 (m, 4 H), 1.17 - 1.30 (m, 9 H).

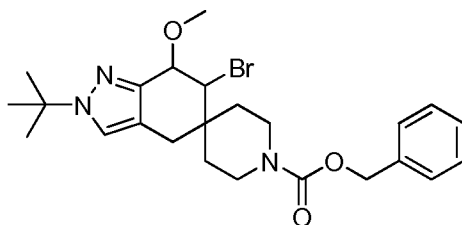
Step 3. benzyl 2-tert-butyl-2,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate



(E)-benzyl 9-(2-tert-butylhydrazono)-3-azaspiro[5.5]undec-7-ene-3-carboxylate hydrochloride salt (8.00 g, 19.7 mmol) was dissolved in dichloromethane (100 mL) and treated with sodium bicarbonate (1.70 g, 19.7 mmol). The solution was stirred for 30 minutes and was then filtered and concentrated under reduced pressure to yield (E)-benzyl 9-(2-tert-butylhydrazono)-3-azaspiro[5.5]undec-7-ene-3-carboxylate. A 250 mL round bottom flask was charged with dimethylformamide (80 mL) and cooled to 0 °C. Phosphorous oxychloride (5.51 mL, 59.1 mmol) was added dropwise over 2 minutes, and the solution was stirred for 30 minutes at 0 °C. To this solution was added the (E)-benzyl 9-(2-tert-butylhydrazono)-3-azaspiro[5.5]undec-7-ene-3-carboxylate in dimethylformamide (15 mL) and the reaction was heated at 80 °C for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The resultant

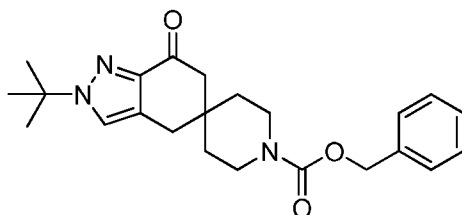
oil was dissolved in ethyl acetate (500 mL) and washed with brine (2 x 150 mL). The aqueous layer was extracted with an additional 100 mL ethyl acetate. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The resultant oil was purified by flash column chromatography (10-80% ethyl acetate / heptane) to yield 4.89 g (65%) of the title compound as a pale yellow oil. +ESI (M+H) 380.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.25 - 7.36 (m, 5 H), 7.18 (s, 1 H), 6.57 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 5.86 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 3.51 - 3.69 (m, 2 H), 3.36 - 3.53 (m, 2 H), 2.58 (s, 2 H), 1.59 - 1.74 (m, 2 H), 1.52 - 1.58 (m, 9 H), 1.41 - 1.53 (m, 2 H).

Step 4. benzyl 6-bromo-2-tert-butyl-7-methoxy-2,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate



Benzyl 2-tert-butyl-2,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate (560 mg, 1.48 mmol) was dissolved in a 20 % methanol / tetrahydrofuran mixture (25 mL). N-bromosuccinimide (315 mg, 1.77 mmol) was added and the mixture was stirred for 30 minutes. The mixture was concentrated under reduced pressure. The resultant oil was partitioned between ethyl acetate (50 mL) and water (50 mL). The organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The resultant oil was purified by flash column chromatography (10-80% ethyl acetate / heptane) to yield 538 mg (73%) of the title compound as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.27 - 7.43 (m, 6 H), 5.12 (s, 2 H), 4.74 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 4.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 3.60 - 3.84 (m, 2 H), 3.54 - 3.61 (m, 3 H), 3.14 - 3.39 (m, 2 H), 2.59 (s, 2 H), 1.86 (br. s., 1 H), 1.69 (br. s., 3 H), 1.51 - 1.60 (m, 9 H).

Step 5. benzyl 2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate



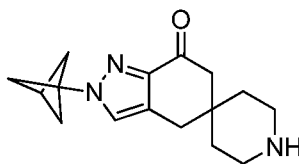
Benzyl 6-bromo-2-tert-butyl-7-methoxy-2,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate (150 mg, 0.31 mmol) was dissolved in 5 mL tetrahydrofuran and treated with potassium

tert-butoxide (0.61 mL, 0.61 mmol, 1 M tetrahydrofuran) and stirred for 30 minutes. Aqueous 2 N HCl (5 mL) was added and the mixture was stirred for 15 minutes at room temperature. The mixture was then diluted with 50 mL water and extracted with ethyl acetate (50 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (10-80% ethyl acetate / heptanes) to yield 86 mg (71%) of the title compound as a clear oil. +ESI (M+H) 396.5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.38 (s, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 5 H), 5.11 (s, 2 H), 3.48 (t, *J* = 5.8 Hz, 4 H), 2.71 (s, 2 H), 2.57 (s, 2 H), 1.57 - 1.66 (m, 9 H), 1.47 - 1.59 (m, 4 H).

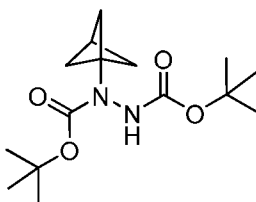
Step 6. 2-*tert*-butyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(2H)-one hydrochloride salt

Benzyl 2-*tert*-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate (441 mg, 1.12 mmol) was dissolved in methanol (15 mL) and treated with ammonium formate (217 mg, 3.34 mmol) and palladium on carbon (50 mg, 10% Pd, 50% H₂O). The reaction was stirred 2 hours at room temperature and the catalyst then removed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The resultant colorless solid was taken up in ethyl acetate (20 mL) and treated with 0.5 M HCl in diethyl ether (1 mL). The mixture was stirred for 30 minutes and concentrated under reduced pressure. The resultant colorless solid was triturated with heptane (20 mL) to yield 265 mg (80%) of the title compound as a colorless solid. +ESI (M+H) 262.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 7.74 (s, 1 H), 3.20 (t, *J* = 6.1 Hz, 4 H), 2.88 (s, 2 H), 2.64 (s, 2 H), 1.67 - 1.91 (m, 4 H), 1.55 - 1.63 (m, 9 H).

Intermediate 3: 2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(2H)-one, shown below, was prepared as follows:

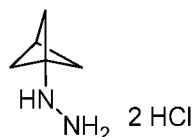


Step 1: di-*tert*-butyl 1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate



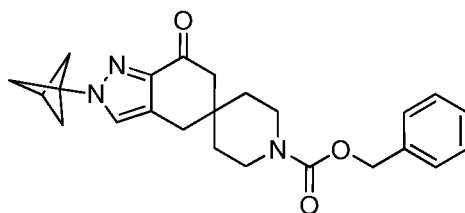
Tris(2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptanedionato)manganese(III) (281 mg, 0.460 mmol) was dissolved in 2-propanol (100 mL) in a 1 L 3-necked flask equipped with addition funnel, gas inlet, and thermometer. The solution was cooled to -15 °C under nitrogen. Di-tert-butyl azodicarboxylate (8.11 g, 34.5 mmol) and phenylsilane (2.9 mL, 23 mmol) were dissolved in dichloromethane (100 mL) and this resulting orange solution was added to the above cooled solution dropwise over 10 minutes, maintaining the internal temperature at approximately -10 °C. A solution of [1.1.1]propellane (Journal of the American Chemical Society (2001), 123(15), 3484-3492) (50 mL, 23 mmol, 0.46 M in pentane) was added to the reaction mixture in one portion at -15 °C. The reaction was stirred at -15 °C for 30 minutes. The cold bath was removed and the reaction was allowed to warm to room temperature and stir for 4 hours. The reaction was concentrated and purification by flash column chromatography (5-20% ethyl acetate / heptanes) gave the title compound (6.38 g, 93%) as a clear oil which solidified upon standing. -ESI (M-H) 297.4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 6.26 (br. s., 1H), 2.37 (s, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.45 (s, 18H).

Step 2: bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylhydrazine hydrochloride



To a solution of di-tert-butyl 1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (6.38 g, 21.4 mmol) in ethyl acetate (20 mL) was added 4 N hydrochloric acid in 1,4-dioxane (53.5 mL, 214 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was concentrated and the solid triturated with heptanes to yield the title compound (3.24 g, 89%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.42 (s, 1 H), 1.80 (s, 6 H).

Step 3: benzyl 2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate



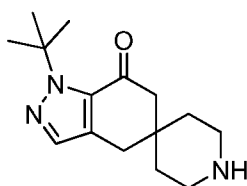
The title compound was prepared by a method analogous to that described in Steps 1 - 5 of Intermediate 2, using bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylhydrazine hydrochloride in Step 2. +ESI (M+H)

406.1; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.28 - 7.36 (m, 5 H), 7.27 (s, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 3.44 - 3.50 (m, 4 H), 2.70 (s, 2 H), 2.62 (s, 1 H), 2.56 (s, 2 H), 2.31 (s, 6 H), 1.53 (d, J = 2.5 Hz, 4H).

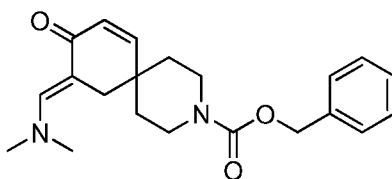
Step 4: 2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(2H)-one

5 To a solution of benzyl 2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate (150 mg, 0.37 mmol) in ethyl acetate (10 mL) was added 10% palladium on carbon (1 mg) and 1-methylcyclohexane-1,4-diene (0.1 mL, 0.9 mmol). The reaction was heated to 80 °C and stirred for 2 hours. The reaction was cooled to room temperature and filtered through Celite. The filtrate was concentrated to give the title compound (100 mg, 100%) as
 10 an oil. +ESI (M+H) 272.4; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.26 (s, 1 H), 2.82 (dd, J = 6.63, 4.49 Hz, 4 H), 2.69 (s, 2 H), 2.60 (s, 1 H), 2.56 (s, 2 H), 2.30 (s, 6 H), 1.47 - 1.55 (m, 4 H).

Intermediate 4: 1-tert-butyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one, shown below, was prepared as follows:

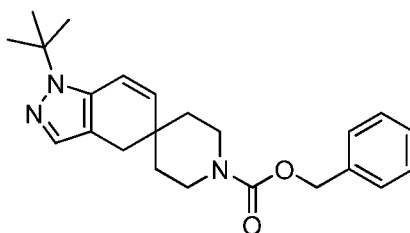


15 Step 1. benzyl 10-((dimethylamino)methylene)-9-oxo-3-azaspiro[5.5]undec-7-ene-3-carboxylate



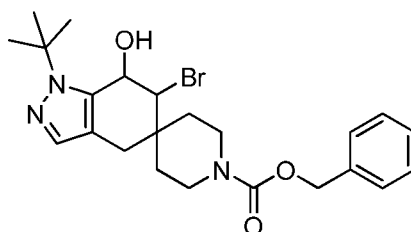
Benzyl 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undec-7-ene-3-carboxylate (15.2 g, 51 mmol) was dissolved in toluene (180 mL) and tris(dimethylamino)methane (22.2 g, 27 mmol) was added. The reaction was
 20 heated to reflux for 5 hours and then allowed to cool to room temperature and stir overnight. The reaction solution was concentrated in vacuo to provide the title compound (18.0 g, 100%). +APCI (M+H) 354.6; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.49 (s, 1 H), 7.28 - 7.40 (m, 5 H), 6.59 (d, J = 10.16 Hz, 1 H), 6.01 (d, J = 9.97 Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 3.52 - 3.66 (m, 2 H), 3.39 - 3.52 (m, 2 H), 3.07 (s, 6 H), 2.74 (s, 2 H), 1.58 - 1.73 (m, 2 H), 1.41 - 1.58 (m, 2 H).

25 Step 2. benzyl 1-tert-butyl-1,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate



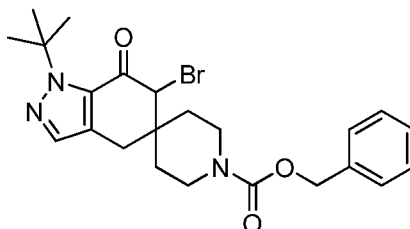
Benzyl 10-((dimethylamino)methylene)-9-oxo-3-azaspiro[5.5]undec-7-ene-3-carboxylate (59.2 g, 167 mmol) was dissolved in ethanol (835 mL). To the solution was added acetic acid (20 mL, 345 mmol) and tert-butylhydrazine hydrochloride (29.1 g, 234 mmol). The reaction was heated to reflux for 1 hour. The reaction was cooled to room temperature and concentrated to an orange oil. Purification by flash column chromatography (20-40% ethyl acetate / heptanes) afforded the title compound (50 g, 79%) as a pale yellow solid. +ESI (M+H) 380.5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.26 - 7.40 (m, 5 H), 7.17 (s, 1 H), 6.66 (d, *J* = 9.95 Hz, 1 H), 5.77 (d, *J* = 10.15 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 3.38 - 3.64 (m, 4 H), 2.58 (s, 2 H), 1.60 (s, 12 H), 1.50 (br. s., 1 H).

Step 3. benzyl 6-bromo-1-tert-butyl-7-hydroxy-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate



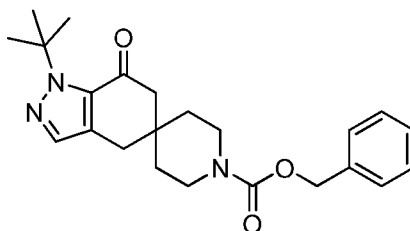
Benzyl 1-tert-butyl-1,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate (50 g, 132 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (1 L). To the reaction was added *N*-bromosuccinimide (24.6 g, 138 mmol) and water (250 mL). The reaction was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction was partitioned between ethyl acetate and water. The phases were separated and the organic phase was washed 2 times with water and once with saturated aqueous sodium chloride. The organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was crystallized from diethylether to afford the title compound (60.7 g, 97%) as a cream-colored solid. +ESI (M+H) 476.5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.28 - 7.36 (m, 5 H), 7.27 (s, 1 H), 5.23 (t, *J* = 4.68 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 4.24 (d, *J* = 4.49 Hz, 1 H), 3.87 (br. s., 2 H), 3.12 (br. s., 2 H), 2.79 (d, *J* = 16.00 Hz, 2 H), 2.59 (d, *J* = 15.80 Hz, 2 H), 1.95 (br. s., 1 H), 1.66 (s, 11 H), 1.58 (br. s., 1 H).

Step 4. benzyl 6-bromo-1-tert-butyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate



Benzyl 6-bromo-1-tert-butyl-7-hydroxy-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate (57.9 g, 122 mmol) was dissolved in acetone (1 L) and cooled to 0 °C in an ice bath. To the solution was added Jones Reagent (122 mL) (Fillion, E. *Tetrahedron Letters* 2004, 46, 1091-1094). The ice bath was removed and the reaction was allowed to warm to room temperature and stir for 45 minutes. Saturated aqueous sodium bicarbonate was added until gas evolution ceased and the pH reached 7. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite®, rinsing with ethyl acetate. The filtrate layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were washed twice with water, once with saturated aqueous sodium chloride, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The residue was crystallized from ethyl acetate / heptanes to afford the title compound (50.4 g, 87%). +ESI (M+H) 474.5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.32 (d, *J* = 9.38 Hz, 6 H), 5.11 (s, 2 H), 4.24 (s, 1 H), 3.58 - 3.84 (m, 2 H), 3.16 - 3.41 (m, 2 H), 2.67 - 2.91 (m, 2 H), 1.80 (br. s., 1 H), 1.61 - 1.76 (m, 11 H), 1.52 - 1.61 (m, 1 H).

Step 5. benzyl 1-tert-butyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate



To a solution of benzyl 6-bromo-1-tert-butyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate (50.4 g, 106 mmol) in tetrahydrofuran (600 mL), was added saturated aqueous ammonium chloride (600 mL) and zinc powder (20.8 g, 319 mmol). The reaction was stirred for 30 minutes at room temperature. The reaction was filtered through Celite®. The phases of the filtrate were separated and the organic phase was washed with water and saturated aqueous sodium chloride. The organics were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to

provide a foam. The foam was triturated once with ethyl acetate / heptanes and once with diethylether to afford the title compound (40.4 g, 96%) as a white solid. +ESI (M+H) 396.5; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7.24 - 7.38 (m, 6 H), 5.11 (s, 2 H), 3.36 - 3.61 (m, 4 H), 2.74 (s, 2 H), 2.54 (s, 2 H), 1.64 (s, 9 H), 1.51 (br. s., 4 H).

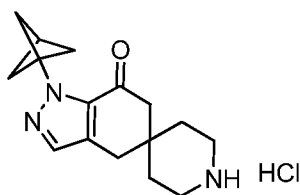
5

Step 6. 1-tert-butyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one

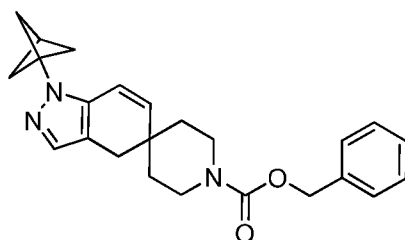
A solution of benzyl 1-tert-butyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate (46.6 g, 118 mmol) in ethanol (730 mL) was added to 10% palladium on carbon (9.4 g). To this mixture was added 1-methyl-1,4-cyclohexadiene (90 mL, 769 mmol). The reaction was stirred at reflux for 2 hours. The reaction was cooled to room temperature and filtered through Celite[®]. The filtrate was concentrated in vacuo to give a gray solid. The solid was dissolved in ethyl acetate (150 mL) and to this solution was added 4 M hydrochloric acid in 1,4-dioxane (35 mL). The resulting precipitate was collected by filtration and dried under vacuum to afford the title compound (34 g, 97%) as a white solid. +ESI (M+H) 262.5; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 7.34 (s, 1 H) 3.12 - 3.25 (m, 4 H) 2.90 (s, 2 H) 2.66 (s, 2 H) 1.67 - 1.85 (m, 4 H) 1.62 (s, 9 H).

15

Intermediate 5: 1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one hydrochloride, shown below, was prepared as follows:



Step 1: benzyl 1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-1,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate



To a solution of benzyl 9-oxo-3-azaspiro[5.5]undec-7-ene-3-carboxylate (543 mg, 1.81 mmol) in toluene (15 mL) was added tris(dimethylamino)methane (0.47 mL, 2.7 mmol). The reaction was heated to reflux and stirred for 4 hours. The reaction was cooled to room temperature,

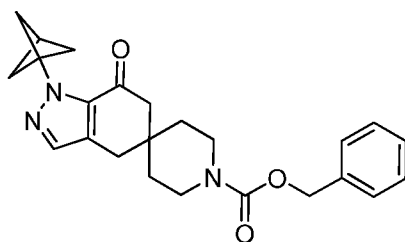
25

diluted with ethyl acetate (50 mL), and washed with water (50 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The resulting yellow oil was taken up in toluene (15 mL) and bicyclo[1.1.1]pentan-1-ylhydrazine hydrochloride (310 mg, 1.81 mmol) was added. The mixture was heated to reflux and stirred for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (50 mL), washed with water (50 mL) and 1 M aqueous citric acid (50 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by flash column chromatography gave 2 regioisomeric products.

benzyl 1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-1,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate (365 mg, 52%): +APCI (M+H) 390.5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.33 - 7.36 (m, 5 H), 7.22 (s, 1 H), 6.51 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 5.81 (d, *J* = 9.9 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 3.42 - 3.59 (m, 4 H), 2.59 (s, 3 H), 2.35 (s, 6 H), 1.43 - 1.68 (m, 4 H).

benzyl 2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate (85 mg, 12%): +APCI (M+H) 390.5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.33 - 7.36 (m, 5 H), 7.08 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 6.56 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 5.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 3.40 - 3.62 (m, 4 H), 2.57 (s, 3 H), 2.26 (s, 6 H), 1.41 - 1.68 (m, 4 H).

Step 2: benzyl 1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate



To a solution of benzyl 1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-1,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-carboxylate (340 mg, 0.87 mmol) in 3:1 tetrahydrofuran : water (10 mL) was added N-bromosuccinimide (155 mg, 0.87 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 45 minutes. The reaction was diluted with ethyl acetate (50 mL), washed with 0.5 N aqueous sodium hydroxide (25 mL) and saturated aqueous sodium thiosulfate (25 mL). The organic layer was dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The resulting oil was taken up in dichloromethane (5 mL) and treated with activated 4A molecular sieves (500 mg) and tetrapropylammonium perruthenate (16 mg, 0.04 mmol). The slurry was treated with N-methylmorpholine-N-oxide (243 mg, 1.75 mmol) in acetonitrile (5 mL). The reaction was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was filtered through Celite and the filtrate was concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (7-60% ethyl acetate / heptanes) to yield a clear oil. The oil was

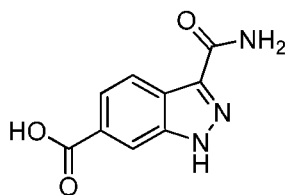
taken up in tetrahydrofuran (5 mL) and treated with saturated aqueous ammonium chloride (5 mL) and zinc dust (171 mg, 2.62 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction was diluted with water (50 mL) and extracted with ethyl acetate (2 x 30 mL). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated.

- 5 Purification by flash column chromatography (7-60% ethyl acetate / heptanes) gave the title compound (148 mg, 42%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.34 (m, 6 H), 5.13 (s, 2 H), 3.51 (m, 4 H), 2.75 (s, 2 H), 2.59 (s, 1 H), 2.54 (s, 2 H), 2.41 (s, 6 H), 1.56 (m, 4 H).

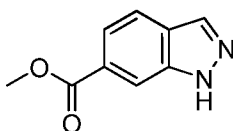
Step 3: 1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one
10 hydrochloride

The title compound was prepared by a method analogous to that described in Step 6 of Intermediate 4.

Intermediate 6: 3-carbamoyl-1H-indazole-6-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:



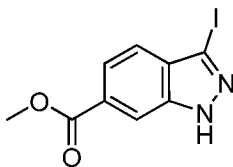
Step 1. methyl 1H-indazole-6-carboxylate



To a solution of 1H-indazole-6-carboxylic acid (3.00 g, 18.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (46 mL) was added sodium carbonate (2.06 g, 19.4 mmol), followed by iodomethane (2.75 g, 1.21 mL, 19.4 mmol) dropwise. The mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was poured into half saturated sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to afford a brown oil. This residue was purified by flash column chromatography (12-100% ethyl acetate / heptanes) to afford methyl 1H-indazole-6-carboxylate as a yellow solid (2.95 g, 90%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 10.40 (br. s., 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H).

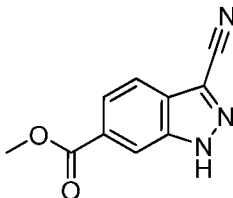
25

Step 2. methyl 3-iodo-1H-indazole-6-carboxylate



To a solution of methyl 1H-indazole-6-carboxylate (865 mg, 4.91 mmol) in N,N-dimethylformamide (12 mL) was added potassium hydroxide (840 mg, 3.05 mmol) followed by iodine (1.54 g, 5.9 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Sodium bisulfate (30 mL of 5% aqueous) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate twice. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified via flash column chromatography (5-65% ethyl acetate / heptanes) to afford methyl 3-iodo-1H-indazole-6-carboxylate as a colorless solid (1.16 g, 78%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 13.84 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H).

Step 3. methyl 3-cyano-1H-indazole-6-carboxylate

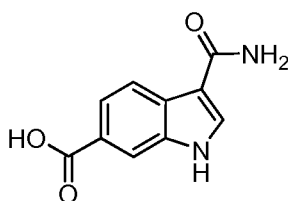


A mixture of methyl 3-iodo-1H-indazole-6-carboxylate (3.0 g, 9.9 mmol), zinc dust (400 mg, 6.11 mmol), zinc cyanide (2.0 g, 17.0 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]-dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (1.15 g, 1.41 mmol), and copper (I) iodide (1.90 g, 9.97 mmol) in dimethylacetamide (55 mL) was purged with nitrogen for 15 minutes. The mixture was stirred at 120 °C for 15 hours. The reaction mixture was cooled, diluted with ethyl acetate (250 mL), and filtered through Celite, rinsing with ethyl acetate (100 mL). To the filtrate was added ~400 mL of a solution of saturated aqueous ammonium chloride and concentrated ammonium hydroxide (prepared by adding ammonium hydroxide to a saturated aqueous solution of ammonium chloride until pH = 8). The mixture was stirred for 1 hour. The layers were then separated. The organic layer was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. To the residue was added methanol (40 mL) and the mixture was stirred overnight. The mixture was filtered and the solid was dried in vacuo to give methyl 3-cyano-1H-indazole-6-carboxylate as a tan solid (1.47 g, 73%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 13.40 (br. s., 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H).

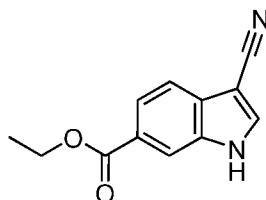
Step 4. 3-carbamoyl-1H-indazole-6-carboxylic acid

To a solution of methyl 3-cyano-1H-indazole-6-carboxylate (254 mg, 1.26 mmol) in methanol (12 mL) at 0 °C was added a cold solution of urea hydrogen peroxide (1.22 g, 12.6 mmol) in sodium hydroxide (12.6 mL 1M in water, 12.6 mmol). The yellow solution was stirred at room temperature overnight. The mixture was concentrated in vacuo to remove methanol. The pH of the resulting residue was adjusted to ~4 with 1N hydrochloric acid. A precipitate formed. The mixture was filtered and the solid was dried to afford 3-carbamoyl-1H-indazole-6-carboxylic acid as a brown solid (82 mg, 32%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 13.84 (s, 1 H), 13.04 (br. s., 1 H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 8.13 - 8.16 (m, 1 H), 7.77 (br. s., 1 H), 7.74 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.38 (br. s., 1 H).

Intermediate 7: 3-carbamoyl-1H-indole-6-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:



Step 1. 3-cyano-1H-indole-6-carboxylic acid ethyl ester



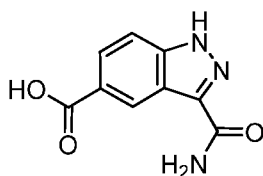
To a solution of 6-bromo-1H-indole-3-carbonitrile (328 mg, 1.48 mmol) in ethanol (5 mL) in a 500 mL Parr bottle was added sodium acetate (370 mg, 4.47 mmol) and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (242 mg, 0.297 mmol). The reaction vessel was purged with nitrogen and evacuated three times and then was filled with 30 psi carbon monoxide. The reaction mixture was heated to 70 °C, increasing the pressure within the vessel to 45 psi. The reaction was agitated at 70 °C for 24 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature. The mixture was filtered through Celite, rinsing with ethanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure and diluted with dichloromethane. The remaining solids were filtered off and the filtrate was concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (20-80% ethyl acetate / heptanes) to give 3-cyano-1H-indole-6-carboxylic acid ethyl ester (142 mg, 45%). -APCI (M-H) 213.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ):

12.50 (br. s., 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.82 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1 H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 4.32 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H).

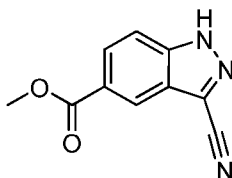
Step 2. 3-carbamoyl-1H-indole-6-carboxylic acid

5 A suspension of 3-cyano-1H-indole-6-carboxylic acid ethyl ester (100 mg, 1.4 mmol) in methanol (1.12 mL) was added to a solution of urea hydrogen peroxide (453 mg, 4.67 mmol) in 2.5 M sodium hydroxide (1.12 mL, 2.80 mmol) at 0 °C. The suspension was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. The reaction was concentrated under reduced pressure. Water was added and the solution was acidified with 3 N aqueous hydrochloric acid to pH = 2. A
10 precipitate formed. The reaction mixture was stirred for 1 minute at room temperature and was then filtered to give an orange solid. Additional urea hydrogen peroxide (453 mg) in 2.5 M sodium hydroxide and methanol was added and the mixture was stirred for 2 hours. The reaction was concentrated, diluted with water, acidified to pH = 3 and filtered. The solid was washed with water and heptanes and was dried in a vacuum oven to give 3-carbamoyl-1H-indole-6-carboxylic acid as
15 a solid (66.5 mg, 70%). -ESI (M-1) 203.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.45 (br. s., 1 H), 11.78 (br. s., 1 H), 8.83 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H), 8.09 (d, $J = 2.9$ Hz, 1 H), 7.73 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.51 (br. s., 1 H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.89 (br. s., 1 H).

Intermediate 8: 3-carbamoyl-1H-indazole-5-carboxylic acid, shown below, was prepared as
20 follows:



Step 1. methyl 3-cyano-1H-indazole-5-carboxylate



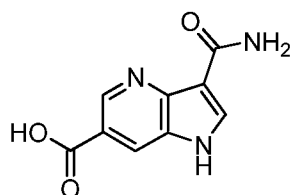
Methyl 3-iodo-1H-indazole-5-carboxylate (30.7 g, 102 mmol), zinc cyanide (20.3 g, 173
25 mmol), zinc dust (4.05 g, 61.9 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]-dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (12 g, 15 mmol), and copper (I) iodide (19.7 g, 103 mmol) were combined in a 1L round bottom flask. N,N-dimethylacetamide (500 mL) was added and the reaction mixture was purged with nitrogen for 10 minutes. The reaction was heated to 120 °C for 1 hour. The reaction was cooled to room temperature and was diluted with ethyl acetate (1L), and allowed

to stir for 20 minutes. The reaction mixture was filtered through a plug of Celite, rinsing with 500 mL ethyl acetate. The filtrate was added to a solution of saturated ammonium chloride and concentrated ammonium hydroxide (2 L) (prepared by adding ammonium hydroxide to a saturated aqueous solution of ammonium chloride until pH = 8) and the biphasic solution was stirred
5 vigorously for 1 hour. The resulting emulsion was filtered through a small pad of Celite. The layers were separated and the aqueous was extracted two additional times with ethyl acetate (1.1 L), each time filtering the resulting emulsion through Celite. The combined organic layers were washed with water (2 x 900 mL) and brine (900 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated. To the
10 crude was added methanol (100 mL) and the mixture was stirred for 20 minutes. The resulting precipitate was filtered off and washed with methanol (10 mL). The filtrate was concentrated to give the title compound (13.2 g, 65%) as a solid. -ESI (M-H) 200.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8.43 - 8.45 (m, 1 H), 8.05 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.85 (dd, *J* = 8.9, 0.9 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H).

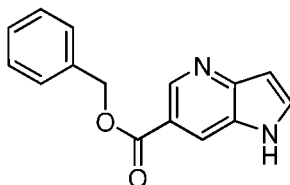
Step 2. 3-carbamoyl-1H-indazole-5-carboxylic acid

15 A suspension of methyl 3-cyano-1H-indazole-5-carboxylate (50.0 g, 249 mmol) in methanol (1 L) was cooled to 10 °C. A solution of urea hydrogen peroxide (241 g, 2.49 mol) in sodium hydroxide (1 L of 2.5 N) and water (100 mL) was added dropwise, maintaining an internal temperature below 25 °C. When the addition was complete, the ice bath was removed and the reaction was allowed to stir at room temperature for 16 hours. A small amount of unreacted starting
20 material was observed by HPLC. The reaction was cooled to 15 °C and additional urea hydrogen peroxide (50 g) was added portionwise. Vigorous bubbling was noted. The reaction was allowed to stir for another 2 hours. The crude reaction was filtered to remove the solids present and the filtrate was concentrated to remove the methanol. The remaining solution was cooled in an ice bath and 6 N hydrochloric acid (420 mL) was added dropwise to adjust the pH to 4. The solution was stirred for
25 20 minutes and the resulting tan solid was collected by filtration and dried to give 57.2 g of crude product. To the crude was added acetonitrile (700 mL) and dichloromethane (700 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The solid was collected by filtration, washed with 1:1 acetonitrile : dichloromethane (400 mL) and dried to give the title compound (39.5 g, 77%)
30 as a tan solid. +ESI (M+H) 206.1; ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 13.81 (s, 1 H), 12.85 (br. s., 1 H), 8.82 (d, *J* = 0.8 Hz, 1 H), 7.93 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.79 - 7.85 (m, 1 H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H).

Intermediate 9: 3-carbamoyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:

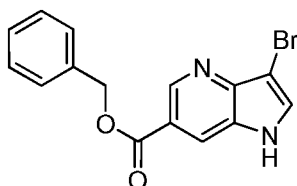


Step 1. benzyl 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylate



To a solution of 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylic acid (1.37 g, 8.45 mmol) in N,N-dimethylformamide (55 mL) was added cesium carbonate (2.79 g, 8.56 mmol) and benzyl bromide (1.05 mL, 8.64 mmol). The reaction was allowed to stir at room temperature for 17 hours. Additional cesium carbonate (500 mg, 1.54 mmol) and benzyl bromide (0.186 mL, 1.53 mmol) were added, and the reaction was stirred for another 4 hours. The reaction was then quenched with water and diluted with ethyl acetate. The layers were separated and the aqueous was extracted with ethyl acetate three times. The combined organics were washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by flash column chromatography (0-100% ethyl acetate / heptanes) gave the title compound (1.42 g, 67%). +ESI (M+H) 253.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 11.68 (br. s., 1 H), 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.33 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.93 (t, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 7.51 (m, 2 H), 7.41 (m, 3 H), 6.68 (ddd, *J* = 3.1, 2.0, 1.0 Hz, 1 H), 5.40 (s, 2 H).

Step 2. benzyl 3-bromo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylate

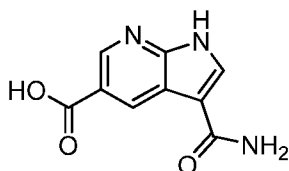


To a 0 °C solution of benzyl 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylate (830 mg, 3.29 mmol) in N,N-dimethylformamide (19 mL) was added N-bromosuccinimide (609 mg, 3.42 mmol). The reaction was allowed to gradually warm to room temperature and stir over the weekend. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed successively with saturated aqueous sodium thiosulfate, saturated aqueous sodium bicarbonate, water, and brine. The organics were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to give the title compound (1.08 g, quantitative). +ESI (M+1+H) 333.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.06 (br. s., 1 H), 8.99 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 7.41 (m, 3 H), 5.41 (s, 2 H).

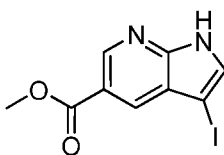
Step 3. 3-carbamoyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylic acid

The title compound was prepared by a method analogous to that described in Steps 3 - 4 for Intermediate 6, using benzyl 3-bromo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylate. +ESI (M+H)
206.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.76 (br. s., 1 H), 8.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.54 - 8.64
5 (m, 2 H), 8.17 (br. s., 1 H), 7.51 (br. s., 1 H).

Intermediate 10: 3-carbamoyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:

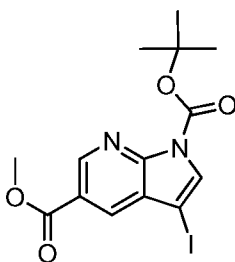


Step 1. methyl 3-iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylate



To a solution of methyl 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylate (2.97 g, 14.0 mmol) in N,N-dimethylformamide (30 mL) was added potassium carbonate (5.79 g, 41.9 mmol). Iodine (3.90 g, 15.4 mmol) in N,N-dimethylformamide (5.0 mL) was then added dropwise and the reaction was
15 allowed to stir at room temperature for 2 hours. Water (150 mL) was then added to the reaction mixture, resulting in the formation of a precipitate. A solution of sodium bisulfite (5.79 g, 41.9 mmol) in water (50 mL) was slowly added, and the mixture was allowed to stir for 1 hour. The resulting solid was filtered and dried under vacuum to give the title compound (3.07 g, 73%). +ESI (M+H)
20 303.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.53 (br. s., 1 H), 8.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H).

Step 2. 1-tert-butyl 5-methyl 3-iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1,5-dicarboxylate

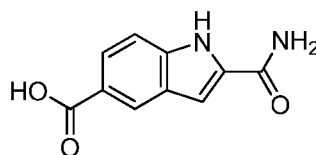


To a mixture of methyl 3-iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylate (700 mg, 2.32 mmol) in dichloromethane (10 mL) and tetrahydrofuran (10 mL) was added N,N-diisopropylethylamine (1.21 mL, 6.95 mmol), di-tert-butyl dicarbonate (607 mg, 2.78 mmol), and 4-dimethylaminopyridine (28 mg, 23 mmol). The reaction was allowed to stir at room temperature for 16 hours. The reaction was concentrated and purification by flash column chromatography (0-50% ethyl acetate / heptanes) gave the title compound (760 mg, 82%) as a solid. +APCI (M+H) 403.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 1.59 (s, 9 H).

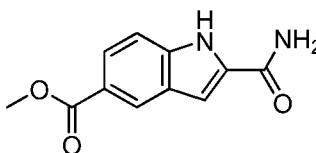
Step 3. 3-carbamoyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid

The title compound was prepared by a method analogous to that described in Steps 3 - 4 for Intermediate 6, using 1-tert-butyl 5-methyl 3-iodo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-1,5-dicarboxylate. -APCI (M-H) 204.4.

Intermediate 11: 2-carbamoyl-1H-indole-5-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:



Step 1. methyl 2-carbamoyl-1H-indole-5-carboxylate



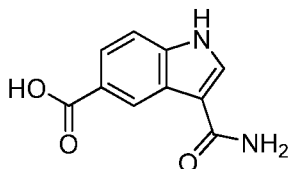
To a solution of 5-(methoxycarbonyl)-1H-indole-2-carboxylic acid (2.50 g, 11.4 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) was added 1,1-carbonyldiimidazole (3.70 g, 22.8 mmol). The yellow suspension was stirred for 2 hours. Then concentrated ammonium hydroxide (20 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The pale green suspension was filtered, washed with water and 5 mL of methanol, and air dried to give methyl 2-carbamoyl-1H-indole-5-carboxylate (2.04 g, 82%) as a colorless solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 11.93 (br. s., 1 H), 8.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 1 H), 8.06 (br. s., 1 H), 7.79 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.45 (br. s., 1 H), 7.27 (s, 1 H), 3.32 (s, 3 H).

Step 2. 2-carbamoyl-1H-indole-5-carboxylic acid

To a suspension of methyl 2-carbamoyl-1H-indole-5-carboxylate (300 mg, 1.38 mmol) in tetrahydrofuran (4.5 mL) and ethylene glycol (4.5 mL) was added potassium hydroxide (3.16 g,

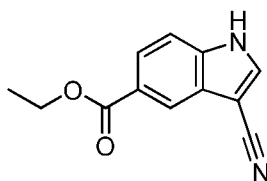
56.4 mmol). The mixture was heated to reflux and stirred for 2 hours. The reaction was cooled to room temperature and diluted with water. The tetrahydrofuran was removed under reduced pressure. The solids were filtered off and the filtrate was acidified to pH 4 with concentrated hydrochloric acid. The resulting precipitate was collected by filtration and dried under vacuum to give 2-carbamoyl-1H-indole-5-carboxylic acid (230 mg, 82%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.53 (br. s., 1 H), 11.88 (br. s., 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.04 (br. s., 1 H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.46 (m, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H).

Intermediate 12: 3-carbamoyl-1H-indole-5-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:



10

Step 1. ethyl 3-cyano-1H-indole-5-carboxylate



15

20

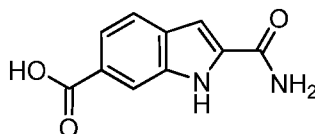
25

To a solution of 5-bromo-1H-indole-3-carbonitrile (2.61 g, 11.8 mmol) in ethanol (50 mL) in a 500 mL Parr bottle was added sodium acetate (2.90 g, 35.6 mmol) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium (II) dichloride dichloromethane complex (1.93 g, 2.36 mmol). The reaction mixture was evacuated and back filled with nitrogen three times. The reaction vessel was then pressurized with 25 psi carbon monoxide. The reaction was heated to 70 °C and when the desired temperature was reached the pressure of the vessel was increased to 40 psi. The reaction was agitated at 70 °C for 24 hours. The mixture was filtered through Celite, rinsing with ethanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure and then diluted with dichloromethane. The mixture was filtered to remove the insoluble solids. The filtrate was concentrated and purified by flash column chromatography (20-80% ethyl acetate / heptanes). The resulting solid was triturated with dichloromethane and a small amount of heptanes to give ethyl 3-cyano-1H-indole-5-carboxylate (1.05 g, 41%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.54 (br. s., 1 H), 8.41 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 8.25 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.89 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 0.6 Hz, 1 H), 4.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H).

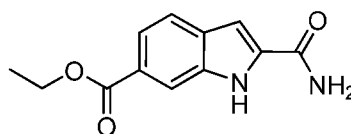
Step 2. 3-carbamoyl-1H-indole-5-carboxylic acid

A solution of ethyl 3-cyano-1H-indole-5-carboxylate (1.05 g, 4.89 mmol) in methanol (12 mL) was added to a 0 °C solution of urea hydrogen peroxide (4.74 g, 48.9 mmol) and sodium hydroxide (11.7 mL of a 2.5 M solution in water, 29.3mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature and stir overnight. An additional 2 mL of a 2.5 M solution of sodium hydroxide was added and the reaction was left stirring 4 hours. The mixture was concentrated and acidified to pH 2 using 6 M hydrochloric acid. The resulting precipitate was filtered off and dried under vacuum at 60 °C to give the title compound (915 mg, 92%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.46 (br. s., 1 H), 11.84 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.12 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 7.75 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.50 - 7.63 (m, 1 H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.88 (br. s., 1 H).

Intermediate 13: 2-carbamoyl-1H-indole-6-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:



Step 1. ethyl 2-carbamoyl-1H-indole-6-carboxylate

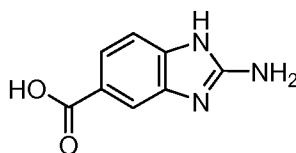


The title compound was prepared by a method analogous to that described in Step 1 for Intermediate 12, using 6-bromo-1H-indole-2-carboxamide. +ESI (M+H) 233.2; ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 11.92 (s, 1 H), 8.07 (s, 2 H), 7.65 - 7.71 (m, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 1 H), 7.49 (br. s., 1 H), 7.17 (dd, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1 H), 4.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H).

Step 2. 2-carbamoyl-1H-indole-6-carboxylic acid

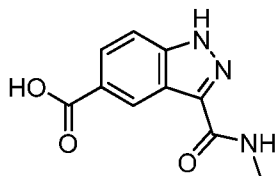
To a solution of ethyl 2-carbamoyl-1H-indole-6-carboxylate (3.3 g, 14 mmol) in methanol (50 mL) was added 1 N aqueous sodium hydroxide (71 mL, 71 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 17 hours. Then the reaction was acidified to pH 2-3 using 6 N aqueous hydrochloric acid. The resulting precipitate was collected by filtration and dried under vacuum to afford the title compound (2.97 g, 100%). -APCI (M-H) 203.4.

Intermediate 14: 2-amino-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:

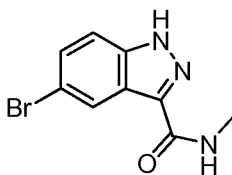


A solution of cyanogen bromide (5.0 mL, 5 M in acetonitrile, 25 mmol) was added to a mixture of methyl 3,4-diaminobenzoate (3.0 g, 18 mmol) in water (50 mL). The reaction was stirred at room temperature overnight. Aqueous ammonia (20 mL) and ethyl acetate (100 mL) were added to the reaction mixture and the layers were separated. The organics were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. To the crude residue was added 2 N aqueous hydrochloric acid (18 mL, 36.0 mmol) and the mixture was heated at reflux overnight. The reaction was concentrated to give the title compound (2.90 g, 97%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8.75 (s, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 7.77 (dd, *J* = 1.2 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H).

Intermediate 15: 3-(methylcarbamoyl)-1H-indazole-5-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:

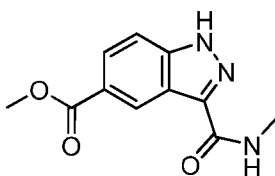


Step 1. 5-bromo-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide



To a solution of 5-bromo-1H-indazole-3-carboxylic acid (1.2 g, 5.0 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 mL) was added methyl amine (5 mL, 2 M in tetrahydrofuran, 10 mmol), 1, (3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride (1.4 g, 7.5 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (1.2 g, 7.5 mmol), and N-methylmorpholine (1.0 g, 10 mmol). The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was concentrated and purification by flash column chromatography gave the title compound (0.71 g, 56%) as a colorless solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 13.8 (br. s., 1 H), 8.41 (m, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 1 H), 2.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 3 H).

Step 2. methyl 3-(methylcarbamoyl)-1H-indazole-5-carboxylate

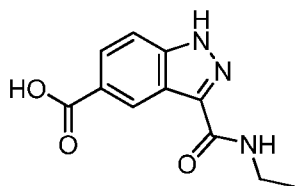


To a solution of 5-bromo-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide (710 mg, 2.8 mmol) in anhydrous methanol (20 mL) was added 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium (II) dichloride dichloromethane complex (400 mg, 0.56 mmol) and N-methylmorpholine (565 mg, 5.60 mmol). The reaction vessel was evacuated and back filled with nitrogen three times. The vessel
5 was then filled with 30 psi carbon monoxide. The reaction mixture was heated to 70 °C, increasing the pressure within the vessel to 45 psi. The reaction was agitated at 70 °C for 24 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and was filtered through Celite, rinsing with methanol. The filtrate was concentrated and purification by flash column chromatography gave the title compound (410 mg, 61%) as a brown solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 13.9 (s, 1 H),
10 8.88 (s, 1 H), 8.49 (d, *J* = 4.8, 1 H), 7.95 - 7.98 (m, 1 H), 7.68 - 7.70 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.82 (d, *J* = 4.8 Hz, 3 H).

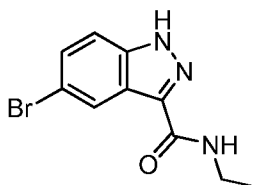
Step 3. 3-(methylcarbamoyl)-1H-indazole-5-carboxylic acid

To a solution of methyl 3-(methylcarbamoyl)-1H-indazole-5-carboxylate (400 mg, 1.7 mmol)
15 in methanol (10 mL) and water (10 mL), was added lithium hydroxide monohydrate (0.36 g, 8.5 mmol). The reaction was heated to 60 °C and was stirred overnight. The methanol was removed under reduced pressure and the remaining residue was acidified to pH = 4 with 1 N aqueous hydrochloric acid. The resulting precipitate was collected by filtration and dried under vacuum to give the title compound (350 mg, 94%) as a yellow solid. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 13.99
20 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.47 - 8.48 (m, 1 H), 7.94 - 7.96 (m, 1 H), 7.65 - 7.68 (m, 1 H), 2.82 (d, *J* = 4.4 Hz, 3 H).

Intermediate 16: 3-(ethylcarbamoyl)-1H-indazole-5-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:



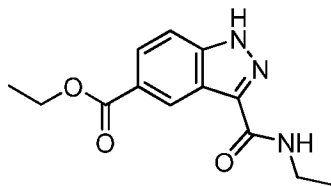
Step 1. 5-bromo-N-ethyl-1H-indazole-3-carboxamide



To a solution of 5-bromo-1H-indazole-3-carboxylic acid (1.2 g, 5.0 mmol) in dichloromethane (20 mL) was added oxalyl chloride (1.26 g, 10 mmol) and 1 drop of N,N-

dimethylformamide. The mixture was stirred at room temperature under a nitrogen atmosphere overnight. The reaction was concentrated and the residue was dissolved in dichloromethane (20 mL). Ethylamine (1.1 g, 25 mmol) was added dropwise. The reaction was allowed to stir at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was concentrated to provide the title compound (1.27 g). +ESI (M+H+1) 270.9.

Step 2. ethyl 3-(ethylcarbamoyl)-1H-indazole-5-carboxylate

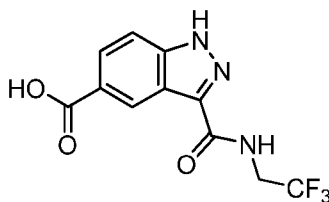


To a solution of 5-bromo-N-ethyl-1H-indazole-3-carboxamide (1.1 g, 4.1 mmol) in ethanol (50 mL), was added triethylamine (1.24 g, 12.3 mmol) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium (II) dichloride dichloromethane complex (300 mg, 0.41 mmol). The reaction vessel was evacuated and back filled with nitrogen three times. The vessel was filled with 50 psi carbon monoxide, heated to 80 °C, and was agitated for 24 hours. The reaction was cooled to room temperature and filtered on Celite. The filtrate was concentrated to a brown residue. The residue was diluted with ethyl acetate (100 mL) and was washed successively with 1 N hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate, and brine. The organics were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to give the title compound (0.88 g, 82%) as a brown solid. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 13.87 (s, 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.54 - 8.57 (m, 1 H), 7.96 - 7.98 (m, 1 H), 7.68 - 7.70 (m, 1 H), 4.32 - 4.37 (m, 2 H), 3.33 - 3.37 (m, 2 H), 1.35 (t, 3 H), 1.22 (t, 3 H).

Step 3. 3-(ethylcarbamoyl)-1H-indazole-5-carboxylic acid

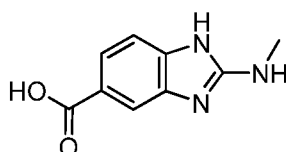
The title compound was prepared by a method analogous to that described in Step 3 of Intermediate 15. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 13.83 (s, 1 H), 12.91 (br. s., 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.51 - 8.54 (m, 1 H), 7.95 - 7.97 (m, 1 H), 7.65 - 7.68 (m, 1 H), 3.30 - 3.36 (m, 2 H), 1.12 - 1.16 (t, 3 H).

Intermediate 17: 3-(2,2,2-trifluoroethylcarbamoyl)-1H-indazole-5-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:

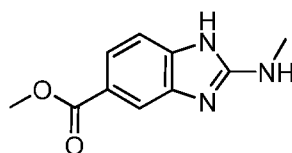


The title compound was prepared by a method analogous to that described for Intermediate 16, using 2,2,2-trifluoroethylamine in Step 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 14.04 (s, 1 H), 13.0 (br. s., 1 H), 9.12 - 9.15 (m, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 7.97 - 7.99 (m, 1 H), 7.69 - 7.72 (m, 1 H), 4.04 - 4.13 (m, 2 H).

5
Intermediate 18: 2-(methylamino)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:



Step 1. methyl 2-(methylamino)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxylate



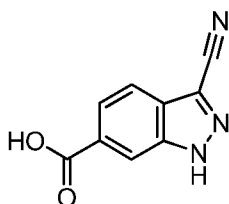
10
A mixture of 3,4-diaminobenzoic acid (15 g, 0.09 mol) and isothiocyanatomethane (6.6 g, 0.09 mol) was dissolved in tetrahydrofuran (90 mL). The reaction was heated at reflux for 3 hours and was then concentrated. The residue was poured into ice water. The resulting precipitate was filtered, washed with water, and dried under vacuum to give methyl 4-amino-3-(3-methylthioureido)benzoate (12.0 g, 56%).

15
To the solid (12 g, 0.05 mol) was added ethanol (200 mL), followed by methyl iodide (35.5 g, 0.25 mol). The reaction was heated to reflux and stirred overnight. The reaction was concentrated and the residue was basified with ammonium hydroxide. The solids were collected by filtration and washed with water. Purification by column chromatography (9-25% ethyl acetate /
20 petroleum ether) gave the title compound (2.9 g, 28%) as a yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8.37 (s, 1 H), 7.92 - 7.96 (m, 1 H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.81 (s, 3 H).

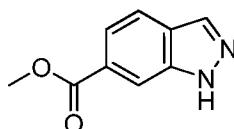
Step 2. 2-(methylamino)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxylic acid

25
3 N Aqueous hydrochloric acid (14 mL, 42 mmol) was added to methyl 2-(methylamino)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxylate (2.9 g, 14 mmol) and the reaction was stirred at reflux overnight. The reaction was concentrated to give the title compound (2.4 g, 90%) as a yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 7.96 - 8.00 (m, 2 H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.10 (s, 3 H).

Intermediate 19: 3-cyano-1H-indazole-6-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:

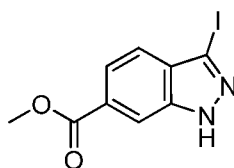


Step 1: methyl 1H-indazole-6-carboxylate



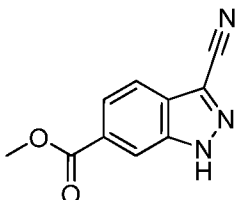
To a solution of 1H-indazole-6-carboxylic acid (3.00 g, 18.5 mmol) in N,N-dimethylformamide
5 (46 mL) was added sodium carbonate (2.06 g, 19.4 mmol), followed by iodomethane (2.75 g, 1.21 mL, 19.4 mmol) dropwise. The mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was poured into half saturated sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate three times. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo to afford a brown oil. This residue was purified by flash column
10 chromatography (12-100% ethyl acetate / heptanes) to afford methyl 1H-indazole-6-carboxylate as a yellow solid (2.95 g, 90%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 10.40 (br. s., 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.96 (s, 3 H).

Step 2: methyl 3-iodo-1H-indazole-6-carboxylate



To a solution of methyl 1H-indazole-6-carboxylate (865 mg, 4.91 mmol) in N,N-
15 dimethylformamide (12 mL) was added potassium hydroxide (840 mg, 3.05 mmol) followed by iodine (1.54 g, 5.9 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 hours. Sodium bisulfate (30 mL of 5% aqueous) was added and the mixture was extracted with ethyl acetate twice. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered and
20 concentrated in vacuo. The residue was purified via flash column chromatography (5-65% ethyl acetate / heptanes) to afford methyl 3-iodo-1H-indazole-6-carboxylate as a colorless solid (1.16 g, 78%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 13.84 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H).

Step 3: methyl 3-cyano-1H-indazole-6-carboxylate

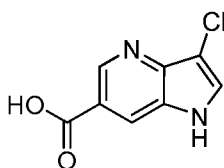


A mixture of methyl 3-iodo-1H-indazole-6-carboxylate (3.0 g, 9.9 mmol), zinc dust (400 mg, 6.11 mmol), zinc cyanide (2.0 g, 17.0 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]-
5 dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (1.15 g, 1.41 mmol), and copper (I) iodide (1.90 g, 9.97 mmol) in dimethylacetamide (55 mL) was purged with nitrogen for 15 minutes. The mixture was stirred at 120 °C for 15 hours. The reaction mixture was cooled, diluted with ethyl acetate (250 mL), and filtered through Celite, rinsing with ethyl acetate (100 mL). To the filtrate was added ~400 mL of a solution of saturated aqueous ammonium chloride and concentrated
10 ammonium hydroxide (prepared by adding ammonium hydroxide to a saturated aqueous solution of ammonium chloride until pH = 8). The mixture was stirred for 1 hour. The layers were then separated. The organic layer was washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. To the residue was added methanol (40 mL) and the mixture was stirred overnight. The mixture was filtered and the solid was dried in vacuo to give methyl 3-cyano-
15 1H-indazole-6-carboxylate as a tan solid (1.47 g, 73%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 13.40 (br. s., 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H).

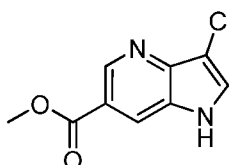
Step 4: 3-cyano-1H-indazole-6-carboxylic acid

To a solution of methyl 3-cyano-1H-indazole-6-carboxylate (1.47 g, 7.31 mmol) in methanol (36 mL) and tetrahydrofuran (20 mL) was added 2 N aqueous lithium hydroxide (16 mL, 32 mmol).
20 The reaction was heated to 50 °C for 72 hours. The reaction was cooled to room temperature and concentrated. The residue was diluted with water and the pH was adjusted to 4 with 1 N aqueous hydrochloric acid. The resulting precipitate was filtered off, rinsed with water, and dried under vacuum to provide the title compound (500 mg, 37%) as a tan solid. +ESI (M+H) 188.2.

Intermediate 20: 3-chloro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylic acid, shown below, was prepared
25 as follows:



Step 1: methyl 3-chloro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylate

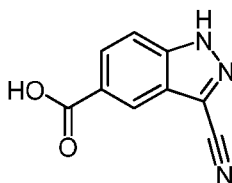


To a 0 °C solution of methyl 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylate (1.00 g, 5.68 mmol) in
5 N,N-dimethylformamide (15 mL) was added N-chlorosuccinimide (895 mg, 5.96 mmol). The
reaction was allowed to gradually warm to room temperature and stir overnight. The reaction was
diluted with water (125 mL) and stirred for 20 minutes. The resulting solid was collected by filtration,
washed with water, and dried under vacuum to give the title compound (1.11 g, 93%) as an orange
powder. +ESI (M+H) 211.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 11.99 (br. s., 1 H), 8.92 (d, *J* = 2.0
10 Hz, 1 H), 8.31 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.08 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H).

Step 2: 3-chloro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylic acid

Methyl 3-chloro-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylate (1.10 g, 5.22 mmol) was suspended
in 1,4-dioxane (25 mL) and 6 N aqueous hydrochloric acid (8.7 mL) was added. The reaction was
allowed to stir at room temperature overnight. The reaction was then concentrated to give the title
15 compound (1.2 g, 100%). +ESI (M+H) 197.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.50 (br. s., 1 H),
8.92 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.46 (br. s., 1 H), 8.19 (br. s., 1 H).

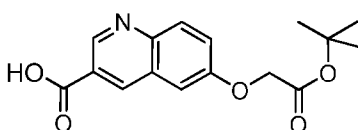
Intermediate 21: 3-cyano-1H-indazole-5-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:



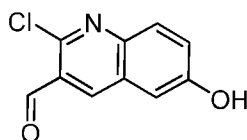
Methyl 3-cyano-1H-indazole-5-carboxylate (500 mg, 2.5 mmol) was dissolved in methanol
20 (12 mL) and 2 N aqueous lithium hydroxide (3.7 mL, 7 mmol) was added. The reaction was stirred
at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated to remove the methanol and

the residue was acidified to pH = 4 with 1 N aqueous hydrochloric acid. The resulting yellow precipitate was collected by filtration, washed with water, and dried in a vacuum oven to provide the title compound (445 mg, 96%). -ESI (M-H) 186.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 13.17 (br. s., 1H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, 1H).

- 5 Intermediate 22: 6-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)quinoline-3-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:

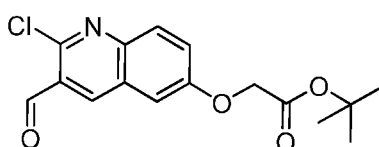


Step 1: 2-chloro-6-hydroxyquinoline-3-carbaldehyde



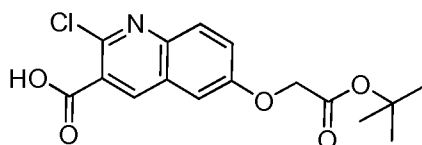
- 10 To a -78 °C mixture of 2-chloro-6-methoxyquinoline-3-carbaldehyde (4.64 g, 20.9 mmol) in dichloromethane (130 mL) was added boron tribromide (4.0 mL, 42 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature and stir for 4 hours. The reaction was neutralized by the careful addition of saturated aqueous sodium bicarbonate. The mixture was then extracted with 2-methyl tetrahydrofuran (3 x). The combined organics were filtered, and the filtrate was washed with
- 15 saturated aqueous sodium bicarbonate (3 x) and once with brine. The organics were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to a yellow solid. The solid was partially dissolved in 2-methyl tetrahydrofuran and filtered. The filtrate was concentrated to a solid and again partially dissolved in 2-methyl tetrahydrofuran, filtered, and concentrated. Purification by flash column chromatography (10-100% ethyl acetate / heptanes) gave the title compound (2.65 g, 61%) as a
- 20 pale yellow solid. +ESI (M+H) 208.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 10.54 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 7.98 (d, *J* = 9.17 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J* = 9.17, 2.73 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 2.93 Hz, 1 H), 5.57 (br. s., 1 H).

Step 2: tert-butyl 2-(2-chloro-3-formylquinolin-6-yloxy)acetate



To a solution of 2-chloro-6-hydroxyquinoline-3-carbaldehyde (2.35 g, 11.3 mmol) in N,N-dimethylformamide (15 mL) was added tert-butyl 2-bromoacetate (2.0 mL, 13.6 mmol) and potassium carbonate (3.13 g, 22.6 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction was diluted with water (100 mL) and allowed to stir for 1 hour. The resulting solid was collected by filtration, washed with water, and dried under vacuum to give the title compound (3.62 g, 99%) as an off-white solid. +ESI (M+H) 322.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 10.54 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 9.36 Hz, 1 H), 7.59 (dd, J = 9.17, 2.93 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 2.73 Hz, 1 H), 4.65 (s, 2 H), 1.49 (s, 9 H).

Step 3: 6-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-2-chloroquinoline-3-carboxylic acid



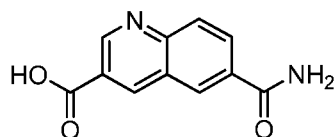
To a suspension of tert-butyl 2-(2-chloro-3-formylquinolin-6-yloxy)acetate (3.6 g, 11 mmol) in tert-butanol (150 mL) was added 2-methyl-2-butene (14.9 mL, 133 mmol) and a solution of sodium chlorite (8.27 g, 73.1 mmol) and sodium dihydrogenphosphate (8.10 g, 58.7 mmol) in water (50 mL). The reaction was allowed to stir at room temperature for 1 hour. The tert-butanol was removed in vacuo. The mixture was diluted with water (60 mL) and acidified to pH = 4 with 1 N aqueous hydrochloric acid. The resulting precipitate was filtered, washed with water, and dried under vacuum to give the title compound (3.7 g, 100%) as a white solid. +ESI (M+H) 338.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.69 (s, 1 H), 7.89 (d, J = 9.19 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J = 9.19, 2.74 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 2.93 Hz, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 1.49 (s, 9 H).

Step 4: 6-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)quinoline-3-carboxylic acid

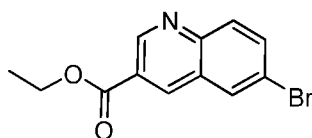
Methanol (100 mL) and triethylamine (4.5 mL, 33 mmol) were added to 6-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-2-chloroquinoline-3-carboxylic acid (1.27 g, 3.76 mmol). 10% Palladium on carbon (350 mg) was added and the reaction was pressurized to 17 psi hydrogen. The reaction was agitated at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was diluted with methanol and filtered through Celite. The filtrate was concentrated to a yellow solid. The solid was diluted with water and the mixture was acidified to pH = 4 with 1 N aqueous hydrochloric acid. The solid was collected by filtration, washed with water, and dried under vacuum to give the title compound (960 mg, 84%) as a pale yellow solid. +ESI (M+H) 304.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 9.19 (d, J = 2.15 Hz, 1 H),

8.87 (d, $J = 2.15$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J = 9.36$ Hz, 1 H), 7.59 (dd, $J = 9.27, 2.83$ Hz, 1 H), 7.38 (d, $J = 2.73$ Hz, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 1.49 (s, 9 H).

Intermediate 23: 6-carbamoylquinoline-3-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:



5 Step 1: ethyl 6-bromoquinoline-3-carboxylate

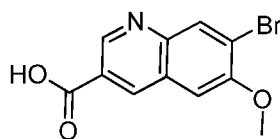


To a solution of 5-bromo-2-nitrobenzaldehyde (2 g, 9 mmol) in ethanol (46 mL) was added tin(II) chloride dihydrate (7.95 g, 35.2 mmol) and 3,3-diethoxypropionic acid ethyl ester (4.2 mL, 22 mmol). The reaction was heated to 90 °C for 16 hours. The reaction was then allowed to cool to room temperature and stir overnight. The reaction mixture was concentrated and the residue was dissolved in ethyl acetate. The mixture was poured into saturated aqueous sodium bicarbonate. The resulting emulsion was filtered through Celite, rinsing with ethyl acetate. The layers were separated and the aqueous was extracted with ethyl acetate. The combined organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by flash column chromatography (0-50% ethyl acetate / heptanes) gave the title compound (1.41 g, 60%) as a solid.

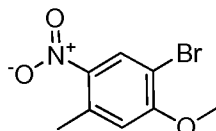
Step 2: 6-carbamoylquinoline-3-carboxylic acid

The title compound was prepared by a method analogous to that described in Steps 3 - 4 of Intermediate 6, using ethyl 6-bromoquinoline-3-carboxylate. +ESI (M+H) 217.0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 13.58 (br. s., 1 H), 9.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.25 - 8.31 (m, 1 H), 8.20 (br. s., 1 H), 8.09 - 8.14 (m, 1 H), 7.61 (br. s., 1 H).

Intermediate 24: 7-bromo-6-methoxyquinoline-3-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:

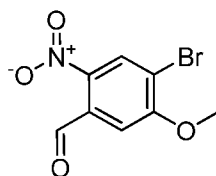


Step 1: 1-bromo-2-methoxy-4-methyl-5-nitrobenzene



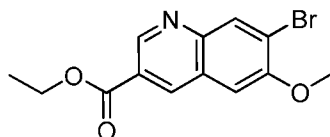
To a solution of 4-methoxy-2-methyl-1-nitrobenzene (2.0 g, 12 mmol) in N,N-dimethylformamide (5 mL) was added N-bromosuccinimide (8.52 g, 47.9 mmol). The reaction was heated to 100 °C for 1.5 hours. The reaction was cooled to room temperature and diluted with saturated aqueous sodium thiosulfate. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x). The combined organics were washed with water, saturated sodium thiosulfate, and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified via flash column chromatography (0-30% ethyl acetate / heptanes) to provide the title compound (2.6 g, ~43% pure) as a pale yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8.32 (s, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.63 (s, 3 H).

Step 2: 4-bromo-5-methoxy-2-nitrobenzaldehyde



The crude 1-bromo-2-methoxy-4-methyl-5-nitrobenzene (2.6 g, 11 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (15 mL) and N, N-dimethylformamide dimethylacetal (5 mL, 38 mmol) was added. The reaction was heated to 120 °C for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and the mixture was added directly to a 0 °C suspension of sodium periodate (12.2 g, 57.2 mmol) in water (20 mL) and N,N-dimethylformamide (5 mL). The reaction was stirred at 0 °C for 2 hours, then allowed to warm to room temperature and stir for another 6 hours. The reaction mixture was filtered, rinsing with ethyl acetate, toluene, and water. The filtrate was extracted with ethyl acetate (3 x). The combined organics were washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by flash column chromatography (0-50% ethyl acetate / heptanes) gave the title compound (550 mg, 19%) as a pale yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 10.47 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 4.05 (s, 3 H).

Step 3: ethyl 7-bromo-6-methoxyquinoline-3-carboxylate

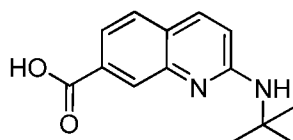


To a suspension of 4-bromo-5-methoxy-2-nitrobenzaldehyde (475 mg, 1.83 mmol) in ethanol (15 mL) was added tin(II) chloride dihydrate (1.65 g, 7.31 mmol) and ethyl 3,3-diethoxypropionate (1.0 mL, 5.1 mmol). The reaction was heated to 90 °C for 3 hours. LCMS showed the reaction to be incomplete. Additional tin(II) chloride dihydrate (600 mg, 2.7 mmol) and ethyl 3,3-diethoxypropionate (0.35 mL, 1.8 mmol) were added and the reaction was left heating overnight. LCMS showed the reaction to be incomplete. Tin(II) chloride dihydrate (200 mg, 0.89 mmol) and ethyl 3,3-diethoxypropionate (0.10 mL, 0.51 mmol) were added and the reaction was heated at 90 °C for another 3 hours. The reaction was concentrated and the residue partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The aqueous layer was filtered and extracted again with ethyl acetate. The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The residue was purified via flash column chromatography (0-100% ethyl acetate / heptanes) to give a yellow solid (410 mg) which contained desired product and impurities. This material was taken up in tetrahydrofuran (5 mL) and ethyl 3,3-diethoxypropionate (0.17 mL, 0.87 mmol) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (12.0 mg, 0.63 mmol) were added. The mixture was heated to 75 °C and stirred for 3 hours. The reaction was concentrated and the residue partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The layers were separated and the aqueous was extracted with ethyl acetate (2 x). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by flash column chromatography (0-25% ethyl acetate / heptanes) gave the title compound (256 mg, 45%) as a yellow solid. +ESI (M+H+1) 313.3.

Step 4: 7-bromo-6-methoxyquinoline-3-carboxylic acid

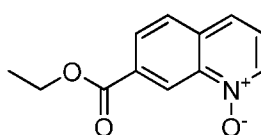
To a solution of ethyl 7-bromo-6-methoxyquinoline-3-carboxylate (250 mg, 0.80 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) was added 1 N aqueous lithium hydroxide (1.6 mL, 1.6 mmol). The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was concentrated and the residue was taken up in water and 1 N aqueous lithium hydroxide (0.4 mL). The solution was extracted twice with ethyl acetate. The aqueous layer was then acidified to pH = 4 with 1 N aqueous hydrochloric acid. The resulting precipitate was filtered, washed with water, and dried under vacuum to give the title compound (165 mg, 73%) as an off-white solid. +ESI (M+H+1) 284.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 9.19 (d, J = 2.15 Hz, 1 H), 8.89 (d, J = 1.76 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 4.04 (s, 3 H).

Intermediate 25: 2-(tert-butylamino)quinoline-7-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:



5

Step 1: 7-(ethoxycarbonyl)quinoline 1-oxide



To a solution of ethyl quinoline-7-carboxylate (1.02 g, 5.05 mmol) in dichloromethane (20 mL) was added peracetic acid (2.13 mL, 10.1 mmol, 32 wt% in acetic acid). The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was partitioned between water and dichloromethane. The layers were separated and the aqueous was extracted with dichloromethane (4 x). The combined organics were washed with water and brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. The solid was concentrated from heptanes and ethyl acetate several times, then dried under vacuum to give the title compound (1.01 g, 92%) as a yellow solid. +ESI (M+H) 218.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 9.40 (s, 1 H), 8.65 (d, *J* = 6.05 Hz, 1 H), 8.27 (dd, *J* = 8.58, 1.56 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J* = 8.39 Hz, 1 H), 7.82 (d, *J* = 8.58 Hz, 1 H), 7.42 (dd, *J* = 8.49, 6.15 Hz, 1 H), 4.47 (q, *J* = 7.02 Hz, 2 H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H).

15

Step 2: 2-(tert-butylamino)quinoline-7-carboxylic acid

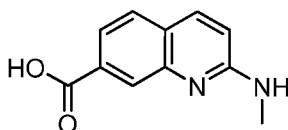
To a 0 °C solution of 7-(ethoxycarbonyl)quinoline 1-oxide (500 mg, 2.3 mmol) and tert-butylamine (1.46 mL, 13.8 mmol) in trifluoromethylbenzene (25 mL) was added p-toluenesulfonic anhydride (1.96 g, 5.76 mmol) portion-wise, maintaining the internal reaction temperature below 5 °C. The reaction was stirred for 1 hour. Saturated aqueous sodium bicarbonate was added and the reaction mixture was allowed to stir for 15 minutes. The phases were then separated and the aqueous was extracted with dichloromethane (2 x). The combined organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by flash column chromatography gave 499 mg of a clear oil that solidified upon standing. This material was taken up in tetrahydrofuran (5 mL) and 1 N aqueous lithium hydroxide (3.6 mL, 3.6 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was concentrated and the residue was diluted with water and acidified to pH = 4 with 1 N aqueous hydrochloric acid. The resulting precipitate was filtered off and dried under vacuum to give the title compound (330 mg,

25

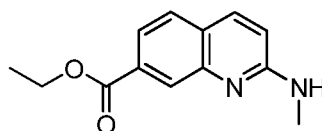
30

75%) as a pale yellow powder. -ESI (M-H) 243.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.86 (br. s., 1 H), 8.02 (d, *J* = 1.56 Hz, 1 H), 7.81 (d, *J* = 9.03 Hz, 1 H), 7.57 – 7.65 (m, 2 H), 6.83 (d, *J* = 8.97 Hz, 1 H), 6.81 (br. s., 1 H), 1.46 (s, 9 H).

- 5 Intermediate 26: 2-(methylamino)quinoline-7-carboxylic acid, shown below, was prepared as follows:



Step 1: ethyl 2-(methylamino)quinoline-7-carboxylate



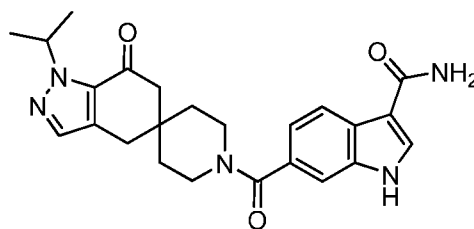
- 10 To a -70 °C solution of 7-(ethoxycarbonyl)quinoline 1-oxide (1.67 g, 7.70 mmol) in dichloromethane (80 mL) was added trifluoromethanesulfonic anhydride (1.43 mL, 8.47 mmol) dropwise, under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at -70 °C for 5 minutes. Then a solution of methylamine in tetrahydrofuran (21 mL, 42 mmol, 2.0 M) was added dropwise at -70 °C. The mixture was stirred for 5 minutes and then the reaction was quenched with water (20 mL). The
- 15 layers were separated and the aqueous was extracted with dichloromethane (3 x 30 mL). The combined organics were washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by flash column chromatography gave the title compound (720 mg, 41%) as a yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8.42 (s, 1 H), 7.84 - 7.82 (m, 2 H), 7.63 - 7.61 (m, 1 H), 6.72 - 6.70 (m, 1 H), 4.92 (br. s., 1 H), 4.44 - 4.38 (m, 2 H), 3.12 - 3.11 (m, 3 H), 1.44 - 1.40 (m, 3 H).

20

Step 2: 2-(methylamino)quinoline-7-carboxylic acid

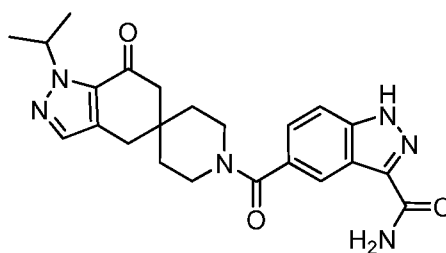
- The title compound was prepared by a method analogous to that described in Step 2 of Intermediate 13, using ethyl 2-(methylamino)quinoline-7-carboxylate. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, δ): 8.08 (s, 1 H), 7.91 - 7.89 (m, 1 H), 7.71 - 7.62 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 6.85 - 6.83 (m, 1 H), 2.91 -
- 25 2.90 (m, 3 H).

Example 1: 6-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indole-3-carboxamide



A mixture of 3-carbamoyl-1H-indole-6-carboxylic acid (25 mg, 0.12 mmol), 1-isopropyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one (38 mg, 0.13 mmol), (1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl uronium hexafluorophosphate (46 mg, 0.12 mmol), and diisopropylethylamine (85 μ L, 0.49 mmol) in 0.5 mL of dimethylformamide was stirred at room temperature overnight. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed with 0.1 N hydrochloric acid. The organic layer was dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by reversed-phase HPLC to yield the title compound (14.6 mg, 28%). Analytical LCMS: +ESI (M+H) 434.1; retention time 2.24 minutes (Waters Atlantis C₁₈ 4.6 x 50 mm, 5 μ M column; 95 % water / acetonitrile linear gradient to 5 % water / acetonitrile over 4.0 minutes, hold at 5 % water / acetonitrile to 5.0 minutes; 0.05 % trifluoroacetic acid modifier; flow rate 2.0 mL/minute) (Method A).

Example 2: 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indazole-3-carboxamide

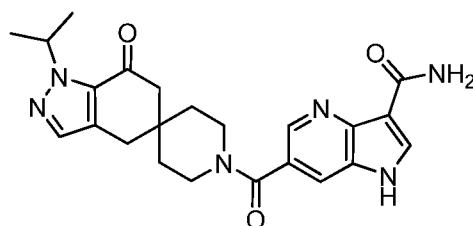


To a suspension of 1-isopropyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one (16.8 g, 53.6 mmol) and 3-carbamoyl-1H-indazole-5-carboxylic acid (10.0 g, 48.7 mmol) in N,N-dimethylformamide (120 mL) was added triethylamine (40 mL, 290 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 5 minutes and was then cooled to 5 °C. 1-Propanephosphonic acid cyclic anhydride (60 mL, 100 mmol, 50 wt% solution in ethyl acetate) was added dropwise over 20 minutes, maintaining and internal temperature between 5 – 10 °C. The reaction was allowed to stir overnight, gradually warming to room temperature. The reaction mixture was slowly poured into 700 mL of water at 5 °C. The resulting precipitate was filtered off and dried. To the filtrate was added 10% methanol / ethyl acetate (1 L) and the resulting precipitate was filtered off and dried. The solids collected were combined (8.9 g) and were dissolved in N,N-dimethylformamide (34 mL) at 130 °C. The solution was cooled to 100 °C and methanol (65 mL) was added. The solution was

allowed to slowly cool to room temperature. The resulting precipitate was collected by filtration and dried to give the title compound (6.0 g, 28%). +ESI (M+H) 435.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 13.65 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.29 - 7.47 (m, 3 H), 5.24 (m, 1 H), 3.32 - 3.79 (m, 4 H), 2.78 (s, 2 H), 2.59 (s, 2 H), 1.47 (br. s., 4 H), 1.32 (d, *J* = 6.7 Hz, 6 H).

5

Example 3: 6-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl) carbonyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-3-carboxamide

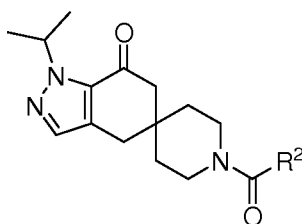


10 To a solution of 1, (3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride (252 mg, 1.31 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (199 mg, 1.30 mmol) in dichloromethane (5 mL) was added 3-carbamoyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylic acid (212 mg, 1.04 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 40 minutes. 1-isopropyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one (312 mg, 1.26 mmol) and triethylamine (0.434 mL, 3.11 mmol) were then
15 added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 16 hours. The reaction was diluted with saturated aqueous ammonium chloride and extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were washed successively with saturated sodium bicarbonate, water, and brine. The organics were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Purification via flash column chromatography (0-100% of a 20% methanol / dichloromethane solution) afforded the
20 title compound (254 mg, 57%). +ESI (M+H) 435.5; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.98 (d, *J* = 1.0 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 5.38 (m, 1 H), 3.63 (m, 4 H), 2.90 (s, 2 H), 2.66 (s, 2 H), 1.66 (m, 4 H), 1.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H).

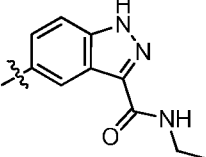
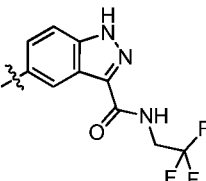
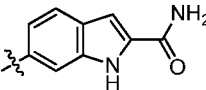
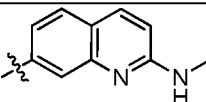
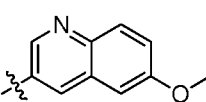
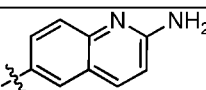
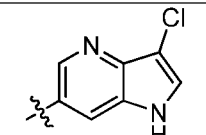
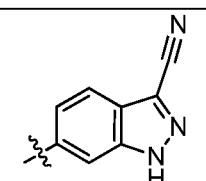
The compounds listed in Table 1 below were prepared using procedures analogous to those
25 described above for the synthesis of the compounds of Examples 1-3 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared by a route described above. The compounds listed below were isolated initially as the free base and may be converted to a pharmaceutically acceptable salt for testing.

30

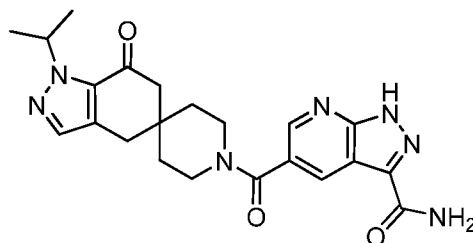
Table 1:



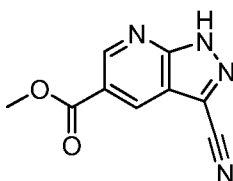
Example	-R ²	Analytical Data
4		+ESI (M+H) 435.3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.64 (s, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H), 7.73 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.3, 0.9 Hz, 1 H), 5.17 - 5.32 (m, 1 H), 3.50 - 3.80 (m, 2 H), 3.22 - 3.38 (m, 2 H), 2.78 (br. s., 2 H), 2.59 (s, 2 H), 1.40 - 1.61 (m, 4 H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6 H).
5		+ESI (M+H) 435.1; retention time 2.1 minutes. (Method A)
6		+ESI (M+H) 434.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11.67 - 11.72 (m, 1 H), 7.98 (br. s., 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.38 (br. s., 1 H), 7.21 (d, <i>J</i> = 0.4 Hz, 1 H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1 H), 5.26 (dt, <i>J</i> = 13.3, 6.6 Hz, 1 H), 3.38 - 3.54 (m, 4 H), 2.80 (s, 2 H), 2.61 (s, 2 H), 1.45-1.54 (m, 4 H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H).
7		+ESI (M+H) 434.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11.68 (br. s., 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 3 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1 H), 6.81 (br. s., 1 H), 5.21 - 5.32 (m, 1 H), 3.42 - 3.71 (m, 4 H), 2.81 (s, 2 H), 2.62 (s, 2 H), 1.44 - 1.56 (m, 4 H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6 H).
8		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, δ): 8.50 (br. s., 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2 H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 5.37 - 5.44 (m, 1 H), 3.40 - 4.00 (m, 4 H), 2.91 (s, 2 H), 2.66 (s, 2 H), 1.50 - 1.80 (m, 4 H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).
9		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.65 (s, 1 H), 8.35 (m, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.35 - 7.37 (m, 1 H), 5.15 - 5.30 (m, 1 H), 3.3 - 3.8 (m, 4 H), 2.75 (m, 5 H), 2.56 (s, 2 H), 1.35 - 1.60 (m, 4 H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H).

10		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.43 (m, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 5.37 - 5.40 (m, 1 H), 3.65 - 4.00 (m, 2 H), 3.44 - 3.52 (m, 4 H), 2.90 (s, 2 H), 2.66 (s, 2 H), 1.50 - 1.80 (m, 4 H), 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H).
11		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.31 (s, 1 H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 5.37 - 5.40 (m, 1 H), 4.09 - 4.16 (m, 2 H), 3.65 - 4.00 (m, 2 H), 3.45 - 3.64 (m, 2 H), 2.90 (s, 2 H), 2.66 (s, 2 H), 1.50 - 1.80 (m, 4 H), 1.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H).
12		+ESI (M+H) 434.3; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 11.67 (s, 1 H), 7.98 (br. s., 1 H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 2 H), 7.36 - 7.40 (m, 1 H), 7.09 - 7.13 (m, 1 H), 7.01 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1 H), 5.19 - 5.29 (m, 1 H), 3.31 - 3.70 (m, 4 H), 2.78 (s, 2 H), 2.59 (s, 2 H), 1.38 - 1.54 (m, 4 H), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H).
13		+ESI (M+H) 432.3; HPLC retention time 2.18 minutes (Method A)
14		+ESI (M+H) 433.3; HPLC retention time 2.52 minutes (Method A). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ): 8.78 (d, $J = 2.20$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J = 1.95$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J = 9.27$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J = 9.03, 2.68$ Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.10 (d, $J = 2.68$ Hz, 1 H), 5.35 - 5.43 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.81 (br. s., 2 H), 3.50 (br. s., 2 H), 2.84 (s, 2 H), 2.63 (s, 2 H), 1.54 - 1.79 (m, 4 H), 1.47 (d, $J = 6.34$ Hz, 6 H).
15		+ESI (M+H) 418.2; HPLC retention time 2.06 minutes (Method A).
16		+ESI (M+H) 426.1; HPLC retention time 2.18 minutes (Method A).
17		+ESI (M+H) 417.2; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 7.91 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1 H), 5.19 - 5.28 (m, 1 H), 3.49 - 3.78 (m, 4 H), 2.77 (br. s., 2 H), 2.59 (s, 2 H), 1.36 - 1.60 (m, 4 H), 1.33 (m, 6 H).

Example 18: 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamide



Step 1. methyl 3-cyano-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate

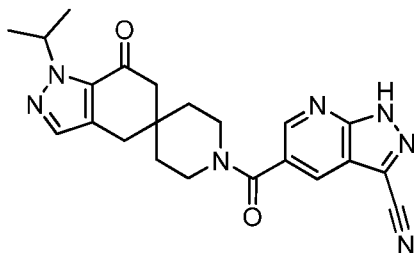


5

Methyl 3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate (1.28 g, 5.01 mmol) was combined with N,N-dimethylacetamide (34 mL). To this mixture was added zinc dust (195 mg, 2.90 mmol) and zinc cyanide (1.20 g, 10.2 mmol). Nitrogen was bubbled through the mixture for 30 minutes. Then 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene-palladium (II) dichloride dichloromethane complex (611 mg, 0.749 mmol) was added and the reaction vessel was sealed. The reaction was heated to 120 °C for 65 hours. The reaction was diluted with 20% methanol / ethyl acetate and filtered through Celite. The filtrate was diluted with water and transferred to a separatory funnel. The phases were separated, and the organics were washed again with water and brine. The organics were then dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by flash column chromatography (0-75% ethyl acetate / heptanes) gave the title compound (390 mg, 39%).
+ESI (M+H) 203.1.

15

Step 2. 5-(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-ylcarbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carbonitrile



20

Methyl 3-cyano-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylate (390 mg, 1.93 mmol) was dissolved in methanol (20 mL). Aqueous 1 N sodium hydroxide (11 mL, 10 mmol) was added and the reaction was allowed to stir at room temperature for 22 hours. The crude was concentrated to

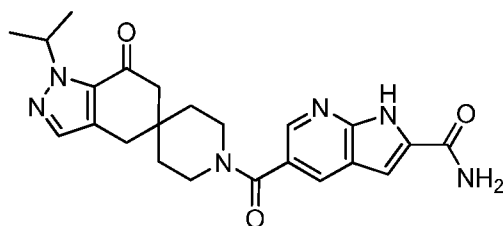
remove the methanol and was then washed once with dichloromethane. The aqueous layer was acidified to pH = 2 with 6 N aqueous hydrochloric acid and the resulting solids were collected by filtration (172 mg).

To the carboxylic acid (170 mg, 0.91 mmol) was added 4-dimethylaminopyridine (27.6 mg, 0.22 mmol), 2-propanephosphonic acid cyclic anhydride (0.65 mL, 1.1 mmol), and dichloromethane (3 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Triethylamine (0.51 mL, 3.6 mmol) and 1-isopropyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one (293 mg, 0.913 mmol) were then added and the reaction was stirred for 17 hours. Additional triethylamine (0.30 mL, 2.2 mmol) was added and the reaction was stirred for another 24 hours. The reaction was diluted with water and the layers were separated. The aqueous was extracted twice with dichloromethane. The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by column chromatography (0-100% of a 10% methanol in dichloromethane solution / dichloromethane) gave the title compound (177 mg, 47%). +ESI (M+H) 418.3; ¹H NMR (500 MHz, CHLOROFORM-d, δ): 13.59 (br. s., 1 H), 8.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.38 (d, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 5.40 (m, 1 H), 3.77 - 3.98 (m, 2 H), 3.44 - 3.63 (m, 2 H), 2.86 (s, 2 H), 2.66 (s, 2 H), 1.54 - 1.85 (m, 4 H), 1.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H).

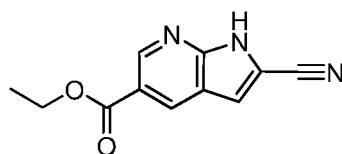
Step 3. 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamide

A solution of 5-(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-ylcarbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carbonitrile (177 mg, 0.424 mmol) in methanol (2 mL) was added to a 0 °C solution of urea hydrogen peroxide (552 mg, 5.70 mmol) in 1 N aqueous sodium hydroxide (4.24 mL, 4.24 mmol). The reaction was allowed to warm to room temperature and stir for 22 hours. The methanol was removed under reduced pressure and the residue was diluted with water and saturated aqueous ammonium chloride. The mixture was extracted with dichloromethane (3x). The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by reversed-phase HPLC gave the title compound. Analytical LCMS: +ESI (M+H) 436.2; retention time 2.11 minutes (Method A).

Example 19: 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

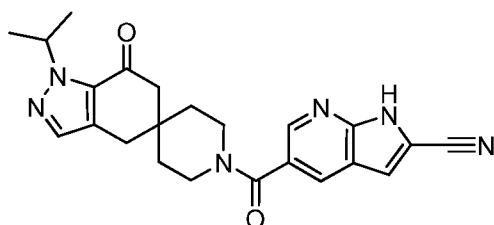


Step 1. ethyl 2-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylate



The title compound was prepared by a method analogous to that described in Step 1 of
 5 Example 18, using ethyl 2-bromo-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylate. +ESI (M+H) 216.3; ¹H
 NMR (400 MHz, METHANOL-d₄, δ): 9.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.73 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1
 H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.40 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H).

Step 2. 5-(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-ylcarbonyl)-1H-
 pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carbonitrile



10

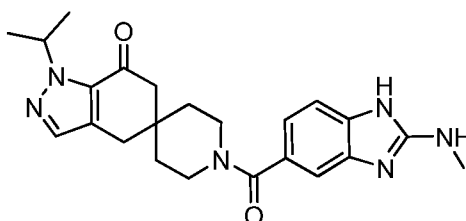
To ethyl 2-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylate (36 mg, 0.17 mmol) was added
 methanol (1 mL), tetrahydrofuran (1 mL), and water (1 mL), followed by 2 N aqueous lithium
 hydroxide (0.17 mL, 0.33 mmol). The reaction was stirred at room temperature overnight and was
 then concentrated. The crude was taken up in water and the pH was adjusted to 4 using 1 N
 15 aqueous hydrochloric acid. The mixture was extracted with ethyl acetate (3x). The combined
 organics were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to provide the 2-cyano-1H-
 pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic acid. The title compound was then prepared by a method
 analogous to that described in Example 1, using 2-cyano-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxylic
 acid. -ESI (M-H) 415.1.

Step 3. 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxamide

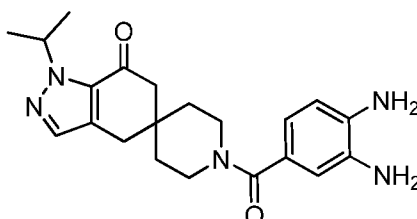
The title compound was prepared by a method analogous to that described in Step 3 of Example 18. Analytical LCMS: +ESI (M+H) 435.1; retention time 2.17 minutes (Method A).

5

Example 20: 1-isopropyl-1'-[[2-(methylamino)-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl]-1,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(6H)-one



10 Step 1. 1'-(3,4-diaminobenzoyl)-1-isopropyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one



The title compound was prepared by a method analogous to that described for Example 3, using 3,4-diaminobenzoic acid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 7.45 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 5.24 - 5.30 (m, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 3.35 - 3.55 (m, 4 H), 2.79 (s, 15 2 H), 2.59 (s, 2 H), 2.40 - 2.50 (m, 1 H), 1.42 - 1.46 (m, 3 H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H).

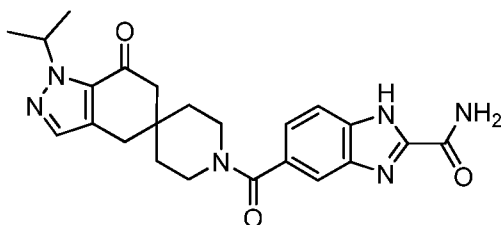
Step 2. 1-isopropyl-1'-[[2-(methylamino)-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl]-1,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(6H)-one

A mixture of 1'-(3,4-diaminobenzoyl)-1-isopropyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one (0.1 g, 0.3 mmol) and isothiocyanatomethane (19 mg, 0.3 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (3 mL). The reaction was heated to reflux and stirred for 6 hours. The reaction mixture was concentrated, and the residue was poured into cold water. The solution was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated to provide 1-(2-amino-4-(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-ylcarbonyl)phenyl)-3-methylthiourea (37 mg, 27%).

The crude product was dissolved in ethanol (2 mL) and methyl iodide (147 mg, 1.0 mmol) was added. The reaction was heated to reflux and stirred overnight. The reaction was concentrated

and the residue was basified to pH = 9 with ammonium hydroxide. The mixture was extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by reversed-phase HPLC gave the title compound (28 mg, 83%) as an off white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.39 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.05 - 7.07 (m, 1 H), 6.99 - 7.01 (m, 1 H), 5.33 - 5.43 (m, 1 H), 3.44 - 3.89 (m, 4 H), 2.91 (s, 3 H), 2.86 (s, 2 H), 2.60 (s, 2 H), 1.50 - 1.80 (m, 4 H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 6 H).

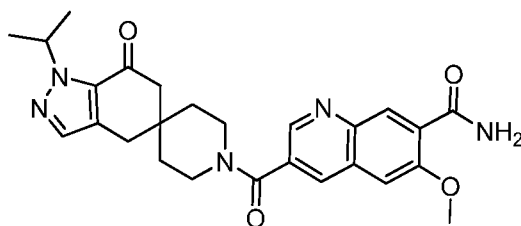
Example 21: 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-benzimidazole-2-carboxamide



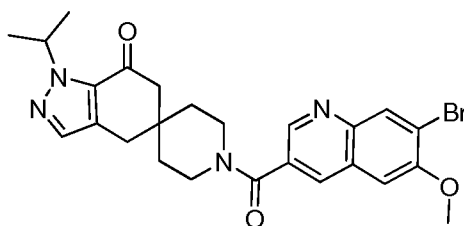
A mixture of 1'-(3,4-diaminobenzoyl)-1-isopropyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one (500 mg, 1.3 mmol), 2-chloroacetamide (200 mg, 2.1 mmol), sulfur (200 mg, 6.3 mmol), and triethylamine (1 mL, 7 mmol) in N,N-dimethylformamide (5 mL) was stirred at 65 °C overnight.

The reaction mixture was cooled to 0 °C, diluted with water (10 mL), and extracted with ethyl acetate (2 x 20 mL). The combined organics were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by column chromatography gave the title compound (252 mg, 44%) as a yellow solid. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 7.60 - 7.90 (m, 2 H), 7.30 - 7.50 (m, 2 H), 5.37 - 5.40 (m, 1 H), 3.40 - 4.00 (m, 4 H), 2.89 (s, 2 H), 2.65 (s, 2 H), 1.50 - 1.80 (m, 4 H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H).

Example 22: 3-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-6-methoxyquinoline-7-carboxamide

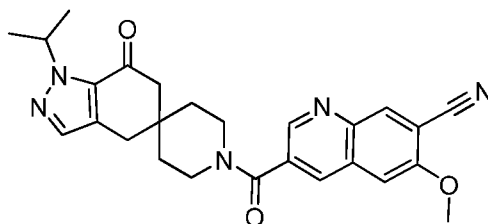


Step 1: 1'-(7-bromo-6-methoxyquinoline-3-carbonyl)-1-isopropyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one



The title compound was prepared by a method analogous to that described for Example 2, using 7-bromo-6-methoxyquinoline-3-carboxylic acid. +ESI (M+H+1) 513.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8.71 (d, *J* = 2.15 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.05 (d, *J* = 2.15 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 5.25 - 5.37 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.65 - 3.91 (m, 2 H), 3.37 - 3.58 (m, 2 H), 2.77 (s, 2 H), 2.55 (s, 2 H), 1.59 - 1.73 (m, 2 H), 1.46 - 1.59 (m, 2 H), 1.39 (d, *J* = 6.44 Hz, 6 H).

Step 2: 3-(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-ylcarbonyl)-6-methoxyquinoline-7-carbonitrile

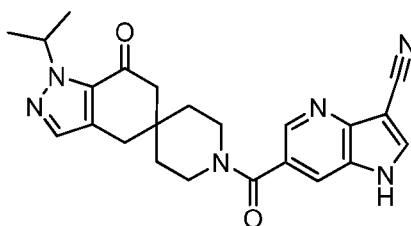


The title compound was prepared by a method analogous to that described for Intermediate 6, using 1'-(7-bromo-6-methoxyquinoline-3-carbonyl)-1-isopropyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one. +ESI (M+H) 458.4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8.82 (d, *J* = 1.95 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.10 (d, *J* = 1.56 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 5.33 (m, 1 H), 4.02 (s, 3 H), 3.70 - 3.91 (m, 2 H), 3.36 - 3.54 (m, 2 H), 2.80 (s, 2 H), 2.58 (s, 2 H), 1.65 - 1.77 (m, 2 H), 1.51 - 1.62 (m, 2 H), 1.42 (d, *J* = 4.49 Hz, 6 H).

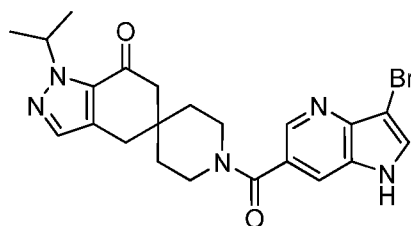
Step 3: 3-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-6-methoxyquinoline-7-carboxamide

The title compound was prepared by a method analogous to that described in Step 4 of Intermediate 6, using 3-(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-ylcarbonyl)-6-methoxyquinoline-7-carbonitrile. +ESI (M+H) 476.4; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.77 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 5.31 - 5.43 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 3.84 - 4.00 (m, 1 H), 3.69 - 3.83 (m, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 2 H), 2.90 (s, 2 H), 2.65 (br. s., 2 H), 1.53 - 1.78 (m, 4 H), 1.35 - 1.45 (m, 6 H).

Example 23: 6-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-3-carbonitrile



Step 1: 1'-(3-bromo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carbonyl)-1-isopropyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one

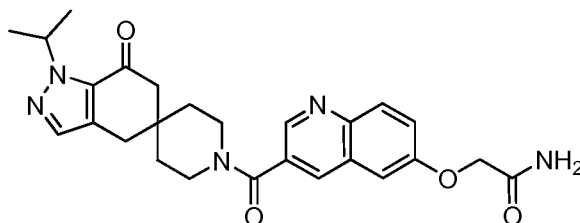


The title compound was prepared by a method analogous to that described for Example 3, using 3-bromo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylic acid. +ESI (M+H+1) 472.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 11.85 (br. s., 1 H), 8.39 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 5.24 (m, 1 H), 3.68 (m, 1 H), 3.40 (m, 3 H), 2.79 (s, 2 H), 2.60 (s, 2 H), 1.49 (m, 4 H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 6 H).

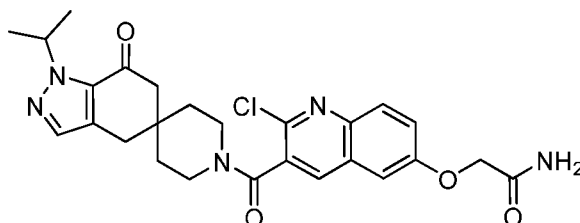
Step 2: 6-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-3-carbonitrile

To a mixture of 1'-(3-bromo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carbonyl)-1-isopropyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one (500 mg, 1.1 mmol), zinc dust (70 mg, 1.1 mmol), and zinc cyanide (187 mg, 1.60 mmol) was added N,N-dimethylacetamide (9 mL). The reaction vial was capped and nitrogen gas was bubbled through the mixture for 15 minutes. Meanwhile, a mixture of palladium(II) acetate (24 mg, 0.11 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (68 mg, 0.12 mmol), and zinc powder (7 mg, 0.13 mmol) in N,N-dimethylacetamide (1.5 mL) was heated to 80 °C for 15 minutes to give a reddish brown solution. This palladium solution was then added via syringe to the substrate mixture. The reaction was heated to 100 °C and stirred for 3 days. The reaction was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate (100 mL). The solution was filtered through Celite and the filtrate was concentrated. 50 mg of the crude residue was subjected to purification by reversed-phase HPLC to give the title compound (25.8 mg). +ESI (M+H) 417.1; HPLC retention time 2.32 minutes (Method A).

Example 24: 2-({3-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]quinolin-6-yl}oxy)acetamide



Step 1: 2-(2-chloro-3-(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-ylcarbonyl)quinolin-6-yloxy)acetamide

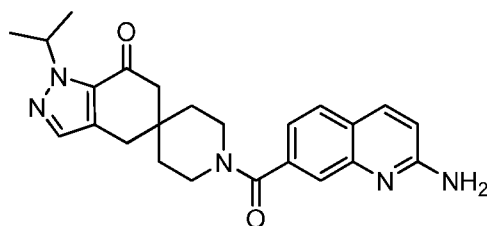


6-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)-2-chloroquinoline-3-carboxylic acid and 1-isopropyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one were coupled by a method analogous to that described for Example 1 to give tert-butyl 2-(2-chloro-3-(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-ylcarbonyl)quinolin-6-yloxy)acetate. This material (30 mg, 0.053 mmol) was suspended in ammonia (2 mL, 10 mmol, 7 M in methanol) and stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was concentrated to give the title compound (27 mg, 100%). +ESI (M+H) 510.4.

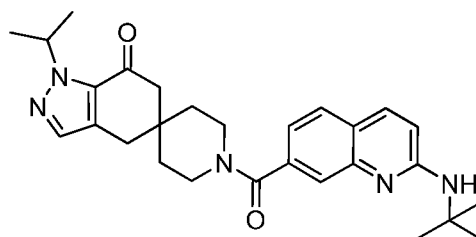
Step 2: 2-({3-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]quinolin-6-yl}oxy)acetamide

Methanol (1.5 mL) and ethyl acetate (1.5 mL) were added to 2-(2-chloro-3-(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-ylcarbonyl)quinolin-6-yloxy)acetamide (27 mg, 0.053 mmol). Palladium hydroxide (15 mg) was then added and the reaction was pressurized to 40 psi hydrogen and agitated at room temperature for 20 hours. The reaction mixture was filtered through Celite and concentrated. Purification via reversed-phase HPLC gave the title compound (2.1 mg, 8%). +ESI (M+H) 476.2; HPLC retention time 2.11 minutes (Method A).

Example 25: 1'-[(2-aminoquinolin-7-yl)carbonyl]-1-isopropyl-1,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(6H)-one



Step 1: 1'-(2-(tert-butylamino)quinoline-7-carbonyl)-1-isopropyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one



The title compound was prepared by a method analogous to that described for Example 3, using 2-(tert-butylamino)quinoline-7-carboxylic acid. +APCI (M+H) 474.6; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.72 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.16 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1 H), 6.59 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 5.36 (quin, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 3.31 - 3.96 (m, 4 H), 2.79 (s, 2 H), 2.58 (s, 2 H), 1.55 - 1.75 (m, 4 H), 1.52 (s, 9 H), 1.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H).

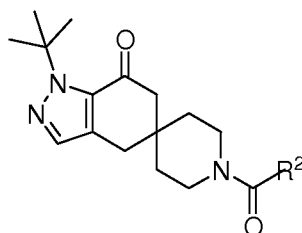
Step 2: 1'-[(2-aminoquinolin-7-yl)carbonyl]-1-isopropyl-1,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(6H)-one Trifluoroacetate Salt

Trifluoroacetic acid (0.90 mL, 12 mmol) was added to 1'-(2-(tert-butylamino)quinoline-7-carbonyl)-1-isopropyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one (50 mg, 0.11 mmol). The reaction was heated to 70 °C for 3 hours, then cooled to room temperature and left stirring overnight. The reaction was concentrated to dryness and purification by reversed-phase HPLC gave the title compound (41 mg, 93%). +ESI (M+H) 418.2; HPLC retention time 2.11 minutes (Method A). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, δ) 8.36 (d, *J*=9.27 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J*=8.05 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.53 (dd, *J*=8.17, 1.34 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.12 (d, *J*=9.27 Hz, 1 H), 5.39 (quint, *J*=13.23, 6.68 Hz, 1 H), 3.91 (br. s., 1 H), 3.76 (br. s., 1 H), 3.46 (br. s., 2 H), 2.92 (s, 2 H), 2.67 (d, *J*=7.81 Hz, 2 H), 1.74 (br. s., 2 H), 1.59 (br. s., 2 H), 1.43 (br. s., 6 H).

The compounds listed in Table 2 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of the compounds of Examples 1-3 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared by a route described above. The compounds listed below were

isolated initially as the free base and may be converted to a pharmaceutically acceptable salt for testing.

Table 2:

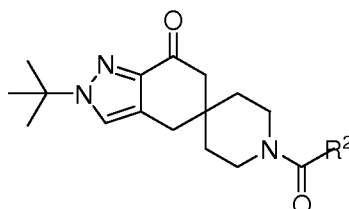


5

Example	-R ²	Analytical Data
26		+APCI (M+H) 449.5; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.66 (br. s., 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.77 (br. s., 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 3 H), 3.33 - 3.83 (m, 4 H), 2.82 (br. s., 2 H), 2.62 (s, 2 H), 1.56 (s, 9 H), 1.33 - 1.53 (m, 4 H).
27		+ESI (M+H) 449.2; retention time 2.31 minutes. (Method A)

The compounds listed in Table 3 below were prepared using procedures analogous to those described above for the synthesis of the compounds of Examples 1-3 using the appropriate starting materials which are available commercially, prepared using preparations well-known to those skilled in the art, or prepared by a route described above. The compounds listed below were isolated initially as the free base and may be converted to a pharmaceutically acceptable salt for testing.

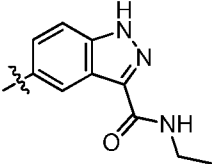
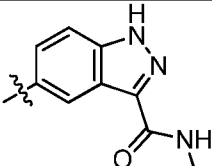
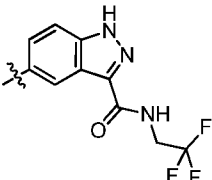
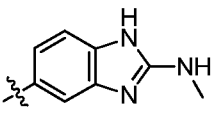
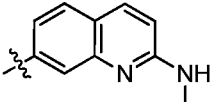
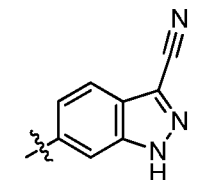
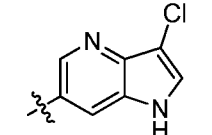
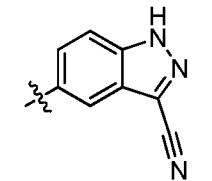
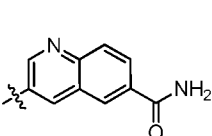
Table 3



15

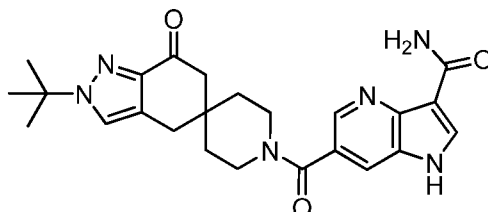
Example	-R ²	Analytical Data
28		+ESI (M+H) 448.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11.65 (br. s., 1 H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.36 (br. s., 1 H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.79 (br. s., 1 H), 3.34 - 3.67 (m, 4 H), 2.77 (s, 2 H), 2.55 (s,

		2 H), 1.51 (s, 9 H), 1.42 - 1.50 (m, 4 H).
29		+ESI (M+H) 449.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.63 (s, 1 H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.3 Hz, 1 H), 3.50 - 3.72 (m, 2 H), 3.21 - 3.39 (m, 2 H), 2.74 (s, 2 H), 2.53 (s, 2 H), 1.49 (s, 9 H), 1.22 - 1.61 (m, 4 H).
30		+ESI (M+H) 449.2; HPLC retention time 1.99 minutes. (Method A)
31		+ESI (M+H) 449.3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13.67 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.75 - 7.79 (m, 1 H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.6 Hz, 2 H), 3.31 - 3.71 (m, 4 H), 2.77 (br. s., 2 H), 2.55 (s, 2 H), 1.52 (s, 9 H), 1.39 - 1.50 (m, 4 H).
32		+ESI (M+H) 448.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11.70 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.39 (br. s., 1 H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.16 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1 H), 3.49 (br. s., 4 H), 2.78 (s, 2 H), 2.56 (s, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.48 (br. s., 4 H).
33		-ESI (M-H) 446.2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11.68 (br. s., 1 H), 8.20 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1 H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.46 (br. s., 1 H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1 H), 6.82 (br. s., 1 H), 3.50 (br. s., 4 H), 2.78 (s, 2 H), 2.55 (s, 2 H), 1.53 (s, 9 H), 1.48 (br. s., 4 H).
34		+ESI (M+H) 448.4; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11.67 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 7.98 (br. s., 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.36 - 7.40 (m, 1 H), 7.09 - 7.13 (m, 1 H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 1 H), 3.43 (br. s., 4 H), 2.75 (s, 2 H), 2.52 (s, 2 H), 1.37 - 1.55 (m, 13 H).
35		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, δ): 8.36 (br. s., 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.34 - 7.36 (m, 2 H), 7.24 - 7.26 (m, 1 H), 3.50 - 3.88 (m, 4 H), 2.91 (s, 2 H), 2.68 (s, 2 H), 1.62 (s, 9 H), 1.56 - 1.70 (m, 4 H).

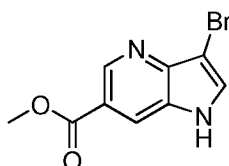
36		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.42 - 8.45 (m, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.65 - 4.00 (m, 2 H), 3.44 - 3.60 (m, 4 H), 2.90 (s, 2 H), 2.66 (s, 2 H), 1.50 - 1.80 (m, 4 H), 1.60 (s, 9 H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3 H).
37		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 13.70 (s, 1 H), 8.40 - 8.41 (m, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.40 - 3.80 (m, 4 H), 2.81 (d, J = 4.4 Hz, 3 H), 2.80 (s, 2 H), 2.57 (s, 2 H), 1.40 - 1.60 (m, 13 H).
38		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.31 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.10 - 4.17 (m, 2 H), 3.65 - 4.00 (m, 2 H), 3.40 - 3.65 (m, 2 H), 2.90 (s, 2 H), 2.67 (s, 2 H), 1.50 - 1.80 (m, 4 H), 1.60 (s, 9 H).
39		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.30 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.31 (d, J = 9.6 Hz, 2 H), 7.18 - 7.20 (m, 1 H), 3.40 - 3.95 (m, 4 H), 3.04 (s, 3 H), 2.88 (s, 2 H), 2.65 (s, 2 H), 1.60 (s, 9 H), 1.45 - 1.80 (m, 4 H).
40		+ESI (M+H) 446.3; HPLC retention time 2.07 minutes (Method A).
41		+ESI (M+H) 431.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 7.93 (d, 1 H), 7.74 (d, 2 H), 7.40 (dd, 1 H), 3.70 - 4.00 (m, 2 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 2.89 (s, 2 H), 2.66 (s, 2 H), 1.65 - 1.80 (m, 2 H), 1.60 (s, 9 H), 1.50 - 1.65 (m, 2 H).
42		+ESI (M+H) 440.1; HPLC retention time 2.06 minutes (Method A).
43		+ESI (M+H) 431.3; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 7.89 - 7.92 (m, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.61, 0.78 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 8.71, 1.47 Hz, 1 H), 3.36 - 3.78 (m, 4 H), 2.79 (s, 2 H), 2.58 (s, 2 H), 1.53 (s, 9 H), 1.41 - 1.52 (m, 4 H).
44		+ESI (M+H) 460.2; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 8.94 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.47 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 8.18 - 8.24 (m, 2 H), 8.07 (d, J = 8.78 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 3.57 - 3.77 (m, 2 H), 3.33 - 3.44 (m, 2 H), 2.77

		(s, 2 H), 2.56 (s, 2 H), 1.53 - 1.61 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.45 - 1.50 (m, 2 H).
--	--	---

Example 45: 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl) carbonyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-3-carboxamide

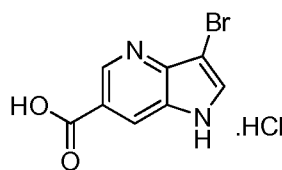


5 Step 1. methyl 3-bromo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylate



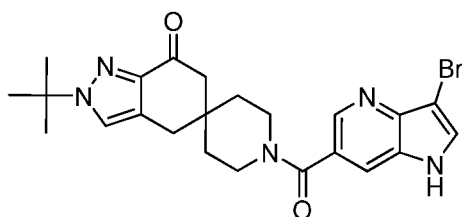
The title compound was prepared by a method analogous to that described in Step 2 for Intermediate 9, using methyl 1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylate. +ESI (M+H) 257.1; ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 12.08 (br. s., 1 H), 8.92 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H).

Step 2. 3-bromo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylic acid hydrochloride



To a solution of methyl 3-bromo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylate (2.90 g, 11.4 mmol) in 1,4-dioxane (30 mL) was added 6 N aqueous hydrochloric acid (18.9 mL, 114 mmol). The reaction was heated to 90 °C and stirred overnight. The reaction was cooled to room temperature and concentrated to dryness to afford the title compound (2.76 g, quantitative). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.31 (br. s., 1 H), 8.91 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1 H).

20 Step 3. 1'-(3-bromo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carbonyl)-2-tert-butyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(2H)-one



To a suspension of 3-bromo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carboxylic acid hydrochloride (2.75 g, 9.91 mmol) and 2-tert-butyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(2H)-one hydrochloride salt (2.95 g, 9.91 mmol) in dichloromethane (30 mL) was added triethylamine (5.52 mL, 39.6 mmol).

5 N,N-dimethylformamide (5 mL) was then added, followed by 1-hydroxybenzotriazole (1.61 g, 11.9 mmol) and 1, (3-dimethylaminopropyl)-3-ethyl carbodiimide hydrochloride (2.28 g, 11.9 mmol). The reaction was allowed to stir at room temperature for 60 hours. The reaction was diluted with ethyl acetate and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate and brine. The organics were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by flash column
10 chromatography (0-10% methanol / ethyl acetate) gave the title compound (3.39 g, 71%) as a pale brown solid. +ESI (M+1+H) 486.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 10.05 (br. s., 1 H), 8.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.87 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 3.78 (br. s., 2 H), 3.51 (br. s., 2 H), 2.81 (s, 2 H), 2.65 (s, 2 H), 1.63 (s, 13 H).

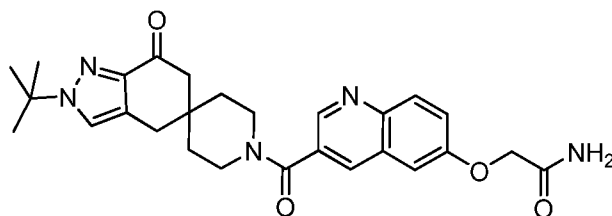
Step 4. 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-
15 pyrrolo[3,2-b]pyridine-3-carboxamide

A round bottom flask was charged with 1'-(3-bromo-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carbonyl)-2-tert-butyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(2H)-one (1.25 g, 2.58 mmol), zinc cyanide (454 mg, 3.87 mmol), zinc dust (169 mg, 2.58 mmol), and lastly dimethylacetamide (22 mL). Nitrogen was bubbled through the mixture for 5 minutes. Copper (I) iodide (494 mg, 2.58 mmol) and [1,1'-
20 bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (189 mg, 0.258 mmol) were added and the reaction was heated to 120 °C overnight. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and filtered through Celite. The filtrate was washed with sodium bicarbonate (7% aqueous) and brine. The organics were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. The crude residue was triturated with methyl tert-butyl ether and the resulting
25 orange powder was filtered off and dried.

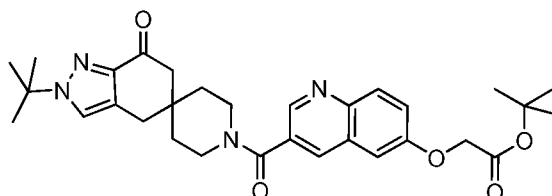
The powder (550 mg) was suspended in dichloromethane (20 mL) and concentrated sulfuric acid (1 mL) was added. The reaction was stirred vigorously for 3 hours, then the upper dichloromethane layer was decanted and set aside. To the remaining brown syrup was added 50 g ice and the pH was adjusted to 7 using 5 N aqueous sodium hydroxide. The mixture was combined
30 with the previously separated dichloromethane layer and transferred to a separatory funnel. The

phases were separated and the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organics were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated. Purification by flash column chromatography (0-10% methanol / dichloromethane) gave the title compound (420 mg, 73%) as an off-white solid. +ESI (M+H) 449.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12.09 (br. s., 1 H), 8.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.12 (br. s., 1 H), 7.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.39 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 3.62 (br. s., 2 H), 3.43 (br. s., 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.58 (s, 2 H), 1.53 (s, 13 H).

Example 46: 2-((3-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]quinolin-6-yl)oxy)acetamide

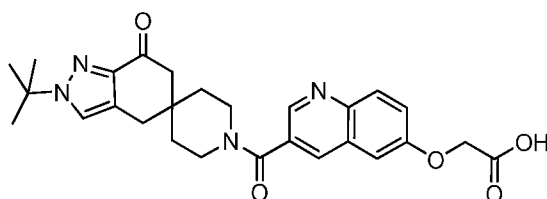


Step 1: tert-butyl 2-(3-(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-ylcarbonyl)quinolin-6-yloxy)acetate



The title compound was prepared by a method analogous to that described for Example 3, using 6-(2-tert-butoxy-2-oxoethoxy)quinoline-3-carboxylic acid and 2-tert-butyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(2H)-one hydrochloride salt. +ESI (M+H) 547.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.50 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.02 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.68 - 3.93 (m, 2 H), 3.41 - 3.51 (m, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.65 (s, 2 H), 1.53 - 1.76 (m, 4 H), 1.61 (s, 9 H), 1.49 (s, 9 H).

Step 2: 2-(3-(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-ylcarbonyl)quinolin-6-yloxy)acetic acid

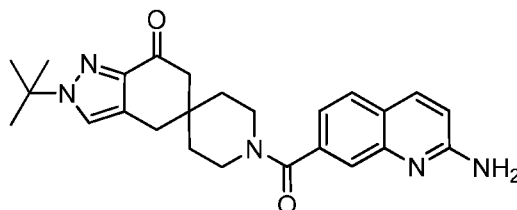


Hydrochloric acid (10 mL, 40 mmol, 4 M in 1,4-dioxane) was added to tert-butyl 2-(3-(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-ylcarbonyl)quinolin-6-yloxy)acetate (470 mg, 0.860 mmol). The reaction was stirred vigorously at room temperature for 1 hour. The reaction was concentrated. The residue was coevaporated with ethyl acetate and heptanes several times, and then dried under vacuum to provide the title compound (422 mg, 100%). +ESI (M+H) 491.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.35 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.52 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 3.57 - 3.73 (m, 2 H), 3.34 - 3.50 (m, 2 H), 2.77 (s, 2 H), 2.56 (s, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.44 - 1.58 (m, 4 H).

Step 3: 2-({3-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]quinolin-6-yl}oxy)acetamide

To a suspension of 2-(3-(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydrospiro[indazole-5,4'-piperidine]-1'-ylcarbonyl)quinolin-6-yloxy)acetic acid (290 mg, 0.59 mmol) in dichloromethane (6 mL) was added ammonia (2.36 mL, 1.18 mmol, 0.5 M in 1,4-dioxane) and (1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl uronium hexafluorophosphate (225 mg, 0.591 mmol). The reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction was concentrated and purified by flash column chromatography (0-10% methanol / dichloromethane). The resulting material was dissolved in ethyl acetate, washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated to give the title compound (280 mg, 97%). +ESI (M+H) 490.4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.11 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 6.54 (br. s., 1 H), 5.66 (br. s., 1 H), 4.63 (s, 2 H), 3.68 - 3.96 (m, 2 H), 3.41 - 3.51 (m, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.65 (s, 2 H), 1.66 - 1.76 (m, 2 H), 1.61 (s, 9 H), 1.50 - 1.60 (m, 2 H).

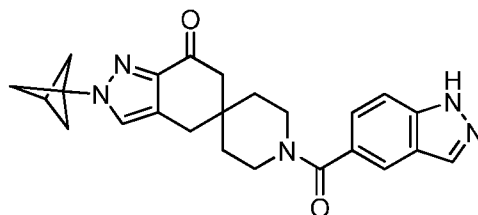
Example 47: 1'-[(2-aminoquinolin-7-yl)carbonyl]-2-tert-butyl-2,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(6H)-one



The title compound was prepared by a method analogous to that described for Example 25, using 2-tert-butyl-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(2H)-one hydrochloride salt. +ESI (M+H) 432.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8.10 (d, *J* = 9.21 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.76 (dd, *J* = 7.95

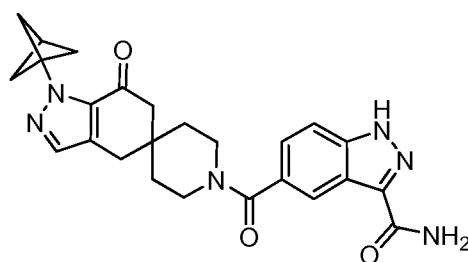
Hz, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 6.87 (d, $J = 9.33$ Hz, 1 H), 3.95 (m, 1 H), 3.64 (m, 1 H), 3.26 - 3.46 (m, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.66 (s, 2 H), 1.57 - 1.80 (m, 4 H), 1.61 (s, 9 H).

Example 48: 2-bicyclo[1.1.1]pent-1-yl-1'-(1H-indazol-5-ylcarbonyl)-2,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(6H)-one



The title compound was prepared by a method analogous to that described in Example 1, using 2-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(2H)-one and 1H-indazole-5-carboxylic acid. +ESI (M+H) 416.2; HPLC retention time 2.32 minutes (Method A).

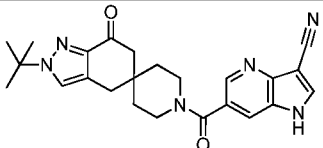
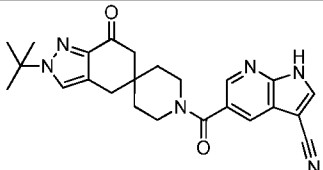
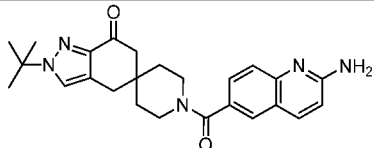
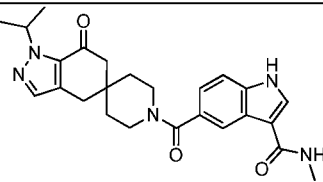
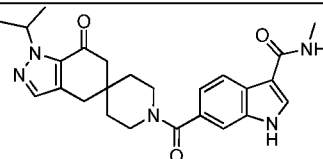
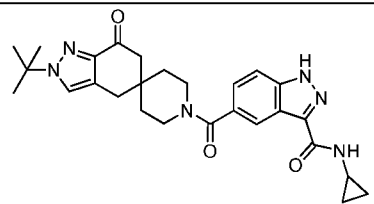
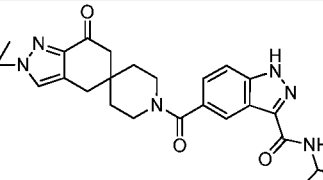
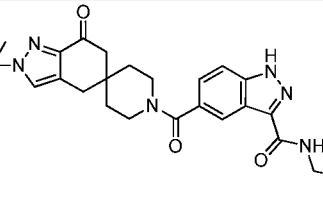
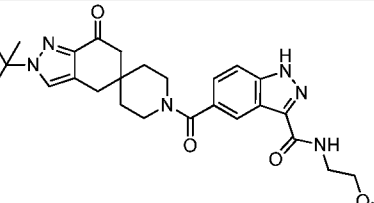
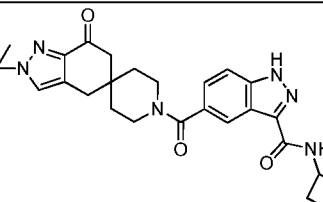
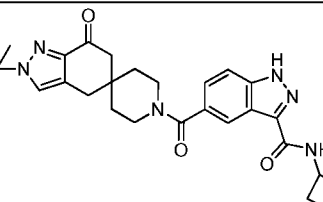
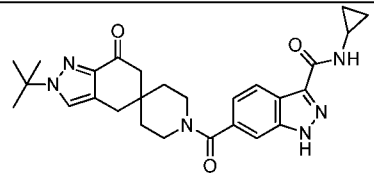
Example 49: 5-[(1-bicyclo[1.1.1]pent-1-yl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indazole-3-carboxamide

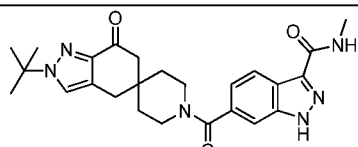
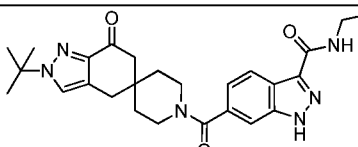
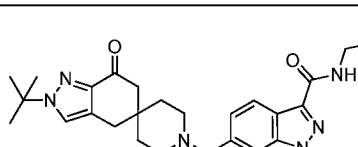
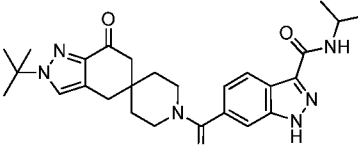
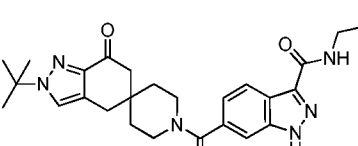
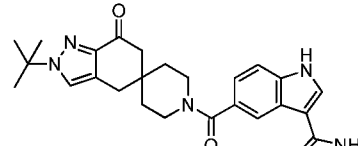
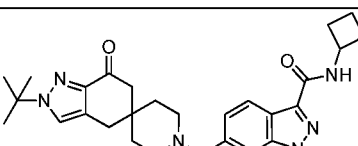
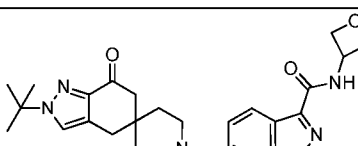
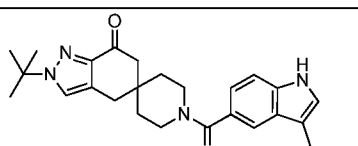
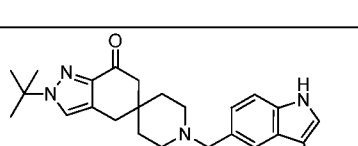
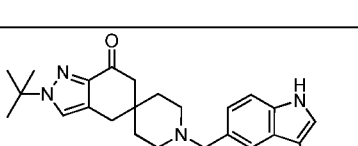
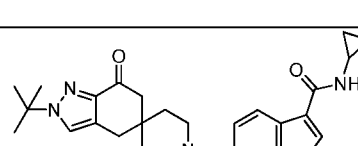


The title compound was prepared by a method analogous to that described for Example 2, using 1-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-4,6-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(1H)-one hydrochloride and 3-carbamoyl-1H-indazole-5-carboxylic acid. +APCI (M+H) 459.5; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8.42 (s, 1 H), 7.50 (s, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 6.93 (br. s., 1 H), 5.47 (br. s., 1 H), 3.32 - 3.93 (m, 4 H), 2.79 (s, 2 H), 2.58 (s, 2 H), 2.56 (s, 1 H), 2.39 (s, 6 H), 1.45 - 1.76 (m, 4 H).

The following compounds shown in Table 4 can be prepared in a manner analogous to the foregoing examples.

Table 4:

 Example 50: 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-3-carbonitrile	 Example 51: 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carbonitrile	 Example 52: 1'-[(2-aminoquinolin-6-yl)carbonyl]-2-tert-butyl-2,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(6H)-one
 Example 53: 5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-methyl-1H-indole-3-carboxamide	 Example 54: 6-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-methyl-1H-indole-3-carboxamide	 Example 55: 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-cyclopropyl-1H-indazole-3-carboxamide
 Example 56: 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-isopropyl-1H-indazole-3-carboxamide	 Example 57: 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-propyl-1H-indazole-3-carboxamide	 Example 58: 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-(2-methoxyethyl)-1H-indazole-3-carboxamide
 Example 59: 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-cyclobutyl-1H-indazole-3-carboxamide	 Example 60: 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-oxetan-3-yl-1H-indazole-3-carboxamide	 Example 61: 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-cyclopropyl-1H-indazole-3-carboxamide

 Example 62: 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide	 Example 63: 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-ethyl-1H-indazole-3-carboxamide	 Example 64: 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-(2-methoxyethyl)-1H-indazole-3-carboxamide
 Example 65: 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-isopropyl-1H-indazole-3-carboxamide	 Example 66: 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-propyl-1H-indazole-3-carboxamide	 Example 67: 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-cyclopropyl-1H-indole-3-carboxamide
 Example 68: 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-cyclobutyl-1H-indazole-3-carboxamide	 Example 69: 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-oxetan-3-yl-1H-indazole-3-carboxamide	 Example 70: 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-(2-methoxyethyl)-1H-indole-3-carboxamide
 Example 71: 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-methyl-1H-indole-3-carboxamide	 Example 72: 5-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-ethyl-1H-indole-3-carboxamide	 Example 73: 6-[(2-tert-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-cyclopropyl-1H-indole-3-carboxamide

PHARMACOLOGICAL DATA

Biological Protocols

The utility of the compounds of present invention, in the treatment of diseases (such as are detailed herein) in animals, particularly mammals (e.g., humans) may be demonstrated by the activity thereof in conventional assays known to one of ordinary skill in the art, including the *in vitro* and *in vivo* assays described below. Such assays also provide a means whereby the activities of the compound of the present invention can be compared with the activities of other known compounds.

Direct Inhibition of the Activities of ACC1 and ACC2

The ACC inhibitory activity of the compound of the present invention was demonstrated by methods based on standard procedures. For example direct inhibition of ACC activity, for the compound of Formula (I) was determined using preparations of recombinant human ACC1 (rhACC1) and recombinant human ACC2 (rhACC2). Representative sequences of the recombinant human ACC1 and ACC2 that can be used in the assay are provided herein as SEQ ID NO. 1 and SEQ. ID NO. 2, respectively.

[1] Preparation of rhACC1. Two liters of SF9 cells, infected with recombinant baculovirus containing full length human ACC1 cDNA, were suspended in ice-cold lysis buffer (25 mM Tris, pH 7.5; 150 mM NaCl; 10% glycerol; 5 mM imidazole (EMD Bioscience; Gibbstown, NJ); 2mM TCEP (BioVectra; Charlottetown, Canada); Benzonase nuclease (10000U/100 g cell paste; Novagen; Madison, WI); EDTA-free protease inhibitor cocktail (1 tab/50 mL; Roche Diagnostics; Mannheim, Germany). Cells were lysed by 3 cycles of freeze-thaw and centrifuged at 40,000 X g for 40 minutes (4 °C). Supernatant was directly loaded onto a HisTrap FF crude column (GE Healthcare; Piscataway, NJ) and eluted with an imidazole gradient up to 0.5 M over 20 column volumes (CV). ACC1-containing fractions were pooled and diluted 1:5 with 25 mM Tris, pH 7.5, 2mM TCEP, 10% glycerol and direct loaded onto a CaptoQ (GE Healthcare) column and eluted with an NaCl gradient up to 1 M over 20 CV's. Phosphate groups were removed from purified ACC1 by incubation with lambda phosphatase (100U/10 µM target protein; New England Biolabs; Beverly, MA) for 14 hours at 4 °C; okadaic acid was added (1 µM final concentration; Roche Diagnostics) to inhibit the phosphatase. Purified ACC1 was exchanged into 25 mM Tris, pH 7.5, 2 mM TCEP, 10% glycerol, 0.5 M NaCl by 6 hour dialysis at 4 °C. Aliquots were prepared and frozen at -80 °C.

[2] Measurement of rhACC1 inhibition. hACC1 was assayed in a Costar #3676 (Costar, Cambridge, MA) 384-well plate using the Transcreener ADP detection FP assay kit (Bellbrook Labs, Madison, Wisconsin) using the manufacturer's recommended conditions for a 50 µM ATP reaction. The final conditions for the assay were 50 mM HEPES, pH 7.2, 10 mM MgCl₂, 7.5 mM tripotassium citrate, 2 mM DTT, 0.1 mg/mL BSA, 30 µM acetyl-CoA, 50 µM ATP, and 10 mM

KHCO₃. Typically, a 10 µl reaction was run for 120 min at 25 °C, and 10 µl of Transcreener stop and detect buffer was added and the combination incubated at room temp for an additional 1 hour. The data was acquired on a Envision Fluorescence reader (Perkinelmer) using a 620 excitation Cy5 FP general dual mirror, 620 excitation Cy5 FP filter, 688 emission (S) and a 688 (P) emission filter.

[3] Preparation of rhACC2. Human ACC2 inhibition was measured using purified recombinant human ACC2 (hrACC2). Briefly, a full length Cytomax clone of ACC2 was purchased from Cambridge Bioscience Limited and was sequenced and subcloned into PCDNA5 FRT TO-TOPO (Invitrogen, Carlsbad, CA). The ACC2 was expressed in CHO cells by tetracycline induction and harvested in 5 liters of DMEM/F12 with glutamine, biotin, hygromycin and blasticidin with 1 µg/mL tetracycline (Invitrogen, Carlsbad, CA). The conditioned medium containing ACC2 was then applied to a Softlink Soft Release Avidin column (Promega, Madison, Wisconsin) and eluted with 5 mM biotin. 4 mgs of ACC2 were eluted at a concentration of 0.05 mg/mL (determined by A280) with an estimated purity of 95% (determined by A280). The purified ACC2 was dialyzed in 50 mM Tris, 200 mM NaCl, 4 mM DTT, 2 mM EDTA, and 5% glycerol. The pooled protein was frozen and stored at -80 °C, with no loss of activity upon thawing. For measurement of ACC2 activity and assessment of ACC2 inhibition, test compounds were dissolved in DMSO and added to the rhACC2 enzyme as a 5x stock with a final DMSO concentration of 1%.

[4] Measurement of human ACC2 inhibition. hACC2 was assayed in a Costar #3676 (Costar, Cambridge, MA) 384-well plate using the Transcreener ADP detection FP assay kit (Bellbrook Labs, Madison, Wisconsin) using the manufacturer's recommended conditions for a 50 µM ATP reaction. The final conditions for the assay were 50 mM HEPES, pH 7.2, 5 mM MgCl₂, 5 mM tripotassium citrate, 2 mM DTT, 0.1 mg/mL BSA, 30 µM acetyl-CoA, 50 µM ATP, and 8 mM KHCO₃. Typically, a 10 µl reaction was run for 50 min at 25°C, and 10 µl of Transcreener stop and detect buffer was added and the combination incubated at room temp for an additional 1 hour. The data was acquired on an Envision Fluorescence reader (Perkinelmer) using a 620 excitation Cy5 FP general dual mirror, 620 excitation Cy5 FP filter, 688 emission (S) and a 688 (P) emission filter.

The results using the recombinant hACC1 and recombinant hACC2 Transcreener assays described above are summarized in the table below for the Compounds of Formula (I) exemplified in the Examples above.

Example	hACC1 IC50 (nM)	n	hACC2 IC50 (nM)	n
1	6.0	6	1.4	6

2	7.9	12	3.1	12
3	32	6	13	6
4	6.5	7	2.9	7
5	17	4	5.8	4
6	11	4	2.9	4
7	5.6	4	1.6	4
8	17	3	3.3	3
9	8.4	3	2.9	3
10	6.1	3	2.7	3
11	14	3	5.5	3
12	13	5	3.0	5
13	2.4	3	1.5	3
14	5.0	5	2.1	5
15	14	3	2.6	3
16	6.7	3	3.1	3
17	19	3	11	3
18	33	3	22	3
19	63	3	15	3
20	13	4	3.0	4
21	47	4	6.7	4
22	30	3	6.9	3

23	32	3	15	3
24	43	1	20	1
25	12	2	10	1
26	7.4	3	2.1	3
27	5.5	3	3.5	3
28	6.5	5	1.3	5
29	8.6	6	1.7	7
30	9.4	4	2.6	4
31	3.8	4	1.3	4
32	8.1	4	1.5	4
33	3.1	4	1.0	4
34	8.1	3	2.8	3
35	12	4	1.4	4
36	4.0	5	1.7	5
37	2.9	7	1.3	7
38	4.3	3	1.1	3
39	9.8	3	1.5	3
40	2.2	3	1.3	3
41	18	7	3.7	7
42	6.6	3	1.8	3
43	6.4	4	2.8	4

44	31	3	5.4	3
45	23	4	2.8	4
46	14	3	3.8	3
47	5.3	4	1.3	4
48	32	3	5.6	3
49	12	3	8.4	3

SEQ. ID NO. 1 provides a sequence of recombinant human ACC1 (SEQ. ID NO. 1) that can be employed in the Transcreeper *in vitro* assay.

Sequence of hACC1

5 SEQ. ID NO. 1:

MAHHHHHHDEVDDEPSPLAQPLELNQHSRFIGSVSEDNSEDEISNLVKLDLLEKEGSLSPASVGS
DTLSDLGISSLQDGLALHIRSSMSGHLHLVKQGRDRKKIDSQRDFTVASPAEFVTRFGGNKVIEKVL
ANNGIAAVKCMRSIRRWSYEMFRNERAIRFVVMVTPEDLKANA EYIKMADHYVPVPGGPNNNNYA
NVELILDIAKRIPVQAVWAGWGHASENPKLPELLLKNGIAFMGPPSQAMWALGDKIASSIVAQTAGI
10 PTLPWSGSGLRVDWQENDFSKRILNVPQELYEKGYVKD VDDGLQAAEEVGYPVMIKASEGGGGK
GIRKVVNADDFPNLFRQVQAEVPGSPIFVMRLAKQSRHLEVQILADQYGN AISLFGRDCSVQRRH
QKIIIEAPATIATPAVFEHMEQCAVKLAKMVGYSAGTVEYLYSQDGSFYFLELNPR LQVEHPCTE
MVADVNLPA AQLQIAMGIPLYRIKDIRMMYGVSPWGDSPIDFEDSAHVPCPRGHVIAARITSEN PDE
GFKPSSGTVQELNFRSNKNVWGYFSVAAAGGLHEFADSQFGH
15 CFSWGENREEAISNMVVALKELSIRGDFRTTVEYLIKLL ETESFQMNRIDTGWLDRLIAEKVQAERP
DTMLGVVCGALHVADVSLRNSVSNFLHSLERGQVLP AHTLLNTVDVELIYEGVKYVLKVTRQSPNS
YVIMNGSCVEVDVHRLSDGGLLLSYDGSSYTTYMKEEVD RYRITIGNKTCVF EKENDPSVMRSPS
AGKLIQYIVEDGGHVFAGQCYAEIEVMKMVM TLTAVESGCIHYVKRPGAALDPGCVLAKMQLDNP
SKVQQAELHTGSLPRIQSTALRGEKLHRVFHYVLDNLVNVMNGYCLPDPFFSSKV KDWVERLMKT
20 LRDP SLPLLELQDIMTSVSGRIPP NVEKSIKKEM AQYASNITSVLCQFPSQQIANILDSHAATLNRKS
EREVFFMNTQSIVQLVQRYRSGIRGHMKAVVMDLLRQYLRVETQFQNGHYDKCVFALREENKSD
MNTVLNYIFSHAQVT KKNLLVTMLIDQLCGRDPTLTDELLN ILTELTQLSKTTNAKVALRARQVLIAS
HLP SYELRHNQVESIFLSAIDMYGHQFCIENLQKLIL SETSIFDVLPNFFYHSNQQVVRMAALEVYVRR
AYIAYELNSVQHRQLKDNTCVVEFQFMLPTSHPNRGN IPTLNRMSFSSNLNHYGMTHVASVSDVL
25 LDNSFTPPCQRMGGMVSFRTFEDFVRIFDEVMGCFSDSPPQSPTFPEAGHTSLYDEDDKVPRDEPI
HILNVAIKTDCDIEDRLAAMFREFTQQNKATLVDHGIRRLTFLVAQKDFRKQVNYEVDRRFHREFP
KFFTFRARDKFEEDRIYRHLEPALAFQLELNRMRNFDLTAIPCANHKMHLYLGA AKVEVGTEVTDY
RFFVRAIIRHSDLVTKEASFEYLQNEGERLLLEAMDELEVA FNNTNVRTDCNHIFLNFVPTVIMDPSK
IEESVRSMVMRYGSRLWKLRLVLAELKINIRLTPTGKAIPIRLFLTNESGY YLDISLYKEVTD SRTAQI
30 MFQAYGDKQGPLHGM LINTPYVT KDLLQSKRFQAQSLGTTYIDIP EMFRQSLIKLWESMSTQAFL
PSPPLPSDMLTYTELVLDDQGQLVHMNRLPGGNEIGMVAWKMTFKSPEYPEG RDIIIVIGNDITYRIG

SFGPQEDLLFLRASELARAEGIPRIYVSANS GARIGLAE EIRHMFHVAWVDPEDPYKGYRYLYLTPQ
 DYKRVSALNSVHCEHVEDEGESRYKITDIIGKEEGIGPENLRGSGMIAGESSLAYNEITISLVT CRAI
 GIGAYLVRLGQRTIQVENSHLILT GAGALNKVLGREVYTSNNQLGGIQIMHNNGVTHCTVCDDFEG
 VFTVLHWLSYMPKSVHSSVPLLNSKDPIDRIIEFVPTKTPYDPRWMLAGRPHPTQKGQWLSGFFD
 5 YGSFSEIMQPWAQTVVVGRARLGGIPVGVVAVETRTVELSIPADPANLDSEAKIIQQAGQVWFPDS
 AFKTYQAIKDFNREGLPLMVFANWRGFSGGMKDMYDQVLKFGAYIVDGLRECCQPVLVYIPPQAE
 LRGGSWVIDSSINPRHMEMYADRESRGSVLEPEGTEVEIKFRRKDLVKTMRVDPVYIHLAERLGT
 PELSTAERKELENKLEREEFLIPIYHQVAVQFADLHDT PGRMQEKGVISDILDWKT SRTFFYWRRLR
 RLLLEDLVKKKIHNANPELTDGQIQAMLRRWFVEVEGTVKAYVWDNNKDLAEWLEKQLTEEDGVH
 10 SVIEENIKCISR DYVLKQIRSLVQANPEVAMDSIIHMTQHISPTQRAEVIRILSTMDSPST

SEQ. ID NO. 2 provides a sequence of recombinant human ACC2 (SEQ. ID NO. 2) that can be employed in the Transcreeper *in vitro* assay.

Sequence of hACC2

15 SEQ. ID NO. 2:

MVLLLCLSCLIFSCLTFSWLKIWGKMTDSKPITKSKSEANLIPSQEPFPASDNSGETPQRNGEGHTL
 PKTPSQAEPASHKGPKDAGRNRNSLPPSHQKPPRNPLSSSDAAPSPELQANGTGTQGLEATDTN
 GLSSSARPQGGQAGSPSKEDKKQANIKRQLMTNFILGSFDDYSSDEDSVAGSSRESTRKGSRASL
 GALSLEAYLTTGEAETRVPTMRPSMSGHLVLRGREHKKLDLHRDFTVASPAEFVTRFGGDRVIE
 20 KVLIANNGIAAVKCMRSIRRWAYEMFRNERAIRFVVMVTPEDLKANA EYIKMADHYVPVPGGPNNN
 NYANVELIVDIKRIPVQAVWAGWGHASENPKLPELLCKNGVAFLGPPSEAMWALGDKIASTVVAQ
 TLQVPTLPWSGSGLTVEWTEDDLQQGKRISVPEDVYDKGCVKD VDEGLEAAERIGFPLMIKASEG
 GGGKGIRKAESAEDFPILFRQVQSEIPGSPIFLMKLAQHARHLEVQILADQYGNVSLFGRDCSIQR
 RHQKIVVEEAPATIAPLAIFEFMEQCAIRLAKTVGYVSAGTVEYLYSQDGSFHFLELNPRLQVEHPCT
 25 EMIADVNLPA AQLQIAMGVPLHRLKDIRLLYGESPWGVTPISFETPSNPPLARGHVIAARITSEN PDE
 GFKPSSGTVQELNFRSSKNVWGYFSVAATGGLHEFADSQFGHCF SWGENREEAISNMVVALKEL
 SIRGDFRTTVEYLINLLETESFQNNIDITGWLDYLIAEKVQAEKPDIMLG VVCGALNVADAMFRTCM
 TDFLHSLERGQVLPADSLNLVDVELIYGGVKYILKVARQSLTMFVLIMNGCHIEIDAHRLNDGGLLL
 SYNGNSYTTYMKEEVDSYRITIGNKTCVF EKENDPTVLRSPSAGKLTQYTVEDGGHVEAGSSYAE
 30 MEVMKMIMTLNVQERGRVKYIKRPGAVLEAGCVVARLELDDPSKVHPAEPFTGELPAQQTLPILGE
 KLHQVFHSHVLENL TNVMSGFCLPEPVFSIKLKEWVQKLMMTLRHPSLPLELQEIMTSVAGRIPAPV
 EKSVRRVMAQYASNITSVLCQFPSPQIATILDCHAATLQRKADREVFFINTQSIVQLVQRYRSGIRG
 YMKTVVLDLLRRYL RVEHHFQQAHYDKCVINLREQFKPDMSQVLD CIFSQAQVAKKNQLVIMLIDEL
 CGPDPSSLDELISILNELTQLSKSEHCKVALRARQILIASHLPSYELRHNQVESIFLSAIDMYGHQFC
 35 PENLKKLILSETTIFDVLPTFFYHANKVVCMA SLEVYVRRGYIAYELNSLQHRQLPDGTCVVEFQFM
 LPSSHPNRMTVPISITNPDLLRHSTELFMDSGFSPLCQRMGAMVAFRRFEDFTRNFDEVISCFANV
 PKDTPLFSEARTSLYSEDDCKSLREEPIHILNVS IQCADHLEDEALVPILRTFVQSKKNILVDYGLRRI
 TFLIAQEKEFPKFFTFRARDEFAEDRIYRHLEPALAFQLELNRMRNFDLTAVPCANHKMHLYLGA AK
 VKEGVEVTDHRFFIRAIRHSDLITKEASFEYLQNEGERLLLEAMDELEVAFNNTSVRTDCNHIFLNF
 40 VPTVIMDPFKIEESVRYMVMRYGSRLWKLRLVQA EVKINIRQTTTGSAPVIRLFITNESGYLDISLY
 KEVTDSRSGNIMFHSFGNKQGPQHGM LINTPYVTKDLLQAKRFQAQTLGTTYIYDFPEMFRQALFK
 LWGSPDKYPKDILTYTELVLDSQGGQLVEMNRLPGGNEVGMVAFKMRFKTQEYPEGRDVIVIGNDIT
 FRIGSFGPGEDLLYL RASEMARAEGIPKIYVAANS GARIGMAEEIKHMFHVAWVDPEDPHKGFKYL
 YLTPQDYTRISSLNSVHCKHIEEGGESRYMITDIIGKDDGLGVENLRGSGMIAGESSLAYEEIVTISLV

TCRAIGIGAYLVRLGQRVIQVENSHIILT GASALNKVLGREVYTSNNQLGGVQIMHYNGVSHITVPD
 DFEGVYTILEWLSYMPKDNHSPVPIITPTDPIDREIEFLPSRAPYDPRWMLAGRPHPTLKGTWQSG
 FFDHGSFKEIMAPWAQTVVTGRARLG GIPVGVI AVETRTVEVAVPADPANLDSEAKIIQQAGQVWF
 PDSAYKTAQA IKDFNREKLPLMIFANWRGFSGGMKDMYDQVLKFGAYIVDGLRQYKQPILYIPPYA
 5 ELRGGSWVVIDATINPLCIEMYADKESRGGVLEPEGTVEIKFRKKDLIKSMRRIDPAYKKLMEQLGE
 PDLSDKDRKDLEGR LKAREDLLLPYHQVAVQFADFHDTPGRMLEKGVISDILEWKTARTFLYWRL
 RRLLEDQVKQEILQASGELSHVHIQSMLRRWFVETEGAVKAYLWDNNQVVVQWLEQHWQAGD
 GPRSTIRENITYLKHDSVLKTIRGLVEENPEVAVDCVIYLSQHISPAERAQVVHLLSTMDSPAST

10 **Acute *in vivo* Assessment of ACC Inhibition in Experimental Animals**

The ACC inhibitory activity of the compounds of the present invention can be confirmed *in vivo* by evaluation of their ability to reduce malonyl-CoA levels in liver and muscle tissue from treated animals.

Measurement of malonyl-CoA production inhibition in experimental animals can be
 15 determined using the following methodology.

In this method, male Sprague-Dawley Rats, maintained on standard chow and water *ad libitum* (225-275g), were randomized prior to the study. Animals were either fed, or fasted for 18 hours prior to the beginning of the experiment. Two hours into the light cycle the animals were orally dosed with a volume of 5 mL/kg, (0.5% methyl cellulose; vehicle) or with the appropriate
 20 compound (prepared in vehicle). Fed vehicle controls were included to determine baseline tissue malonyl-CoA levels while fasted animals were included to determine the effect fasting had on malonyl-CoA levels. One hour after compound administration the animals were asphyxiated with CO₂ and the tissues were removed. Specifically, blood was collected by cardiac puncture and placed into BD Microtainer tubes containing EDTA (BD Biosciences, NJ), mixed, and placed on ice.
 25 Plasma was used to determine drug exposure. Liver and quadriceps were removed, immediately freeze-clamped, wrapped in foil and stored in liquid nitrogen.

Tissues were pulverized under liquid N₂ to ensure uniformity in sampling. Malonyl-CoA was extracted from the tissue (150-200 mg) with 5 volumes 10% tricarboxylic acid in Lysing Matrix A (MP Biomedicals, PN 6910) in a FastPrep FP120 (Thermo Scientific, speed=5.5; for 45 seconds).
 30 The supernatant containing malonyl-CoA was removed from the cell debris after centrifugation at 15000 x g for 30 minutes (Eppendorf Centrifuge 5402). Samples were stably frozen at -80C until analysis was completed.

Analysis of malonyl CoA levels in liver and muscle tissue can be evaluated using the following methodology.

35 The method utilized the following materials: Malonyl-CoA tetralithium salt and malonyl-¹³C₃-CoA trilithium salt which were purchased from Isotec (Miamisburg, OH, USA), sodium perchlorate (Sigma, cat no. 410241), trichloroacetic acid (ACROS, cat no. 42145), phosphoric acid (J.T. Baker,

cat no. 0260-01), ammonium formate (Fluka, cat no. 17843), methanol (HPLC grade, J.T. Baker, cat no. 9093-33), and water (HPLC grade, J.T. Baker, 4218-03) were used to make the necessary mobile phases. Strata-X on-line solid phase extraction columns, 25 μ m, 20 mm x 2.0 mm I.D (cat no. 00M-S033-B0-CB) were obtained from Phenomenex (Torrance, CA, USA). SunFire C18
5 reversed-phase columns, 3.5 μ m, 100 mm x 3.0 mm I.D. (cat no.186002543) were purchased from Waters Corporation (Milford, MA, USA).

This method may be performed utilizing the following equipment. Two-dimensional chromatography using an Agilent 1100 binary pump, an Agilent 1100 quaternary pump and two Valco Cheminert 6-port two position valves. Samples were introduced via a LEAP HTC PAL auto
10 sampler with Peltier cooled stack maintained at 10°C and a 20 μ L sampling loop. The needle wash solutions for the autosampler were 10% trichloroacetic acid in water (w/v) for Wash 1 and 90:10 methanol:water for Wash 2. The analytical column (Sunfire) was maintained at 35°C using a MicroTech Scientific Micro-LC Column Oven. The eluent was analyzed on an ABI Sciex API3000
triple quadrupole mass spectrometer with Turbo Ion Spray.

Two-dimensional chromatography was performed in parallel using distinct gradient elution
15 conditions for on-line solid phase extraction and reversed-phase chromatography. The general design of the method was such that the first dimension was utilized for sample clean-up and capture of the analyte of interest followed by a brief coupling of both dimensions for elution from the first dimension onto the second dimension. The dimensions were subsequently uncoupled allowing
20 for gradient elution of the analyte from the second dimension for quantification while simultaneously preparing the first dimension for the next sample in the sequence. When both dimensions were briefly coupled together, the flow of the mobile phase in the first dimension was reversed for analyte elution on to the second dimension, allowing for optimal peak width, peak shape, and elution time.

The first dimension of the HPLC system utilized the Phenomenex strata-X on-line solid
25 phase extraction column and the mobile phase consisted of 100 mM sodium perchlorate / 0.1% (v/v) phosphoric acid for solvent A and methanol for solvent B.

The second dimension of the HPLC system utilized the Waters SunFire C18 reversed-
phase column and the mobile phase consisted of 100 mM ammonium formate for solvent A and
methanol for solvent B. The initial condition of the gradient was maintained for 2 minutes and
30 during this time the analyte was transferred to the analytical column. It was important that the initial condition was at a sufficient strength to elute the analyte from the on-line SPE column while retaining it on the analytical. Afterwards, the gradient rose linearly to 74.5% A in 4.5 minutes before a wash and re-equilibration step.

Mass spectrometry when coupled with HPLC can be a highly selective and sensitive
35 method for quantitatively measuring analytes in complex matrices but is still subject to interferences

and suppression. By coupling a two dimensional HPLC to the mass spectrometer, these interferences were significantly reduced. Additionally, by utilizing the Multiple Reaction Monitoring (MRM) feature of the triple quadrupole mass spectrometer, the signal-to-noise ratio was significantly improved.

For this assay, the mass spectrometer was operated in positive ion mode with a TurbolonSpray voltage of 2250V. The nebulizing gas was heated to 450°C. The Declustering Potential (DP), Focusing Potential (FP), and Collision Energy (CE) were set to 60, 340, and 42 V, respectively. Quadrupole 1 (Q1) resolution was set to unit resolution with Quadrupole 3 (Q3) set to low. The CAD gas was set to 8. The MRM transitions monitored were for malonyl CoA:

854.1→347.0 m/z (*L. Gao et al. (2007) J. Chromatogr. B 853,303–313*); and for malonyl-¹³C₃-CoA: 857.1→350.0 m/z with dwell times of 200 ms. The eluent was diverted to the mass spectrometer near the expected elution time for the analyte, otherwise it was diverted to waste to help preserve the source and improve robustness of the instrumentation. The resulting chromatograms were integrated using Analyst software (Applied Biosystems). Tissue concentrations for malonyl CoA were calculated from a standard curve prepared in a 10% solution of trichloroacetic acid in water.

Samples comprising the standard curve for the quantification of malonyl-CoA in tissue extracts were prepared in 10% (w/v) trichloroacetic acid (TCA) and ranged from 0.01 to 1 pmol/μL. Malonyl-¹³C₃-CoA (final concentration of 0.4 pmol/μL) was added to each standard curve component and sample as an internal standard.

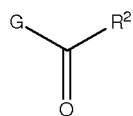
Six intra-assay quality controls were prepared; three from a pooled extract prepared from fasted animals and three from a pool made from fed animals. These were run as independent samples spiked with 0, 0.1 or 0.3 pmol/μL ¹²C-malonyl-CoA as well as malonyl-¹³C₃-CoA (0.4 pmol/μL). Each intra-assay quality control contained 85% of aqueous tissue extract with the remaining portion contributed by internal standard (0.4 pmol/μL) and ¹²C-malonyl-CoA. Inter assay controls were included in each run; they consist of one fasted and one fed pooled sample of quadriceps and/or one fasted and one fed pooled sample of liver. All such controls are spiked with malonyl-¹³C₃-CoA (0.4 pmol/μL).

All publications, including but not limited to issued patents, patent applications, and journal articles, cited in this application are each herein incorporated by reference in their entirety.

Although the invention has been described above with reference to the disclosed embodiments, those skilled in the art will readily appreciate that the specific experiments detailed are only illustrative of the invention. It should be understood that various modifications can be made without departing from the spirit of the invention. Accordingly, the invention is limited only by the following claims.

What is claimed is:

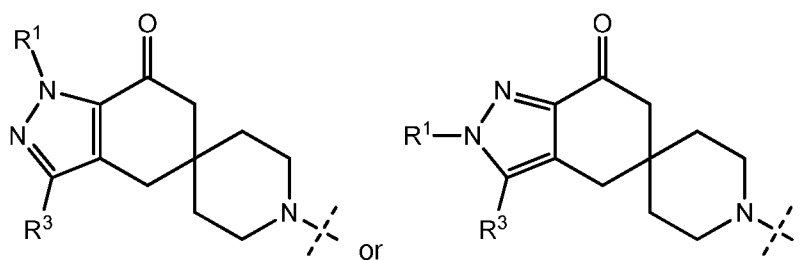
1. A compound of Formula (I)



Formula (I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof; wherein

G is



R¹ is a (C₁-C₆)alkyl or (C₃-C₇) cycloalkyl;

R² is indolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, quinolinyl or benzoimidazolyl;

wherein each R² group is optionally substituted with one to two substituents independently selected from a cyano, -L-C(O)NR⁴R⁵, -L-NR⁴R⁵, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy and halo;

R³ is hydrogen or (C₁-C₃)alkyl;

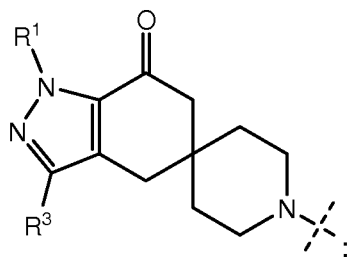
L is a direct bond or -X(C₁-C₃)alkylene;

X is a direct bond, O or S;

R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen, (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl or four to seven membered heterocyclyl wherein said (C₁-C₃)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl or four to seven membered heterocyclyl is optionally substituted with one to three fluoro or (C₁-C₃)alkoxy.

2. The compound of claim 5 wherein

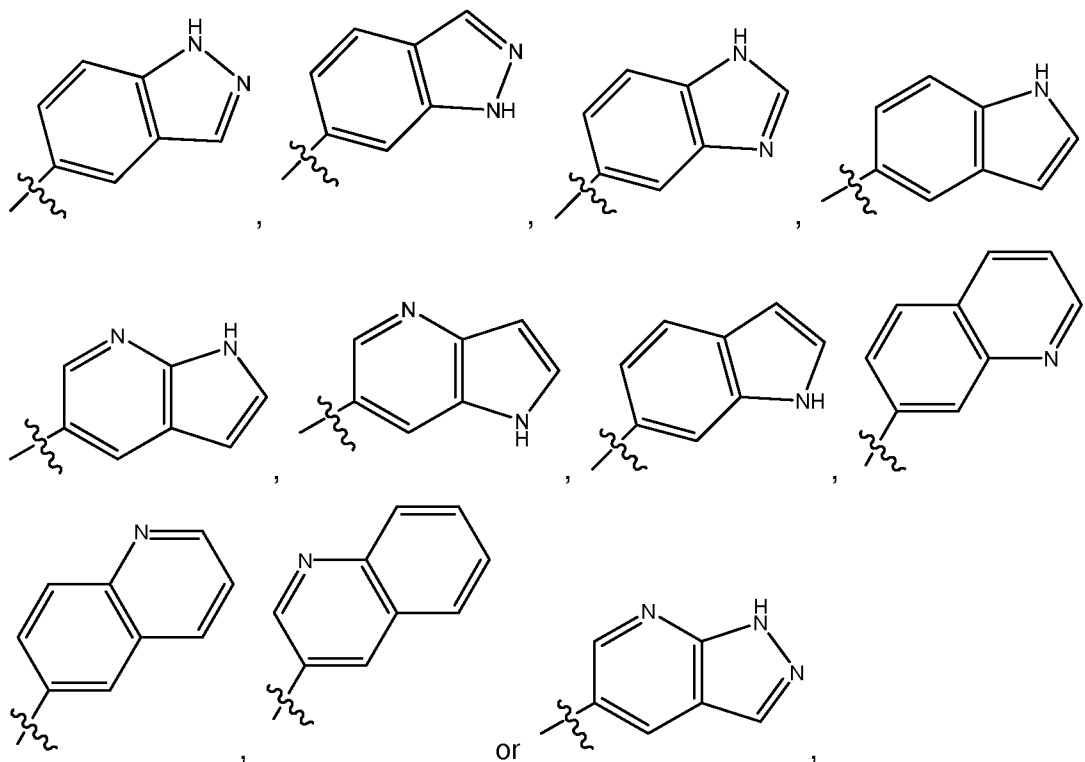
G is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

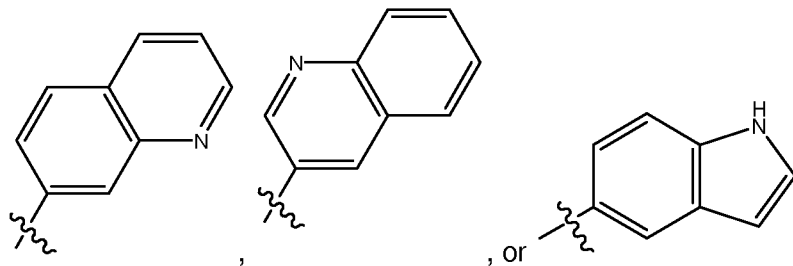
3. The compound of claim 2 wherein R^3 is hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. The compound of claim 3 wherein R^2 is



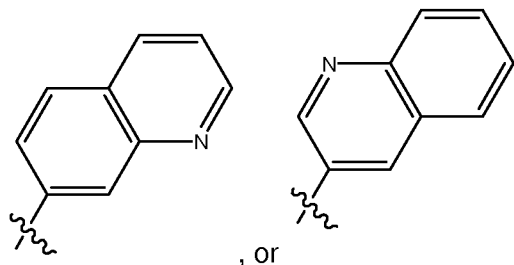
wherein each R^2 is substituted with one substituent that is $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$, or (C_1-C_3) alkoxy; R^3 is hydrogen; L is a direct bond or $-X(C_1-C_3)$ alkylene; X is a direct bond, O or S; and R^4 and R^5 are each independently hydrogen or (C_1-C_3) alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The compound of claim 3 wherein R^2 is



; wherein each R^2 is substituted with one substituent that is $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$, or (C_1-C_3) alkoxy; L is a direct bond; and R^4 and R^5 are hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. The compound of claim 3 wherein R^2 is



; wherein each R^2 is substituted with one substituent that is $-L-NR^4R^5$ or (C_1-C_3) alkoxy; L is a direct bond; and R^4 and R^5 are hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A compound selected from the group consisting of

6-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indole-3-carboxamide;

5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indazole-3-carboxamide;

6-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridine-3-carboxamide;

6-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indazole-3-carboxamide;

5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carboxamide;

5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indole-2-carboxamide;

5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indole-3-carboxamide;

1'-[(2-amino-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl]-1-isopropyl-1,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(6H)-one;

5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-methyl-1H-indazole-3-carboxamide;

N-ethyl-5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indazole-3-carboxamide;

5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-indazole-3-carboxamide;

6-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indole-2-carboxamide;

5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamide;

5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxamide;

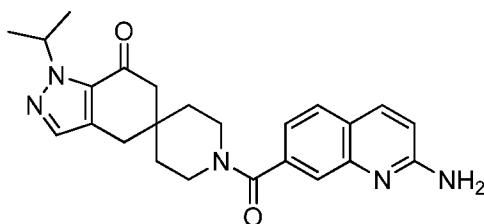
1-isopropyl-1'-[2-(methylamino)-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl]-1,4-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidin]-7(6H)-one;

5-[(1-isopropyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-benzimidazole-2-carboxamide;

5-[(1-tert-butyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-indazole-3-carboxamide;

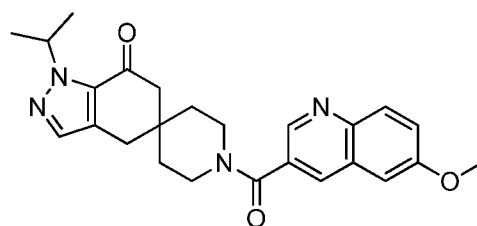
5-[(1-tert-butyl-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-spiro[indazole-5,4'-piperidin]-1'-yl)carbonyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-carboxamide; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A compound of structure



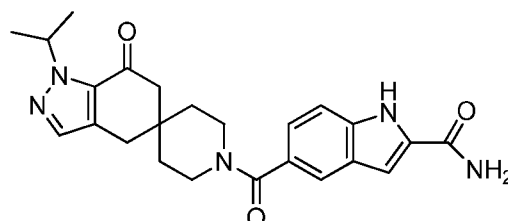
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A compound of structure



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. A compound of structure



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1-9, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient, diluent, or carrier.
12. The use of a compound of any one of claims 1-9 in the manufacture of a medicament for treating a disease, condition or disorder that is modulated by the inhibition of acetyl-CoA carboxylase enzyme(s).
13. The use of claim 12 wherein the disease, condition, or disorder is Type 2 diabetes, diabetes-related disorders, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) or hepatic insulin resistance.
14. The use of claim 12 wherein the disease, condition, or disorder is Type 2 diabetes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/051732

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/10 C07D519/00 A61K31/438 A61P3/10 A61P3/04
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 A61K A61P

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	SCOTT W. BAGLEY ET AL: "Synthesis of 7-Oxo-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidine] Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 77, no. 3, 3 February 2012 (2012-02-03), pages 1497-1506, XP55030451, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo202377g the whole document	1-14
X,P	WO 2012/042433 A1 (PFIZER [US]; DIDIUK MARY THERESA [US]; DOW ROBERT LEE [US]; GRIFFITH D) 5 April 2012 (2012-04-05) the whole document ----- -/--	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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 application or patent 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

20 June 2012

Date of mailing of the international search report

27/06/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johnson, Claire

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/051732

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2011/058474 A1 (PFIZER [US]; BAGLEY SCOTT WILLIAM [US]; GRIFFITH DAVID ANDREW [US]; KU) 19 May 2011 (2011-05-19) the whole document -----	1-14
X,P	WO 2011/058473 A1 (PFIZER [US]; BAGLEY SCOTT WILLIAM [US]; GRIFFITH DAVID ANDREW [US]; KU) 19 May 2011 (2011-05-19) the whole document -----	1-14
A	WO 2009/144554 A1 (PFIZER [US]; CORBETT JEFFREY WAYNE [US]; ELLIOTT RICHARD LOUIS [US]; F) 3 December 2009 (2009-12-03) claims 1,16 -----	1-14
A	WO 2010/002010 A1 (BANYU PHARMA CO LTD [JP]; JONA HIDEKI [JP]; SHIBATA YOSHIHIRO [JP]; YA) 7 January 2010 (2010-01-07) claims 1,15 -----	1-14
A	EP 2 123 652 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 25 November 2009 (2009-11-25) claims 1,15 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/051732

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012042433	A1	05-04-2012	NONE	

WO 2011058474	A1	19-05-2011	AR 078944 A1	14-12-2011
			TW 201127838 A	16-08-2011
			US 2011111046 A1	12-05-2011
			UY 33020 A	30-06-2011
			WO 2011058474 A1	19-05-2011

WO 2011058473	A1	19-05-2011	NONE	

WO 2009144554	A1	03-12-2009	CA 2724774 A1	03-12-2009
			EP 2297163 A1	23-03-2011
			JP 2011521939 A	28-07-2011
			US 2011028390 A1	03-02-2011
			WO 2009144554 A1	03-12-2009

WO 2010002010	A1	07-01-2010	AU 2009266730 A1	07-01-2010
			CA 2729412 A1	07-01-2010
			EP 2307422 A1	13-04-2011
			JP 2011526584 A	13-10-2011
			US 2011077262 A1	31-03-2011
			WO 2010002010 A1	07-01-2010

EP 2123652	A1	25-11-2009	EP 2123652 A1	25-11-2009
			US 2010113418 A1	06-05-2010
			WO 2008102749 A1	28-08-2008

INHIBIDORES SUSTITUIDOS DE ACETIL-COA CARBOXILASA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta invención se refiere a compuestos pirazoloespirocetona sustituidos, que actúan como inhibidores de una acetil-CoA carboxilasa y su uso en el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos modulados por la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las acetil-CoA carboxilasas (ACC) son una familia de enzimas que se encuentran en la mayoría de las especies y están asociadas con la síntesis y el metabolismo de ácidos grasos a través de la catálisis de la producción de malonil-CoA a partir de acetil-CoA. En los mamíferos, se han identificado dos isoformas de la enzima ACC. La ACC1, que se expresa a niveles elevados en tejidos lipogénicos, como la grasa y el hígado, controla el primer paso comprometido en la biosíntesis de ácidos grasos de cadena larga. Si la acetil-CoA no es carboxilada para formar malonil-CoA, se metaboliza a través del ciclo de Krebs. La ACC2, un componente menor de la ACC hepática, pero la isoforma predominante en el músculo cardíaco y esquelético, cataliza la producción de malonil-CoA en la superficie citosólica de las mitocondrias y regula la cantidad de ácidos grasos que se utilizan en la β -oxidación por inhibición de la palmitoil carnitina transferasa. De este modo, mediante el aumento de la utilización de ácidos grasos y al impedir incrementos en la síntesis de novo de ácidos grasos, la administración crónica de un inhibidor de la ACC (ACC-I) puede también agotar los depósitos de triglicéridos (TG) en el hígado y el tejido adiposo en sujetos obesos que consumen una dieta alta o baja en grasas, lo que lleva a la pérdida selectiva de grasa corporal.

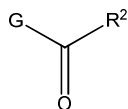
Los estudios realizados por Abu-Etheiga, et al., sugieren que la ACC2 desempeña un papel esencial en el control de la oxidación de ácidos grasos y, como tal, proporcionaría un objetivo en la terapia contra la obesidad y las enfermedades relacionadas con la obesidad, como diabetes tipo-2. Véase, Abu-Etheiga,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

Cada vez es más evidente que la acumulación lipídica en el hígado causa resistencia hepática a la insulina y contribuye a la patogénesis de la diabetes tipo 2. Salvage, et al., demostraron que ACC1 y ACC2 están involucradas en la regulación de la oxidación de grasas en los hepatocitos, mientras que ACC1, la isoforma dominante en hígado de rata, es el único regulador de la síntesis de ácidos grasos. Por otra parte, en su modelo, se requiere la reducción combinada de ambas isoformas para disminuir significativamente los niveles hepáticos de malonil-CoA, aumentar la oxidación de grasas en estado de alimentación, reducir la acumulación de lípidos y mejorar la acción de la insulina *in vivo*. De esta manera se muestra que los inhibidores hepáticos ACC1 y ACC2 pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA) y la resistencia hepática a la insulina. Véase, Savage, DB, et al., "Reversal of diet-induced hepatic steatosis and hepatic insulin resistance by antisense oligonucleotide inhibitors of acetyl-CoA carboxylases 1 and 2" J Clin Invest doi: 10.1172/JCI27300. Véase también, Oh, W., et al., "Glucose and fat metabolism in adipose tissue of acetyl-CoA carboxylase 2 knockout mice" PNAS, 102(5) 1384-1389 (2005).

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

SUMARIO DE LA INVENCION

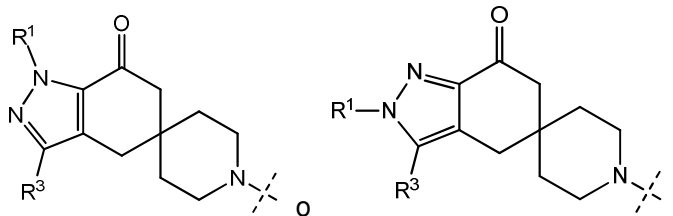
Una primera realización de la presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura de un compuesto de Fórmula A de la Fórmula (I)



Fórmula (I)

o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico; donde

G es



R¹ es un alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇); R² es indolilo, indazolilo,

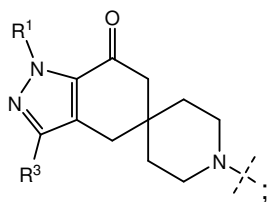
pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, quinolinilo o benzoimidazolilo; donde cada grupo R^2 es sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de un ciano, $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y halo; R^3 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3); L es una unión directa o -Xalquilenos (C_1-C_3); X es una unión directa, O o S; R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_7) o heterociclilo de cuatro a siete miembros donde dicho alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_7) o heterociclilo de cuatro a siete miembros es sustituido opcionalmente con uno a tres fluoro o alcoxi (C_1-C_3).

Una segunda realización de la presente invención es el compuesto de la primera realización o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico donde R^2 es indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, quinolinilo o benzoimidazolilo sustituido con un ciano, $-L-C(O)NR^4R^5$ o $-L-NR^4R^5$.

Una tercera realización de la presente invención es el compuesto de la segunda realización o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico donde R^2 es indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, quinolinilo o benzoimidazolilo sustituido con un $-L-C(O)NR^4R^5$ o $-L-NR^4R^5$; y L es una unión directa.

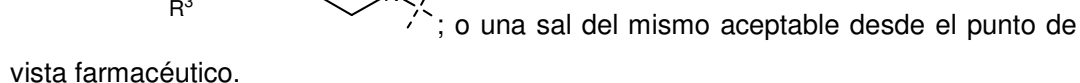
Una cuarta realización de la presente invención es el compuesto de la primera realización donde R^1 es isopropilo, t-butilo o biciclo[1.1.1]pentanilo; o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Una quinta realización de la presente invención es el compuesto de cualquiera de las realizaciones precedentes donde R^3 es hidrógeno; o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Otra realización de la presente invención es el compuesto de la primera realización donde G es



; o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Otra realización de la presente invención es el compuesto de la primera realización donde G es



Chemical structures of 12 indole and naphthalene derivatives, each with a wavy line indicating an attachment point:

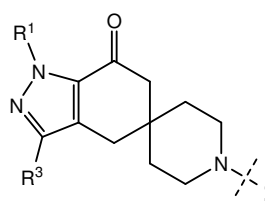
- Structure 1: 2-substituted indole (wavy line at C2).
- Structure 2: 3-substituted indole (wavy line at C3).
- Structure 3: 4-substituted indole (wavy line at C4).
- Structure 4: 5-substituted indole (wavy line at C5).
- Structure 5: 6-substituted indole (wavy line at C6).
- Structure 6: 7-substituted indole (wavy line at C7).
- Structure 7: 8-substituted indole (wavy line at C8).
- Structure 8: 1-substituted naphthalene (wavy line at C1).
- Structure 9: 2-substituted naphthalene (wavy line at C2).
- Structure 10: 3-substituted naphthalene (wavy line at C3).
- Structure 11: 4-substituted naphthalene (wavy line at C4).
- Structure 12: 5-substituted naphthalene (wavy line at C5).

Aún otra realización de la presente invención es el compuesto o la realización precedente donde R^2 es sustituido con un ciano, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)CH_2CF_3$, $-OCH_2C(O)NH_2$; $-NH_2$, $-NHCH_3$ o $-NHC(CH_3)_3$; o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

4

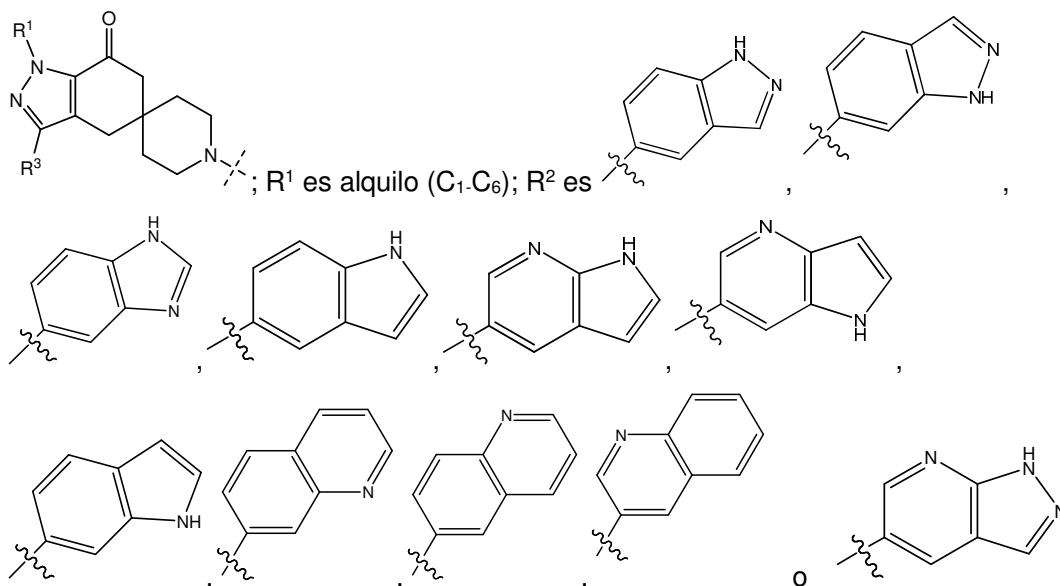
independientemente de un ciano, $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y halo; R^3 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3); L es una unión directa o -Xalquileno (C_1-C_3); X es una unión directa, O o S; y R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_7) o heterociclilo de cuatro a siete miembros donde dicho alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_7) o heterociclilo de cuatro a siete miembros es sustituido opcionalmente con uno a tres fluoro o alcoxi (C_1-C_3); o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Otra realización de la presente invención es el compuesto donde G es



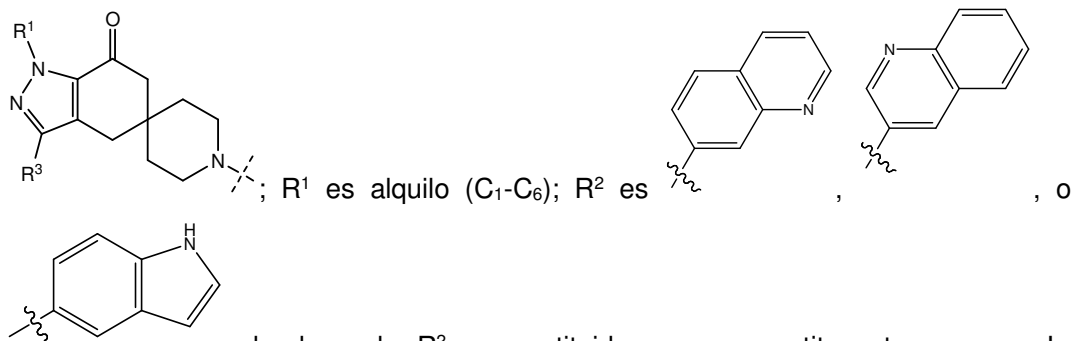
; R^1 es un alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7); R^2 es indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, quinolinilo o benzoimidazolilo; donde cada grupo R^2 es sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de un ciano, $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y halo; R^3 es hidrógeno; L es una unión directa o -Xalquileno (C_1-C_3); X es una unión directa, O o S; y R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_7) o heterociclilo de cuatro a siete miembros donde dicho alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_7) o heterociclilo de cuatro a siete miembros es sustituido opcionalmente con uno a tres fluoro o alcoxi (C_1-C_3); o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Otra realización de la presente invención es el compuesto donde G es



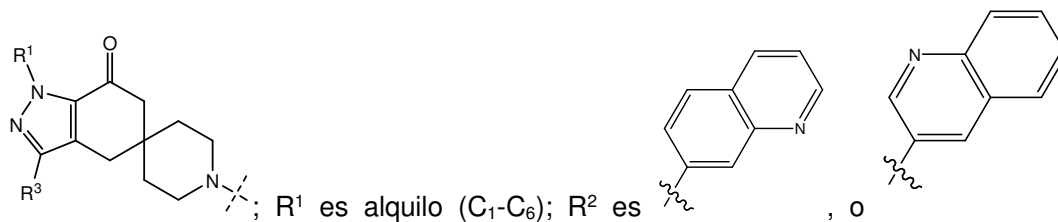
donde cada R^2 es sustituido con un sustituyente que es $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$, o alcoxi (C_1-C_3); R^3 es hidrógeno; L es una unión directa o $-X$ alquileo (C_1-C_3); X es una unión directa, O o S; y R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_3); o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Otra realización de la presente invención es el compuesto donde G es



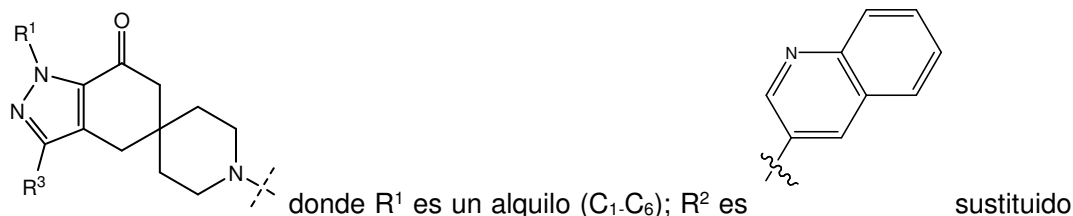
donde cada R^2 es sustituido con un sustituyente que es $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$, o alcoxi (C_1-C_3); L es una unión directa; y R^4 y R^5 son hidrógeno; o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Otra realización de la presente invención es el compuesto donde G es



donde cada R^2 es sustituido con un sustituyente que es $-L-NR^4R^5$ o alcoxi (C_1-C_3); L es una unión directa; y R^4 y R^5 son hidrógeno; o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

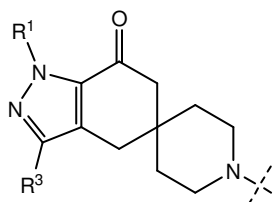
Otra realización de la presente invención es el compuesto de la primera realización donde G es



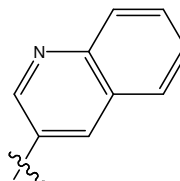
opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de un ciano, $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y halo; R^3 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_3); L es una unión directa; y R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_3).

Otra realización de la presente invención es el compuesto de la primera

realización donde G es



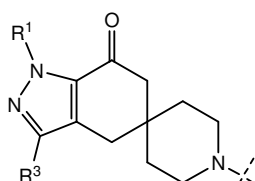
donde R¹ es un alquilo (C₁-C₆); R² es



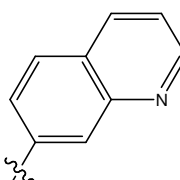
sustituido

con un sustituyente seleccionado de alcoxi (C₁-C₃); y R³ es hidrógeno.

Otra realización de la presente invención es el compuesto de la primera realización donde G es



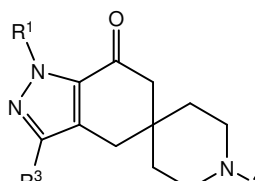
donde R¹ es un alquilo (C₁-C₆); R² es



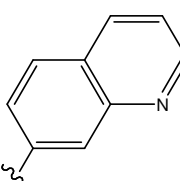
sustituido

opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de un ciano, -L-C(O)NR⁴R⁵, -L-NR⁴R⁵, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y halo; R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃); L es una unión directa; y R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₃).

Otra realización de la presente invención es el compuesto de la primera realización donde G es



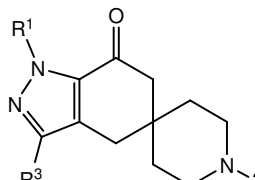
donde R¹ es un alquilo (C₁-C₆); R² es



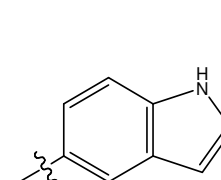
sustituido

con un sustituyente seleccionado de -L-NR⁴R⁵; R³ es hidrógeno; L es una unión directa; y R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno.

Otra realización de la presente invención es el compuesto de la primera realización donde G es



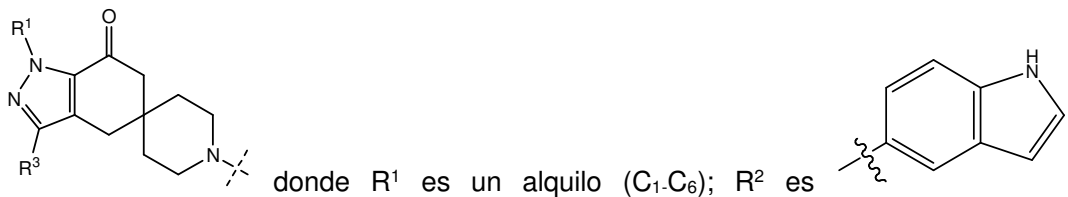
donde R¹ es un alquilo (C₁-C₆); R² es



sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de un ciano, -L-C(O)NR⁴R⁵, -L-NR⁴R⁵, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y halo; R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃); L es una unión directa; y R⁴ y R⁵ son cada

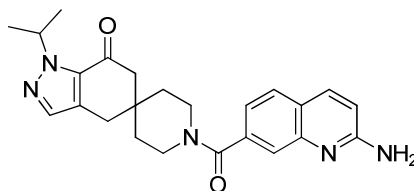
uno independientemente hidrógeno o alquilo (C_1-C_3).

Otra realización de la presente invención es el compuesto de la primera realización donde G es



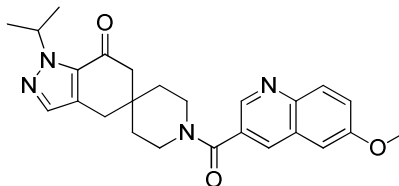
sustituido con un sustituyente seleccionado de $-L-C(O)NR^4R^5$; R^3 es hidrógeno; L es una unión directa; y R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno.

Otra realización de la presente invención es el compuesto de estructura



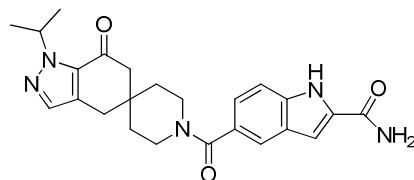
o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Otra realización de la presente invención es el compuesto de estructura



o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Otra realización de la presente invención es el compuesto de estructura



o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Otra realización de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de 6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-3-carboxamida; 5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-3-carboxamida; 6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida; 6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indazol-3-carboxamida; 5-[(1-isopropil-7-

oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxamida; 5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida; 5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-3-carboxamida; 1'-[(2-amino-1H-bencimidazol-5-il)carbonil]-1-isopropil-1,4-dihidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona; 5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida; N-etil-5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indazol-3-carboxamida; 5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxamida; 6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida; 5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida; 5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxamida; 1-isopropil-1'-[(2-(metilamino)-1H-bencimidazol-5-il)carbonil]-1,4-dihidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona; 5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-bencimidazol-2-carboxamida; 5-[(1-ter-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indazol-3-carboxamida; 5-[(1-ter-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxamida; 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-3-carboxamida; 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indazol-3-carboxamida; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxamida; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indazol-3-carboxamida; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-3-carboxamida; 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida; 1'-[(2-amino-1H-bencimidazol-5-il)carbonil]-2-ter-butil-2,4-dihidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-etil-1H-indazol-3-carboxamida; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxamida; 2-ter-butil-

1'-[2-(metilamino)-1H-bencimidazol-5-il]carbonil]-2,4-dihidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona; 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida; 6-[(2'-ter-butil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-il)carbonil]-1H-indazol-3-carboxamida; 6-[(2'-ter-butil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida; 6-[(2'-ter-butil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-il)carbonil]-1H-indol-3-carboxamida; 5-[(2'-ter-butil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-il)carbonil]-1H-indazol-3-carboxamida; 5-[(2'-ter-butil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida; 5-[(2'-ter-butil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-il)carbonil]-1H-indol-3-carboxamida; 5-[(2'-ter-butil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-il)carbonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxamida; 1-[(2-amino-1H-bencimidazol-5-il)carbonil]-2'-ter-butil-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona; 2'-ter-butil-1-[[2-(metilamino)-1H-bencimidazol-5-il]carbonil]-2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-7'(6'H)-ona; 6-[(2'-ter-butil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-il)carbonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida; y 5-[(2'-ter-butil-7'-oxo-6',7'-dihidro-1H,2'H-espiro[piperidin-4,5'-pirano[3,2-c]pirazol]-1-il)carbonil]-1H-bencimidazol-2-carboxamida.

o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Aún otra realización de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carbonitrilo; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo; 1'-[(2-aminoquinolin-6-il)carbonil]-2-ter-butil-2,4-dihidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona; 5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-metil-1H-indol-3-carboxamida; 6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-metil-1H-indol-3-carboxamida; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-ciclopropil-1H-indazol-3-carboxamida; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-isopropil-1H-indazol-3-carboxamida; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-propil-1H-indazol-3-carboxamida; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-(2-

metoxietil)-1H-indazol-3-carboxamida; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-ciclobutil-1H-indazol-3-carboxamida; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-oxetan-3-il-1H-indazol-3-carboxamida; 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-ciclopropil-1H-indazol-3-carboxamida; 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida; 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-etil-1H-indazol-3-carboxamida; 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-carboxamida; 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-isopropil-1H-indazol-3-carboxamida; 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-propil-1H-indazol-3-carboxamida; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-ciclopropil-1H-indol-3-carboxamida; 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-ciclobutil-1H-indazol-3-carboxamida; 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-oxetan-3-il-1H-indazol-3-carboxamida; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-(2-metoxietil)-1H-indol-3-carboxamida; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-metil-1H-indol-3-carboxamida; 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-etil-1H-indol-3-carboxamida; y 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-ciclopropil-1H-indol-3-carboxamida; o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad de un compuesto de Fórmula (I) como se describe en cualquiera de las realizaciones; o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y un excipiente, diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Preferiblemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención. La composición también puede contener al menos un agente farmacéutico adicional. Los agentes preferidos incluyen agentes anti-diabéticos y/o agentes anti-obesidad.

Aún otro aspecto de la presente invención es un método para tratar una enfermedad, afección o trastorno mediado por la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa en un mamífero que comprende el paso de administrar a un

mamífero, preferiblemente un ser humano, que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico o una composición farmacéutica del mismo.

Las enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por inhibidores de acetil-CoA carboxilasas incluyen diabetes tipo II y enfermedades relacionadas con la diabetes, como enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA), resistencia hepática a la insulina, hiperglucemia, síndrome metabólico, tolerancia alterada a la glucosa, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, obesidad, dislipidemia, hipertensión, hiperinsulinemia y síndrome de resistencia a la insulina. Las enfermedades, trastornos, o afecciones preferidos incluyen diabetes tipo II, enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA), resistencia hepática a la insulina, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, obesidad y síndrome de resistencia a la insulina. Más preferidos son diabetes tipo II, enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA), resistencia hepática a la insulina, hiperglucemia y obesidad. La de mayor preferencia es la diabetes Tipo II.

Una realización preferida es un método para el tratamiento (por ejemplo, retrasar la progresión o aparición de) diabetes de tipo 2 y trastornos relacionados con la diabetes en animales que comprende el paso de administrar a un animal necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo o una composición del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Una realización más preferida es un método para tratar, o retrasar la progresión o la aparición de diabetes de tipo 2 y trastornos relacionados con la diabetes en un ser humano que comprende el paso de administrar al ser humano que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo o una composición del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Una forma de realización de la mayor preferencia es un método para tratar, o retrasar la progresión o la aparición de diabetes de tipo 2 en un ser humano que comprende el paso de administrar al ser humano que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo o una composición del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Otra realización preferida es un método para el tratamiento de la obesidad y

trastornos relacionados con la obesidad en animales que comprende el paso de administrar a un animal necesitado de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo o una composición del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Otra realización preferida es un método para el tratamiento de la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad en un ser humano que comprende el paso de administrar al ser humano que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo o una composición del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Aún otra forma de realización preferida es un método para tratar la enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA) o resistencia hepática a la insulina en animales que comprende el paso de administrar a un animal, en particular un ser humano, que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo o una composición del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Aún otra forma de realización preferida es un método para tratar la enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA) o resistencia hepática a la insulina en un ser humano que comprende el paso de administrar al ser humano que necesita de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una sal del mismo o una composición del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en combinación con otros agentes farmacéuticos (en particular, agentes anti-obesidad y anti-diabéticos descritos más adelante en la presente). La terapia de combinación pueden administrarse como (a) una sola composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, al menos un agente farmacéutico adicional descrito en la presente y un excipiente, diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico, o (b) dos composiciones farmacéuticas separadas que comprenden (i) una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional descrito en la presente y un excipiente, diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente y en cualquier orden.

Otra realización es el uso de un compuesto de la presente invención en la

fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno que es modulado por la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa.

Otra realización es el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno que es modulado por la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa donde la enfermedad, afección o trastorno es diabetes tipo 2, trastornos relacionados con la diabetes, enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA), o resistencia hepática a la insulina.

Otra realización es el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno que es modulado por la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa donde la enfermedad, afección o trastorno es diabetes tipo 2.

Otra realización es el uso del compuesto del Ejemplo 6, 14, 25 o en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno que es modulado por la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa donde la enfermedad, afección o trastorno es diabetes tipo 2, trastornos relacionados con la diabetes, enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA), o resistencia hepática a la insulina.

Otra realización es el uso del compuesto del Ejemplo 6, 14, o 25 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno que es modulado por la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa donde la enfermedad, afección o trastorno es diabetes tipo 2.

Otra realización es el uso del compuesto del Ejemplo 6 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno que es modulado por la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa donde la enfermedad, afección o trastorno es diabetes tipo 2.

Otra realización es el uso del compuesto del Ejemplo 14 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno que es modulado por la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa donde la enfermedad, afección o trastorno es diabetes tipo 2.

Otra realización es el uso del compuesto del Ejemplo 25 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno que es modulado por la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa donde la enfermedad, afección o trastorno es diabetes tipo 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” significa una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico del mismo que: (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno en particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular descrito en la presente.

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

La frase “aceptable desde el punto de vista farmacéutico” indica que la sustancia o composición debe ser compatible desde el punto de vista químico y/o toxicológico con los otros componentes que comprenden una formulación, y/o el mamífero en tratamiento con la misma.

Los términos “tratando”, “tratar” o “tratamiento” abarcan el tratamiento preventivo, es decir, profiláctico, y el tratamiento paliativo.

Los términos “modulado” o “modulación”, o “modula(n)”, como se usan en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refieren a la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa (ACC) con compuestos de la presente invención.

Los términos “mediado” o “mediador” o “media(n)”, como se usan en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refieren al (i) tratamiento o prevención de la enfermedad, afección o trastorno en particular, (ii) la atenuación, mejora o eliminación de uno o más de los síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular, o (iii) la prevención o retraso de la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno en particular descritos en la presente, mediante la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa (ACC).

El término “compuestos de la presente invención” (a menos que sean identificados específicamente de otra manera) se refieren a compuestos de Fórmula (I) y cualquier sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos, así como también a todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros, isómeros conformacionales y compuestos marcados isotópicamente. Los hidratos y solvatos de los compuestos de la presente invención se consideran composiciones de la presente invención, donde el compuesto está en

asociación con agua o disolvente, respectivamente.

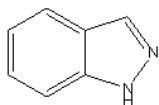
Los términos “alquilo (C₁-C₆)” y “alquilo (C₁-C₃)” son grupos alquilo del número especificado de átomos de carbono, de uno a seis o uno a tres átomos de carbono, respectivamente, que puede ser de cadena lineal o ramificada. Por ejemplo, el término “alquilo (C₁-C₃)” tiene de uno a tres átomos de carbono y consiste de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Los grupos alcoxi con un número especificado de átomos de carbono se denominan de una forma análoga.

El término “alquileo (C₁-C₃)” son grupos alquilo (C₁-C₃) dirradicales de uno a tres átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos representativos del término “alquileo (C₁-C₃)” incluyen, entre otros, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂(CH₃)-, o -CH₂CH₂CH₂-.

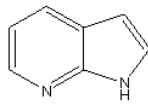
El término “cicloalquilo (C₃-C₇)” significa un grupo cicloalquilo con tres a siete átomos de carbono y consiste de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo o puede ser un sistema anular bicíclico como biciclo[1.1.1.]pentanilo. El término “halo” significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término “heterociclilo de cuatro a siete miembros” significa un radical de un heterociclo no aromático de cuatro a siete miembros. El punto de unión puede ser a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Los ejemplos no limitantes de estos incluyen oxetanilo, tetrahidrofurano, morfolinilo, azetidino, pirrolodino, piperidinilo, piperazinilo y similares.

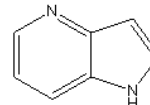
Los términos indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, quinolinilo o benzoimidazolilo son radicales de los grupos que se muestran a continuación y el punto de unión está en un átomo de carbono de dicho grupo.



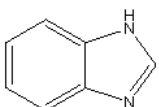
1H-indazol



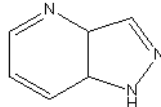
1H-pirrolo[2,3-*b*]piridina



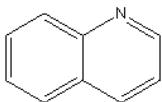
1H-pirrolo[3,2-*b*]piridina



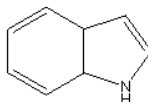
1H-benzo[*d*]imidazol



3a,7a-dihidro-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina



quinolina



indol

En una realización, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto inhibidor N1

de ACC que tiene la estructura siguiente:

Los compuestos de la presente invención pueden ser sintetizados por rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a los conocidos en las técnicas químicas, particularmente en vista de la descripción contenida en la presente. Los materiales iniciales están generalmente disponibles de fuentes comerciales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados por métodos descritos en general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo suplementos (también disponible a través de la base de datos online de Beilstein)).

Para fines ilustrativos, los esquemas de reacción descritos a continuación proporcionan rutas posibles para sintetizar los compuestos de la presente invención, así como productos intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden utilizarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales iniciales y reactivos específicos se representan en los esquemas y discuten a continuación, otros materiales iniciales y reactivos pueden ser fácilmente sustituidos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta descripción usando la química convencional bien conocida para los expertos en la técnica.

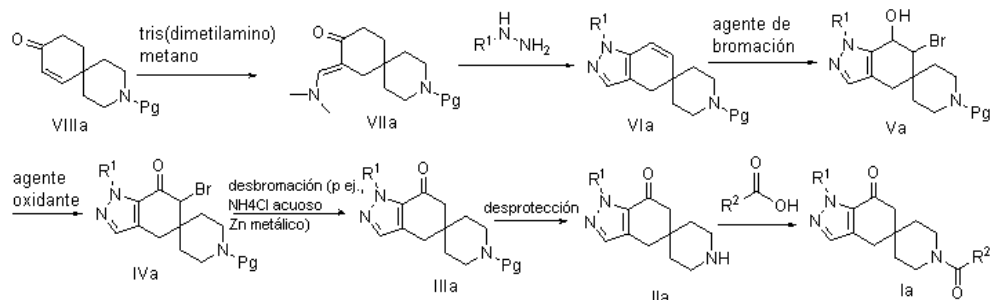
En la preparación de compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de grupos funcionales remotos (por ejemplo, una amina primaria o secundaria) de productos intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de los grupos funcionales remotos y las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino (NH-PG) adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetileno oxycarbonilo (Fmoc). Del mismo modo, un “grupo protector de hidroxil” se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxil que bloquea o protege el grupo funcional hidroxil. Los grupos protectores de hidroxilo (O-Pg) adecuados incluyen, por ejemplo, alilo, acetilo, sililo, bencilo, *para*-metoxibencilo, tritilo y similares. La necesidad de tal protección es determinada fácilmente por un experto en la técnica. Para una descripción general de los grupos protectores y su uso, véase TW Greene,

Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Los siguientes esquemas de reacción, Esquema de Reacción I a Esquema de Reacción III, proporcionan procedimientos representativos que se utilizan para preparar los compuestos de Fórmula (I). Se entenderá que estos esquemas de reacción deben interpretarse de una manera no limitante y que pueden utilizarse variaciones razonables de los métodos descritos para preparar los compuestos de Fórmula (I).

El Esquema de Reacción I describe los procedimientos generales que podrían utilizarse para proporcionar compuestos inhibidores N1 de ACC de la presente invención que tienen la Fórmula Ia, que es un compuesto de Fórmula (I) en el que R¹ es un alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇) y R² es indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, quinolinilo o benzoimidazolilo; donde cada grupo R² es sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de un ciano, -L-C(O)NR⁴R⁵, -L-NR⁴R⁵, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y halo; R³ es hidrógeno; L es una unión directa o -Xalquileo (C₁-C₃); X es una unión directa, O o S; y R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₇) o heterociclilo de cuatro a siete miembros donde dicho alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₇) o heterociclilo de cuatro a siete miembros es sustituido opcionalmente con uno a tres fluoro o alcoxi (C₁-C₃).

Esquema de Reacción I



De acuerdo con el Esquema I, el compuesto de fórmula VIIa puede formarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula VIIIa donde Pg representa un grupo protector de amina apropiada con tris(dimetilamino)metano en un disolvente apropiado. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente apropiado como tolueno a temperatura elevada, como de reflujo, durante un período de 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto de fórmula VIIa. El compuesto de fórmula VIa puede formarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula VIIa con una alquil o cicloalquil hidrazina adecuada (R₁NHNH₂, como t-butil hidrazina, isopropil hidrazina o biciclo[1.1.1.]pentanil

hidracina) en un disolvente apropiado como etanol. Por ejemplo, el compuesto de fórmula VIa pueden formarse por reacción de VIIa con una alquil hidrazina (R_1NHNH_2) apropiada, opcionalmente en presencia de una base como carbonato de potasio (" K_2CO_3 ") en etanol a reflujo para proporcionar el compuesto ciclado deseado, a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 80 °C durante aproximadamente 2 a 24 horas.

El compuesto de fórmula Va puede formarse mediante la conversión del compuesto de fórmula VIa en el derivado hidroxí bromuro correspondiente por reacción con un reactivo de bromación adecuado y agua en un disolvente apropiado. Por ejemplo, el compuesto de fórmula Va puede formarse haciendo reaccionar el compuesto de fórmula VIa con N-bromosuccinimida (NBS) y agua en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 1 hora para proporcionar el derivado hidroxí bromado correspondiente de fórmula Va. El compuesto de fórmula IVa, puede formarse entonces por oxidación del compuesto de fórmula Va con un agente oxidante apropiado en un disolvente apropiado. Por ejemplo, el compuesto de fórmula Va puede ser oxidado por tratamiento con reactivo de Jones en acetona a 0 °C a temperatura ambiente durante un período de 15 minutos a 4 horas, seguido por tratamiento extractivo. El compuesto de fórmula IVa puede entonces ser desbromado por tratamiento con cloruro amónico acuoso y zinc metálico en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano durante 15 minutos a 4 horas, comúnmente a temperatura ambiente.

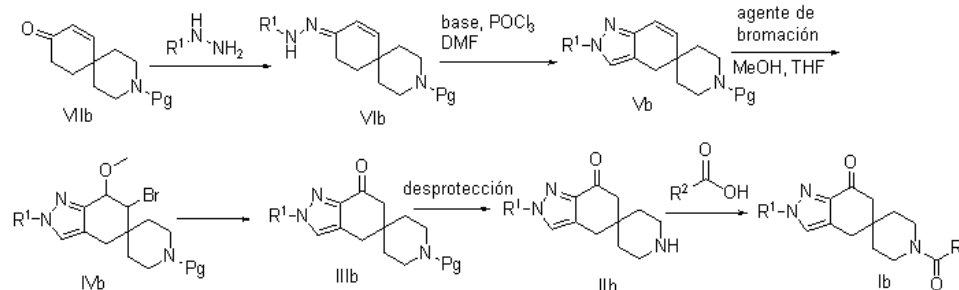
El compuesto de fórmula IIIa puede entonces ser desprotegido para proporcionar el derivado espiropiperidina libre de Fórmula IIa utilizando métodos estándar que dependen de cual grupo protector Pg ha sido empleado. Por ejemplo, cuando Pg representa BOC, pueden usarse condiciones estándar de desprotección con ácidos fuertes, como ácido clorhídrico 4N en dioxano o ácido trifluoroacético en un disolvente apropiado como diclorometano, para eliminar el grupo BOC. Cuando Pg representa Cbz, puede usarse la hidrogenación con paladio sobre carbono en etanol o el tratamiento con una fuente de hidrógeno como formiato de amonio o 1-metil-1,4-ciclohexadieno en presencia de paladio sobre carbono en etanol o acetato de etilo para llevar a cabo la desprotección.

El derivado espiropiperidina de Fórmula IIa puede entonces acilarse empleando métodos estándar para proporcionar el compuesto de Fórmula Ia. Por ejemplo, el compuesto (Ia), puede formarse entonces mediante una reacción de acoplamiento de péptidos estándar con el ácido carboxílico deseado (R^2CO_2H). Por ejemplo, el

compuesto intermedio espiropiperidina (IIa) y el ácido carboxílico (R^2CO_2H) pueden acoplarse mediante la formación de un éster de ácido carboxílico activado, tal como poniendo en contacto el ácido carboxílico (R^2CO_2H) con un reactivo de acoplamiento de péptidos, como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio ("HATU") o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ("EDC-HCl"), en presencia o ausencia de un agente activador, como hidroxibenzotriazol ("HOBt") y en presencia de una base adecuada, como *N,N*-diisopropiletilamina ("DIEA"), trietilamina o *N*-metilmorfolina ("NMM"), en un disolvente adecuado como THF y/o DMF, dimetilacetamida ("DMA") o diclorometano y luego poner en contacto el éster de ácido carboxílico activado con el derivado espiropiperidina IIa para formar un compuesto de Fórmula Ia.

El Esquema de Reacción II describe los procedimientos generales que podrían utilizarse para proporcionar compuestos inhibidores N2 de ACC de la presente invención que tienen la Fórmula Ib, en los cuales R^1 es un alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_7) y R^2 es indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, quinolinilo o benzoimidazolilo; donde cada grupo R^2 es sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de un ciano, $-L-C(O)NR^4R^5$, $-L-NR^4R^5$, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y halo; R^3 es hidrógeno; L es una unión directa o -Xalquileo (C_1-C_3); X es una unión directa, O o S; y R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_7) o heterociclilo de cuatro a siete miembros donde dicho alquilo (C_1-C_3), cicloalquilo (C_3-C_7) o heterociclilo de cuatro a siete miembros es sustituido opcionalmente con uno a tres fluoro o alcoxi (C_1-C_3).

Esquema de Reacción II

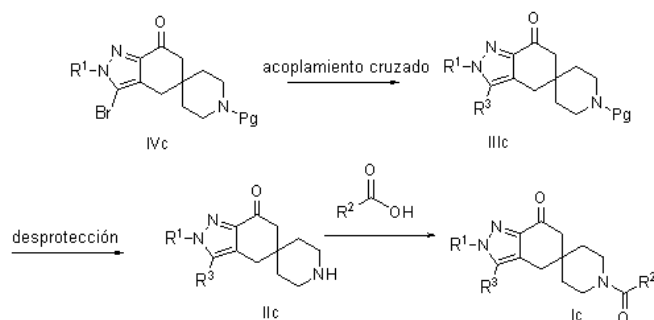


De acuerdo con el Esquema II, la reacción del compuesto de Fórmula VIIb con un derivado de hidrazina R^1-NHNH^2 apropiado proporciona el compuesto de Fórmula VIb. La reacción se lleva a cabo comúnmente en un disolvente apropiado como etanol a una temperatura elevada como de 60 °C a reflujo durante un período de alrededor

de 1 a 48 horas para proporcionar el compuesto de Fórmula VIb. Cuando el derivado de hidrazina $R^1\text{-NHNH}^2$ empleado está en la forma de su sal de adición de ácido correspondiente, tal como una sal de clorhidrato, se apreciará que el compuesto de Fórmula VIb formado puede existir también como una sal. Cuando el compuesto de Fórmula VIb existe como forma salina, se trata generalmente con una base apropiada, como bicarbonato de sodio, en un disolvente apropiado, como diclorometano, durante 15 minutos a 4 horas a temperatura ambiente antes de la conversión en el compuesto de Fórmula Vb. El compuesto de Fórmula Vb se forma haciendo reaccionar en primer término oxiclورو de fósforo con dimetilformamida a 0 °C y añadiendo luego el compuesto de Fórmula VIb y ciclándolo a una temperatura elevada, como de 80 °C durante un período de 1 a 24 horas. El compuesto de Fórmula Vb se convierte entonces en el derivado metoxi bromo correspondiente de Fórmula IVb por reacción con un agente de bromación adecuado y metanol en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano. Por ejemplo, la reacción del compuesto Vb con N-bromosuccinimida en 20% de metanol/tetrahidrofurano durante 30 minutos a 4 horas a temperatura ambiente puede proporcionar el compuesto de Fórmula IVb. El tratamiento del compuesto de Fórmula IVb con una base apropiada, como t-butoxido de potasio, en un disolvente apropiado como tetrahidrofurano durante 15 minutos a 2 horas seguido por acidificación con un ácido apropiado, como ácido clorhídrico 2N, puede proporcionar el compuesto de Fórmula IIIb. La desprotección del compuesto de Fórmula IIIb, seguida por el acoplamiento con el ácido $R^2\text{CO}_2\text{H}$ en la forma descrita anteriormente en el Esquema de Reacción I proporciona el compuesto de Fórmula Ib.

El Esquema de Reacción III describe los procedimientos generales que podrían utilizarse para proporcionar compuestos inhibidores N2 de ACC de la presente invención que tienen la Fórmula Ic, en los cuales R^1 y R^2 son como los anteriores y R^3 es un grupo alquilo.

Esquema de Reacción III



El compuesto de Fórmula IIIc puede formarse por acoplamiento cruzado

catalizado por paladio del bromuro de Fórmula IVc con un alquil o alquénil tributilestaño tal como metil tri-n-butilestaño o vinil tri-n-butilestaño o alil tri-n-butilestaño o una trialquil boroxina tal como trimetil boroxina o trivinil boroxina en presencia de un catalizador de paladio como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o una combinación de precatalizador y ligando como acetato de paladio(II) y 2-2-diciclohexilfosfina, 2',6'-dimetoxibifenilo ("SPhos") y en presencia o ausencia de una base como carbonato de potasio en un disolvente prótico como etanol o alcohol t-amílico o un disolvente aprótico como tetrahidrofurano o dimetilformamida a una temperatura de alrededor de 20 °C a alrededor de 100 °C durante aproximadamente 2 hora a aproximadamente 18 horas o a una temperatura de alrededor de 100 °C a alrededor de 150 °C durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 60 minutos bajo calentamiento por microondas. Si se utiliza una alquénil trialquilestaño o una alquénil boroxina para instalar el grupo R³, la reducción de la olefina resultante puede ser efectuada por hidrogenación con paladio sobre carbono en etanol o tratamiento con una fuente de hidrógeno tal como formiato de amonio o 1-metil-1,4-ciclohexadieno en presencia de paladio sobre carbono en etanol o acetato de etilo.

El compuesto de Fórmula IIIc puede entonces desprotegerse para proporcionar el derivado espiropiperidina libre de Fórmula IIc utilizando métodos estándar que dependen de cual grupo protector Pg ha sido empleado. Por ejemplo, cuando Pg representa BOC, pueden usarse condiciones estándar de desprotección con ácidos fuertes, como ácido clorhídrico 4N en dioxano o ácido trifluoroacético en un disolvente apropiado como diclorometano, para eliminar el grupo BOC. Cuando Pg representa Cbz, puede usarse la hidrogenación con paladio sobre carbono en etanol o el tratamiento con una fuente de hidrógeno como formiato de amonio o 1-metil-1,4-ciclohexadieno en presencia de paladio sobre carbono en etanol o acetato de etilo para llevar a cabo la desprotección.

El derivado espiropiperidina de Fórmula IIc puede entonces acilarse empleando métodos estándar para proporcionar el compuesto de Fórmula Ic. Por ejemplo, el compuesto Ic, puede formarse entonces mediante una reacción de acoplamiento de péptidos estándar con el ácido carboxílico deseado (R²CO₂H). Por ejemplo, el compuesto intermedio espiropiperidina IIc y el ácido carboxílico (R²CO₂H) pueden acoplarse mediante la formación de un éster de ácido carboxílico activado, tal como poniendo en contacto el ácido carboxílico (R²CO₂H) con un reactivo de acoplamiento de péptidos, como HATU o EDC·HCl, en presencia o ausencia de un agente activador, como HOBT y en presencia de una base adecuada, como DIEA, trietilamina o NMM, en

un disolvente adecuado como THF y/o DMF, DMA o diclorometano y luego poner en contacto el éster de ácido carboxílico activado con el derivado espiropiperidina IIc para formar un compuesto de Fórmula Ic. Puede emplearse una metodología similar para preparar los análogos de N1 correspondientes (donde R¹ está sobre N1 del anillo pirazol en lugar de sobre N2 como se muestra en el Esquema de Reacción III).

Los compuestos de la presente invención pueden ser aislados y utilizados *per se* o en la forma de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. De conformidad con la presente invención, los compuestos con múltiples átomos de nitrógeno básicos pueden formar sales con un número variable de equivalentes ("eq.") de ácido. Los practicantes entenderán que todas estas sales están dentro del alcance de la presente invención.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, como se utilizan en la presente en relación a los compuestos de la presente invención, incluyen sales inorgánicas y orgánicas del compuesto aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final de un compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto del mismo, con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen, entre otras, sales de bromhidrato, clorhidrato, yohidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, benceno sulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. Estas también pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de aminas que incluyen, entre otros, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, etilamonio y similares. Para ejemplos adicionales véase, por ejemplo, Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

Los compuestos de la presente invención pueden existir en más de una forma cristalina. Los polimorfos de los compuestos de Fórmula (I) y sales de los mismos (incluyendo solvatos e hidratos) forman parte de esta invención y pueden prepararse mediante la cristalización de un compuesto de la presente invención bajo diferentes condiciones. Por ejemplo, el uso de distintos disolventes o diferentes mezclas de disolventes para la recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; varios modos de enfriamiento, que van desde enfriamiento muy rápido a muy lento durante la

cristalización. Los polimorfos también pueden obtenerse por calentamiento o fusión de un compuesto de la presente invención seguido por enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos puede ser determinada por resonancia magnética nuclear (RMN) de sonda sólida, espectroscopía infrarroja (IR), calorimetría diferencial de barrido, difracción de rayos X en polvo o tales otras técnicas.

Esta invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los descritos por la Fórmula (I), excepto por el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa que normalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre y flúor, como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I , ^{129}I , y ^{18}F , respectivamente. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos de tritio (es decir, ^3H), y carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados como deuterio (es decir, ^2H), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden preparar generalmente mediante la realización de los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los Ejemplos a continuación, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado isotópicamente.

Los compuestos de la presente invención pueden contener centros estereogénicos. Estos compuestos pueden existir como mezclas de enantiómeros o como enantiómeros puros. Cuando un compuesto incluye un centro estereogénico, los compuestos pueden ser resueltos en enantiómeros puros por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, por formación de sales diastereoisómeras que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización; formación de derivados o complejos estereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gas-líquido o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo enantiómero específico, por ejemplo, esterificación enzimática; o cromatografía gas-líquido o líquida en un entorno quiral, por ejemplo sobre un soporte

quiral, por ejemplo, sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Se apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, es necesario un paso adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, los estereoisómeros específicos pueden ser sintetizados mediante el uso de un material inicial ópticamente activo, por síntesis asimétrica utilizando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o mediante la conversión de un estereoisómero en otro por transformación asimétrica.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional debido a la rotación restringida en torno a un enlace simple asimétrico, por ejemplo debido a un impedimento estérico o tensión del anillo, puede permitir la separación de conformeros diferentes. Los compuestos de la presente invención incluyen además cada isómero conformacional de los compuestos de Fórmula (I) y mezclas de los mismos.

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa (en particular, ACC1 y ACC2). Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Los compuestos de la presente invención (incluyendo las composiciones y procedimientos empleados en la misma) pueden utilizarse también en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un portador, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El portador, diluyente o excipiente utilizado en particular dependerá de los medios y la finalidad para la que está siendo aplicado el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente sobre la base de disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS) para ser administrada a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por

ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, para su uso en la preparación de un medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar usando procedimientos de disolución y mezclado convencionales. Por ejemplo, el principio activo a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado ciclodextrina u otro agente de complejación conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. La velocidad de disolución de los compuestos poco solubles en agua puede ser mejorada mediante el uso de una dispersión secada por spray, como las descritas por Takeuchi, H., et al. en "Enhancement of the dissolution rate of a poorly water-soluble drug (tolbutamida) by a spray-drying solvent deposition method and disintegrants" J. Pharm. Pharmacol., 39, 769-773 (1987); y EP0901786 B1 (US2002/009494), incorporados a la presente memoria por referencia. El compuesto de la presente invención se formula generalmente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para dar al paciente un producto elegante y fácilmente manejable.

Las composiciones farmacéuticas también incluyen solvatos e hidratos de los compuestos de la presente invención. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto representado por la Fórmula (I) (incluyendo sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico) con uno o más moléculas del disolvente. Estas moléculas del disolvente son de los comúnmente utilizados en la técnica farmacéutica, que son conocidos por ser inocuos para el receptor, por ejemplo, agua, etanol, etilenglicol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua. Los solvatos y/o hidratos preferiblemente existen en forma cristalina. Otros disolventes pueden ser utilizados como solvatos intermedios en la preparación de solvatos más deseables, tales como metanol, metil-t-butil éter, acetato de etilo, acetato de metilo, (S)-propilenglicol, (R)-propilenglicol, 1,4-butino-diol y similares.

La composición (o formulación) farmacéutica para aplicación puede envasarse en una variedad de maneras dependiendo del método utilizado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para la distribución incluye un envase que tiene depositado en el mismo la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los envases adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales como botellas (plástico y vidrio), sachets, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal y similares. El envase puede también incluir un montaje inviolable para evitar el acceso indeseado a los contenidos del envase. Además, el envase tiene depositado sobre el mismo una etiqueta que describe su contenido. La etiqueta puede incluir también advertencias adecuadas.

La presente invención proporciona además un método para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa en un animal que incluye la administración a un animal necesitado de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico. El método es particularmente útil para el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos que se benefician de la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa.

Un aspecto de la presente invención es el tratamiento de la obesidad y trastornos relacionados con la obesidad (por ejemplo, sobrepeso, aumento de peso o mantenimiento del peso).

La obesidad y el sobrepeso se definen generalmente por el índice de masa corporal (IMC), que se correlaciona con la grasa corporal total y estima el riesgo relativo de enfermedad. El IMC se calcula mediante el peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado (kg/m^2). El sobrepeso se define generalmente como un IMC de 25-29,9 kg/m^2 y la obesidad se define generalmente como un IMC de 30 kg/m^2 . Véase, por ejemplo, National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, y Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health y Human Services, NIH publication no. 98-4083 (1998).

Otro aspecto de la presente invención es para el tratamiento (por ejemplo, retrasar la progresión o aparición) de diabetes o trastornos relacionados con la diabetes, incluyendo diabetes Tipo 1 (diabetes mellitus dependiente de insulina, también conocida como "DMDI") y diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no dependiente de

insulina, también conocida como “DMNDI”), tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia y complicaciones de la diabetes (como aterosclerosis, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hipertensión arterial, neuropatía y retinopatía) .

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

Aún otro aspecto de la invención es el tratamiento de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA) y resistencia hepática a la insulina.

Para un ser humano adulto normal que tiene un peso corporal de alrededor de 100 kg, una dosis en el intervalo de alrededor de 0,001 mg a alrededor de 10 mg por kilogramo de peso corporal es normalmente suficiente, preferiblemente de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 5,0 mg/kg, más preferiblemente de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 1 mg/kg. Sin embargo, puede ser necesaria cierta variabilidad en el intervalo de dosificación general dependiendo de la edad y el peso del sujeto a tratar, la vía de administración prevista, el compuesto en particular a administrar y similares. La determinación de intervalos de dosificación y dosis óptimas para un paciente en particular está dentro de la capacidad del experto en la técnica que tenga el beneficio de la presente descripción. También se observó que los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en formulaciones de liberación sostenida, de liberación controlada, y de liberación extendida, que son formas también bien conocidas para un experto en la técnica.

Los compuestos de esta invención también pueden utilizarse en conjunción con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades, afecciones y/o trastornos descritos en la presente. Por lo tanto, también se proporcionan métodos de tratamiento que incluyen la administración de compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden ser utilizados en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes anti-obesidad (incluyendo supresores del apetito), agentes anti-diabéticos, agentes anti-hiperglucémicos, agentes reductores de lípidos y agentes anti-hipertensivos.

Los agentes hipolipemiantes adecuados que pueden ser combinados con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los descritos en la página 30, línea 20 a página 31, línea 30 del documento WO 2011005611. Los agentes reductores de lípidos incluyen agentes secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, inhibidores de la HMG-CoA sintasa, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de acil coenzima A colesterol acil transferasa (ACAT), inhibidores de CETP, inhibidores de escualeno sintetasa, agonistas de PPAR α , moduladores de receptores de FXR, moduladores de receptores de LXR, inhibidores de la síntesis de lipoproteínas, inhibidores del sistema renina angiotensina, agonistas parciales de PPAR δ , inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, agonistas de PPAR γ , inhibidores de la síntesis de triglicéridos, inhibidores del transporte de triglicéridos microsomales, moduladores de la transcripción, inhibidores de escualeno epoxidasa, inductores de receptores de lipoproteínas de baja densidad, inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores de 5-LO y FLAP, como unido a niacina y otros agentes que afectan la composición de los lípidos.

Los agentes antihipertensivos adecuados que pueden ser combinados con los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, los descritos en la página 31, línea 31 a página 32, línea 18 del documento WO 2011005611. Los agentes anti-hipertensivos incluyen diuréticos, bloqueadores beta-adrenérgicos, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores de endopeptidasa neutra, antagonistas de endotelina, vasodilatadores, antagonistas de angiotensina II, bloqueadores alfa/beta adrenérgicos, bloqueadores alfa 1, agonistas alfa 2, inhibidores de aldosterona, inhibidores de receptores de mineralocorticoides, inhibidores de renina y agentes de unión a angiotensina-2.

Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa (ACC) como los descritos en WO2009144554, WO2003072197,

WO2009144555 y WO2008065508, un inhibidor de diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT-1), como los descritos en WO09016462 o WO2010086820, AZD7687 o LCQ908, inhibidores de diacilglicerol O-aciltransferasa 2 (DGAT-2), inhibidores de monoacilglicerol O-aciltransferasa, un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)-10, un activador de AMPK, una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, clorpropamida, diabinesa, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, glipentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida y tolbutamida), una meglitinida, un inhibidor de α -amilasa (por ejemplo, tendamistat, trestatina y AL-3688), un inhibidor de α -glucósido hidrolasa (por ejemplo, acarbosa), un inhibidor de α -glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, emiglitato, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q y salbostatina), un agonista de PPAR gamma (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona), un agonista de PPAR α/γ (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219 994), una biguanida (por ejemplo, metformina), un modulador del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) como un agonista (por ejemplo, exendina-3 y exendina-4), liraglutida, albiglutida, exenatida (Byetta®), albiglutida, taspoglutida, lixisenatida, dulaglutide, semaglutida, NN-9924, TTP-054, un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) (por ejemplo, trodusquemina, extracto de hirtiosal y compuestos descritos por Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), un inhibidor de SIRT-1 (por ejemplo, resveratrol, GSK2245840 o GSK184072), un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, los de WO2005116014, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina), un secretagogo de insulina, un inhibidor de la oxidación de ácidos grasos, un antagonista A2, un inhibidor de quinasa c-Jun amino-terminal (JNK), activadores de glucoquinasa (GKA) como los descritos en WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 o GKM-001, insulina, un mimético de insulina, un inhibidor de glucógeno fosforilasa (por ejemplo, GSK1362885), un agonista del receptor de VPAC2, inhibidores de SGLT2, como los descritos en E.C. Chao et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 9, 551-559 (Julio 2010) incluyendo dapagliflozina, canagliflozina, BI 10733, tofogliflozina (CSG452), ASP 1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 y LX4211, así como los de WO2010023594, un modulador del receptor de glucagón como los descritos en Demong, D.E. et al. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 2008, 43, 119-137, moduladores de GPR119, en particular agonistas, como los descritos en WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414,

WO2010106457, Jones, R.M. et al. in Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 (por ejemplo, MBX-2982, GSK1292263, APD597 y PSN821), derivados o análogos de FGF21, como los descritos en Kharitononkov, A. et al. et al., Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4)359-364, moduladores de receptores de TGR5 (también llamado GPBAR1), en particular agonistas, como los descritos en Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396 e INT777, agonistas de GPR40, como los descritos en Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85, incluyendo entre otros a TAK-875, moduladores de GPR120, en particular agonistas, activadores del receptor de ácido nicotínico de alta afinidad (HM74A) e inhibidores de SGLT1, como GSK1614235. Una lista representativa adicional de agentes anti-diabéticos que pueden ser combinados con los compuestos de la presente invención puede encontrarse, por ejemplo, en la página 28, línea 35 a página 30, línea 19 de WO2011005611. Los agentes antidiabéticos preferidos son metformina e inhibidores de DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina, dutogliptina, linagliptina y saxagliptina). Otros agentes antidiabéticos pueden incluir inhibidores o moduladores de enzimas carnitina palmitoil transferasa, inhibidores de fructosa 1,6-difosfatasa, inhibidores de aldosa reductasa, inhibidores del receptor de mineralocorticoides, inhibidores de TORC2, inhibidores de CCR2 y/o CCR5, inhibidores de isoformas de PKC (por ejemplo, PKCa, PKCb, PKCg), inhibidores de sintetasa de ácidos grasos, inhibidores de serina palmitoil transferasa, moduladores de GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1.3, proteína 4 de unión a retinol, receptor de glucocorticoides, receptores de somatostatina (por ejemplo, SSTR1, SSTR2, SSTR3 y SSTR5), inhibidores o moduladores de PDHK2 o PDHK4, inhibidores de MAP4K4, moduladores de la familia IL1 incluyendo IL1 beta, moduladores de RXR alfa. Además, los agentes antidiabéticos adecuados incluyen mecanismos listados por Carpino, P.A., Goodwin, B. Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20 (12), 1627-51.

Los agentes anti-obesidad adecuados (algunos de los cuales pueden actuar también como agentes anti-diabéticos) incluyen inhibidores de 11 β -hidroxi-esteroide deshidrogenasa-1 (11 β -HSD tipo 1), inhibidores de estearoil-CoA desaturasa-1 (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de la recaptación de monoaminas (como sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas adrenérgicos β_3 , agonistas dopaminérgicos (como bromocriptina), análogos de la hormona estimulante de melanocitos, agonistas de 5HT2C, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (proteína OB), análogos de leptina,

agonistas de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (como tetrahidrolipstatina, es decir, orlistat), agentes anorexígenos (como un agonista de bombesina), antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, antagonistas de NPY Y5 como velneperit), PYY₃₋₃₆ (incluyendo análogos del mismo), modulador de BRS3, antagonistas mixtos de subtipos de receptores de opiáceos, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de orexina, agonistas de péptido 1 similar a glucagón, factores ciliares neurotróficos (como Axokine™ disponible de Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibidores de la proteína humana relacionada con el agutí (AGRP), antagonistas o agonistas inversos de histamina 3, agonistas de neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (por ejemplo, inhibidores de MTP intestinales selectivos, como dirlotapida, JTT130, Usistapide, SLx4090), antagonistas de opiáceos, moduladores de receptores opiáceos mu, incluyendo entre otros a GSK1521498, inhibidores de MetAp2, incluyendo entre otros a ZGN-433, agentes con actividad moduladora mixta en dos o más receptores de glucagón, GIP y GLP1, como MAR-701 o ZP2929, inhibidores del transportador de norepinefrina, antagonistas/agonistas inversos del receptor cannabinoide-1, agonistas/antagonistas de grelina, oxintomodulina y análogos, inhibidores de la recaptación de monoamino, por ejemplo, entre otros, tesofensina, un antagonista de orexina, agentes de combinación (como bupropión más zonisamida, pramlintida más metreleptina, bupropion más naltrexona, fentermina más topiramato), y similares.

Los agentes anti-obesidad preferidos para su uso en aspectos combinados de la presente invención incluyen inhibidores de MTP intestinales selectivos (por ejemplo, dirlotapida, mitratapida e implitapide, R56918 (CAS N° 403987) y CAS N° 913541-47-6), agonistas de CCKa (por ejemplo, N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida descrita en la Publicación PCT N° WO 2005/116034 o la Publicación de EE.UU. N° 2005-0267100 A1), agonistas de 5HT2C (por ejemplo, lorcaserina), agonistas de MCR4 (por ejemplo, compuestos descritos en EE.UU. 6.818.658), inhibidor de lipasa (por ejemplo, Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (como se usa en la presente “PYY₃₋₃₆” incluye análogos, como PYY₃₋₃₆ pegilado, por ejemplo, los descritos en la Publicación de EE.UU. 2006/0178501), antagonistas de opiáceos (por ejemplo, naltrexona), oleoil-estrona (CAS N° 180003-17-2), obinepitida (TM30338), pramlintida (Symlin®), tesofensina (NS2330), leptina, bromocriptina, orlistat, AOD-9604 (CAS N° 221231-10-3) y

sibutramina. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención y las terapias combinadas se administran junto con ejercicio y una dieta adecuada.

Todas las patentes y publicaciones de EE.UU. mencionadas (incluyendo todos los boletines técnicos mencionados en los Ejemplos) se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

Los Ejemplos enunciados en la presente a continuación son sólo a efectos ilustrativos. Las composiciones, métodos y distintos parámetros reflejados en la presente están destinados solamente a ejemplificar los diversos aspectos y realizaciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención reivindicada en modo alguno.

EJEMPLOS

Los compuestos y productos intermedios descritos a continuación fueron nombrados utilizando la convención de nomenclatura provista con ChemDraw Ultra, Versión 11.0.1 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, Massachusetts). La convención de nomenclatura provista con ChemDraw Ultra, Versión 11.0.1 es bien conocida por los expertos en la técnica y se considera que la convención de nomenclatura provista con ChemDraw Ultra, Versión 11.0.1 está en general en conformidad con las recomendaciones de IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada) sobre nomenclatura de Química Orgánica y las reglas del Índice CAS. A menos que se indique lo contrario, todos los reactivos se obtuvieron comercialmente. Todas las referencias citadas en la presente a continuación se incorporan por referencia.

La cromatografía rápida se realizó de acuerdo con el método descrito por Still et al., J. Org. Chem., 1978, 43, 2923.

Todas las purificaciones con Biotage® discutidas en la presente se realizaron utilizando columnas Biotage® SNAP que contienen sílice PK-SIL (40-63 µm, 60 Angstroms) (Biotage AB; Uppsala, Suecia).

Todas las purificaciones con Combiflash® discutidas en la presente se realizaron usando un sistema CombiFlash® Companion (Teledyne Isco, Lincoln, Nebraska) utilizando columnas de sílice empacadas RediSep®.

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

Los desplazamientos químicos de RMN de protones se expresan en partes por millón campo abajo con respecto a tetrametilsilano y se registraron en un

espectrómetro Varian Unity de 300, 400 MHz o 500 (megaHertz) (Varian Inc.; Palo Alto, CA). Los desplazamientos químicos de RMN se expresan en partes por millón campo abajo con respecto a tetrametilsilano (para protones) o fluorotriclorometano (para flúor).

Los tiempos de retención de HPLC se midieron utilizando los métodos siguientes: Método A:

Columna: Atlantis Waters dC18 4,6x50 mm, 5 μ m; fase móvil A: TFA 0,05% en agua (v/v); fase móvil B: TFA 0,05% en acetonitrilo (v/v); gradiente: 95% A/5% B lineal a 5% A/95% B en 4,0 minutos, mantener en 5% A/95% B durante 5,0 minutos; flujo: 2,0 ml/minuto.

Las preparaciones descritas a continuación fueron utilizadas en la síntesis de compuestos ejemplificados en los ejemplos siguientes.

Los siguientes materiales iniciales están disponibles de las Fuentes correspondientes

6-bromo-1H-indol-3-carbonitrilo - Indofine Chemical Company, Inc. (Hillsborough, NJ, USA)

5-bromo-1H-indol-3-carbonitrilo - Indofine Chemical Company, Inc. (Hillsborough, NJ, USA)

6-bromo-1H-indol-2-carboxamida - Aurora Fine Chemicals LLC (San Diego, CA, USA)

3-yodo-1H-indazol-5-carboxilato de metilo - Anichem LLC (North Brunswick, NJ, USA)

Ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxílico- ACS Scientific Inc. (Metuchen, NJ, USA)

1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxilato de metilo - ACS Scientific Inc. (Metuchen, NJ, USA)

1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo - Anichem LLC (North Brunswick, NJ, USA)

Ácido 5-(metoxycarbonil)-1H-indol-2-carboxílico - Bepharma Ltd. (Shanghai, China)

3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo - MolBridge (Plainsboro, NJ, USA)

2-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo - American Custom Chemicals Corp. (San Diego, CA, USA)

Ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico- Anichem LLC (North Brunswick, NJ,

USA)

Ácido 6-metoxiquinolin-3-carboxílico - BioBlocks, Inc. (San Diego, CA, USA);
preparado como se describe en A. Hanna-Elias et al. *Austr. J.Chem.* **2009**, 62, 150-156

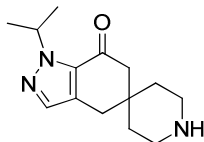
Ácido 2-aminoquinolin-6-carboxílico- Princeton Biomolecular Research Inc.
(Monmouth Junction, NJ, USA)

5-bromo-2-nitrobenzaldehído - Oakwood Products, Inc. (West Columbia, SC, USA)

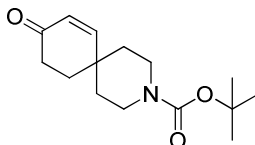
Quinolin-7-carboxilato de etilo - ASW MedChem, Inc. (New Brunswick, NJ, USA)

Preparación de productos intermedios y materiales iniciales

Producto intermedio 1: 1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:



Paso 1. 9-oxo-3-azaespiro[5,5]undec-7-eno-3-carboxilato de ter-butilo



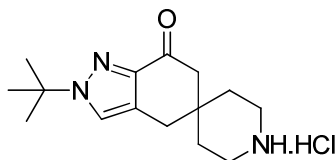
Se añadió metil vinil cetona (146 ml, 1,78 moles) a una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de ter-butilo (375 g, 1,76 moles) en tetrahidrofurano (18 L). La mezcla de reacción se enfrió a -5 °C y se añadió una solución de hidróxido de potasio en etanol (3N, 0,243 L) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió ciclohexano (10 L) y la solución se lavó con cloruro de sodio saturado (3 x 10 L). La capa orgánica se concentró hasta un aceite. Este aceite se disolvió en 2 L de 80:20 ciclohexano/acetato de etilo y se filtró a través de Celite® para eliminar el material insoluble. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna rápida (30% de acetato de etilo/hexanos) para dar el producto como un aceite. El aceite se trituró en hexanos para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (131 g, 28%).

Paso 2. 1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona

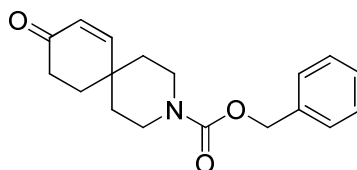
Una solución de 9-oxo-3-azaespiro[5,5]undec-7-eno-3-carboxilato de ter-butilo (250 g) y tris (dimetilaminometano) (325 ml) en tolueno (1,9 L) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se destiló y se concentró a un volumen mínimo de agitación (110 °C) y luego se añadió tolueno (1,9 L). La reacción se redestiló a un volumen mínimo de agitación y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron tolueno (1,8 L) y clorhidrato de isopropil hidrazina (135 g) y la solución se calentó a reflujo durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con ácido cítrico (10% acuoso, 2 x 150 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se destiló a continuación a un volumen mínimo de agitación. Se añadió metanol (2 L) y se destiló a un volumen mínimo de agitación. Esto se repitió con metanol (2 L). La solución se redisolvió en metanol (2,5 L) y se añadió N-bromosuccinimida (176 g) en una porción. La solución se agitó a 23 °C durante 2 horas. Se añadió solución acuosa de tiosulfato de sodio (5% en peso, 0,5 L) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró por destilación (45 °C, 210 mm de Hg) a ~ 0,5 L y luego se añadió 2-metil tetrahidrofurano (2,5 L). Después de agitar durante 15 minutos se desechó la capa acuosa. La capa orgánica se concentró a ~ 0,2 L y se añadió tetrahidrofurano (0,5 L). Se añadió a la mezcla una solución de ter-butoxido de potasio en tetrahidrofurano (1,9 L, solución 1 M). La solución se calentó a 60 °C y se agitó durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 N, 2,2 L) durante 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y luego las capas se dejaron separar. La capa acuosa se separó y volvió a extraer con acetato de etilo (1,75 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 L) y se concentraron mediante destilación (se eliminaron 4 L de disolvente). Se añadió acetato de etilo (1,8 L) y la solución se concentró a un volumen mínimo de agitación. Se añadieron acetato de etilo (3 L) y metanol (0,8 L) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de acetilo (401 ml) gota a gota durante 20 minutos y la solución se agitó a 0 °C durante 4 horas. El precipitado se recolectó por filtración bajo nitrógeno. El filtrado se lavó con acetato de etilo (0,5 L) y se secó en una estufa de vacío a 40 °C para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (241 g). +ESI (M+H) 248,4; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 7,43 (s, 1 H), 5,32 - 5,42 (m, 1 H), 3,15 - 3,25 (m, 4 H), 2,89 (s, 2 H), 2,64 (s, 2 H), 1,69 - 1,90 (m, 4 H), 1,37 - 1,45 (m, 6 H).

Producto intermedio 2: 2-ter-butil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(2H)-ona sal

de clorhidrato, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:

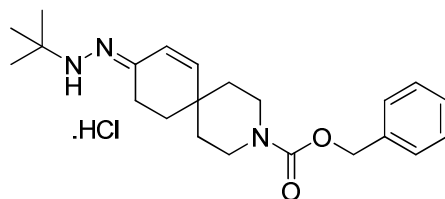


Paso 1. 9-oxo-3-azaespiro[5,5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo



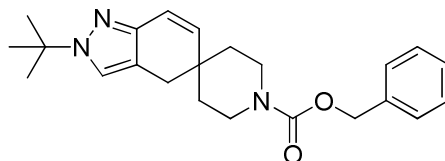
A una solución en benceno (700 ml) de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (90,0 g, 364 mmoles) en un balón de tres bocas de 2 L equipado con una trampa de Dean-Stark se añadió ácido p-toluenosulfónico (6,92 g, 36,4 mmoles) con agitación. La reacción se calentó a 70 °C, y se añadió 3-buten-2-ona (61,8 ml, 753 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas relectando el agua expulsada en la trampa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con 500 ml solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El aceite resultante de color marrón oscuro se recolectó en 200 ml de diclorometano y se filtró a través de una almohadilla de sílice (600 ml de sílice), eluyendo con 2 litros de heptano seguido por 3 L de 50% de acetato de etilo/heptano y luego 3 L de acetato de etilo. Las fracciones que contenían el producto limpio se combinaron y se concentraron para dar 68,1 g del compuesto del título como un aceite espeso de color marrón. Las fracciones que contenían el producto impuro se combinaron y concentraron y se purificaron por cromatografía en columna rápida (10-80% de acetato de etilo/heptanos) para dar 23,6 g adicionales del compuesto del título como un aceite espeso de color marrón. Se obtuvo un rendimiento combinado de 91,7 g, (94,1%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,27 - 7,43 (m, 5 H), 6,79 (d, *J* = 10,3 Hz, 1 H), 5,95 (d, *J* = 10,3 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,56 - 3,71 (m, 2 H), 3,39 - 3,55 (m, 2 H), 2,38 - 2,50 (m, 2 H), 1,96 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 1,52 - 1,70 (m, 4 H).

Paso 2. (E)-9-(2-ter-butilhidrazono)-3-azaespiro[5,5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo sal de clorhidrato



Se disolvió 9-oxo-3-azaespiro[5,5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo (4,89 g, 16,3 mmoles) en etanol (60 ml) y clorhidrato de ter-butilhidrazina (2,44 g, 19,6 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas y después se agitó a 60 °C durante 48 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite de color canela que se solidificó al reposar para dar 6,60 g (99%) del compuesto del título como un sólido de color canela. +ESI (M+H) 370,3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,26 - 7,42 (m, 5 H), 6,46 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 6,26 (br, s, 1 H), 5,08 - 5,16 (m, 2 H), 3,43 - 3,58 (m, 4 H), 3,19 (s, 2 H), 1,78 (s, 2 H), 1,44 - 1,63 (m, 4 H), 1,17 - 1,30 (m, 9 H).

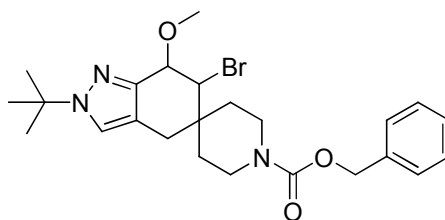
Paso 3. 2-ter-butil-2,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo



Se disolvió (E)-9-(2-ter-butilhidrazono)-3-azaespiro[5,5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo sal de clorhidrato (8,00 g, 19,7 mmoles) en diclorometano (100 ml) y se trató con de bicarbonato de sodio (1,70 g, 19,7 mmoles). La solución se agitó durante 30 minutos y luego se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar (E)-9-(2-ter-butilhidrazono)-3-azaespiro[5,5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo. Se cargó un balón de 250 ml con dimetilformamida (80 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió oxiclورو de fósforo (5,51 ml, 59,1 mmoles) gota a gota durante 2 minutos, y la solución se agitó durante 30 minutos a 0 °C. A esta solución se añadió (S)-9-(2-ter-butilhidrazono)-3-azaespiro[5,5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo en dimetilformamida (15 ml) y la reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se disolvió en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con salmuera (2 x 150 ml). La capa acuosa se extrajo con 100 ml de acetato de etilo adicionales. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

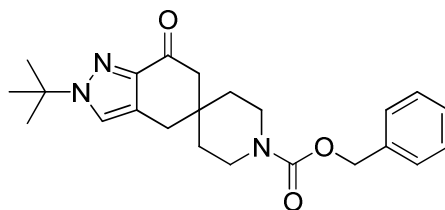
concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna rápida (10-80% de acetato de etilo/heptano) para dar 4,89 g (65%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido. +ESI (M+H) 380,0; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,25 - 7,36 (m, 5 H), 7,18 (s, 1 H), 6,57 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 5,86 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,51 - 3,69 (m, 2 H), 3,36 - 3,53 (m, 2 H), 2,58 (s, 2 H), 1,59 - 1,74 (m, 2 H), 1,52 - 1,58 (m, 9 H), 1,41 - 1,53 (m, 2 H).

Paso 4. 6-bromo-2-ter-butil-7-metoxi-2,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo



Se disolvió 2-ter-butil-2,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (560 mg, 1,48 mmoles) en una mezcla de 20% de metanol/tetrahidrofurano (25 ml). Se añadió N-bromosuccinimida (315 mg, 1,77 mmoles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna rápida (10-80% de acetato de etilo/heptano) para dar 538 mg (73%) del compuesto del título como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,27 - 7,43 (m, 6 H), 5,12 (s, 2 H), 4,74 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 4,41 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 3,60 - 3,84 (m, 2 H), 3,54 - 3,61 (m, 3 H), 3,14 - 3,39 (m, 2 H), 2,59 (s, 2 H), 1,86 (br, s, 1 H), 1,69 (br, s, 3 H), 1,51 - 1,60 (m, 9 H).

Paso 5. 2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo



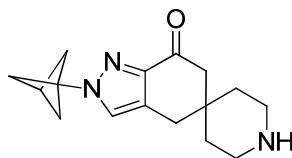
Se disolvió 6-bromo-2-ter-butil-7-metoxi-2,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-

piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (150 mg, 0,31 mmoles) en 5 ml de tetrahidrofurano y se trató con ter-butóxido de potasio (0,61 ml, 0,61 mmoles, tetrahidrofurano 1M) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió HCl 2N acuoso (5 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó a continuación con 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (10-80% de acetato de etilo/heptanos) para dar 86 mg (71%) del compuesto del título como un aceite transparente. +ESI (M+H) 396,5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,38 (s, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 5 H), 5,11 (s, 2 H), 3,48 (t, *J* = 5,8 Hz, 4 H), 2,71 (s, 2 H), 2,57 (s, 2 H), 1,57 - 1,66 (m, 9 H), 1,47 - 1,59 (m, 4 H).

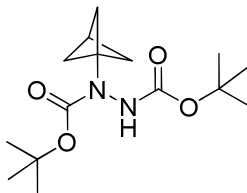
Paso 6. 2-ter-butil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(2H)-ona sal de clorhidrato

Se disolvió 2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (441 mg, 1,12 mmoles) en metanol (15 ml) y se trató con formiato de amonio (217 mg, 3,34 mmoles) y paladio sobre carbono (50 mg, 10% de Pd, 50% de H₂O). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y el catalizador se retiró luego por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido incoloro resultante se recolectó en acetato de etilo (20 ml) y se trató con HCl 0,5 M en éter dietílico (1 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró bajo presión reducida. El sólido incoloro resultante se trituroó con heptano (20 ml) para dar 265 mg (80%) del compuesto del título como un sólido incoloro. +ESI (M+H) 262,1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 7,74 (s, 1 H), 3,20 (t, *J* = 6,1 Hz, 4 H), 2,88 (s, 2 H), 2,64 (s, 2 H), 1,67 - 1,91 (m, 4 H), 1,55 - 1,63 (m, 9 H).

Producto intermedio 3: 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(2H)-ona, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:

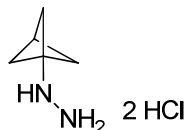


Paso 1: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-ter-butilo



Se disolvió Tris(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanedionato)manganeso (III) (281 mg, 0,460 mmoles) en 2-propanol (100 ml) en un balón de tres bocas de 1 L equipado con un embudo de adición, entrada de gas y un termómetro. La solución se enfrió a -15 °C bajo nitrógeno. Se disolvieron azodicarboxilato de di-ter-butilo (8,11 g, 34,5 mmoles) y fenilsilano (2,9 ml, 23 mmoles) en diclorometano (100 ml) y esta solución resultante de color anaranjado se añadió a la solución enfriada anterior gota a gota durante 10 minutos, manteniendo la temperatura interior a aproximadamente -10 °C. Se añadió una solución de [1.1.1]propelano (Journal of American Chemical Society (2001), 123(15), 3484-3492) (50 ml, 23 mmoles, 0,46 M en pentano) a la mezcla de reacción en una porción a -15 °C. La reacción se agitó a -15 °C durante 30 minutos. Se retiró el baño frío y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se concentró y la purificación por cromatografía en columna rápida (5-20% de acetato de etilo/heptanos) dio el compuesto del título (6,38 g, 93%) como un aceite claro que solidificó al reposar. -ESI (M-H) 297,4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 6,26 (br, s, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,02 (s, 6H), 1,45 (s, 18H).

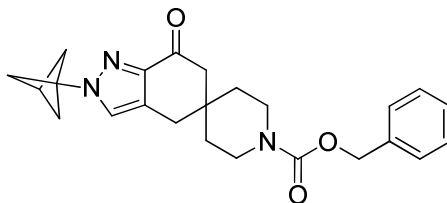
Paso 2: Clorhidrato de biciclo[1.1.1]pentan-1-ilhidrazina



A una solución de 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-ter-butilo (6,38 g, 21,4 mmoles) en acetato de etilo (20 ml) se añadió clorhídrico ácido 4 N en 1,4-dioxano (53,5 ml, 214 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró y el sólido se trituroó con heptanos para dar el compuesto del título (3,24 g, 89%) como un sólido de color blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 2,42 (s, 1 H), 1,80 (s, 6 H)

Paso 3: 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4']-

piperidina]-1'-carboxilato de bencilo

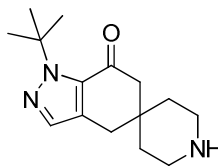


El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en los Pasos 1 a 5 del Producto intermedio 2, utilizando clorhidrato de biciclo[1.1.1]pentan-1-ilhidrazina en el Paso 2. +ESI (M+H) 406,1; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,28 - 7,36 (m, 5 H), 7,27 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,44 - 3,50 (m, 4 H), 2,70 (s, 2 H), 2,62 (s, 1 H), 2,56 (s, 2 H), 2,31 (s, 6 H), 1,53 (d, $J = 2,5$ Hz, 4H).

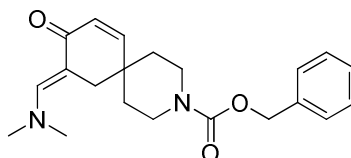
Paso 4: 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(2H)-ona

A una solución de 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (150 mg, 0,37 mmoles) en acetato de etilo (10 ml) se añadió paladio 10% sobre carbono (1 mg) y 1-metilciclohexano-1,4-dieno (0,1 ml, 0,9 mmoles). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (100 mg, 100%) como un aceite. +ESI (M+H) 272,4; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,26 (s, 1 H), 2,82 (dd, $J = 6,63, 4,49$ Hz, 4 H), 2,69 (s, 2 H), 2,60 (s, 1 H), 2,56 (s, 2 H), 2,30 (s, 6 H), 1,47 - 1,55 (m, 4 H).

Producto intermedio 4: 1-ter-butil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:

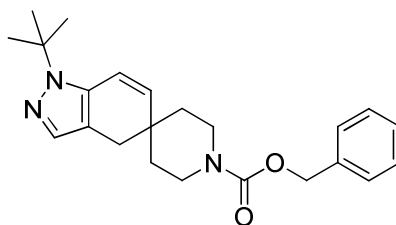


Paso 1. 10-((dimetilamino)metilen)-9-oxo-3-azaespiro[5,5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo



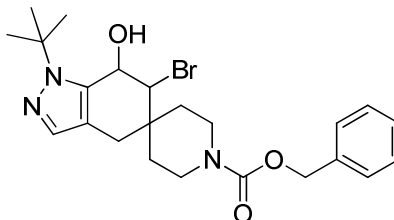
Se disolvió 9-oxo-3-azaespiro[5,5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo (15,2 g, 51 mmoles) en tolueno (180 ml) y se añadió tris(dimetilamino)metano (22,2 g, 27 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 5 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (18,0 g, 100%). +APCI (M+H) 354,6; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,49 (s, 1 H), 7,28 - 7,40 (m, 5 H), 6,59 (d, *J* = 10,16 Hz, 1 H), 6,01 (d, *J* = 9,97 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,52 - 3,66 (m, 2 H), 3,39 - 3,52 (m, 2 H), 3,07 (s, 6 H), 2,74 (s, 2 H), 1,58 - 1,73 (m, 2 H), 1,41 - 1,58 (m, 2 H).

Paso 2. 1-ter-butil-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo



Se disolvió 10-((dimetilamino)metilen)-9-oxo-3-azaespiro[5,5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo (59,2 g, 167 mmoles) en etanol (835 ml). Se añadió a la solución ácido acético (20 ml, 345 mmoles) y clorhidrato de ter-butilhidrazina (29,1 g, 234 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a un aceite de color anaranjado. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (20-40% de acetato de etilo/heptanos) proporcionó el compuesto del título (50 g, 79%) como un sólido de color amarillo pálido. +ESI (M+H) 380,5; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,26 a 7,40 (m, 5 H), 7,17 (s, 1 H), 6,66 (d, *J* = 9,95 Hz, 1 H), 5,77 (d, *J* = 10,15 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,38 a 3,64 (m, 4 H), 2,58 (s, 2 H), 1,60 (s, 12 H), 1,50 (br. s., 1 H).

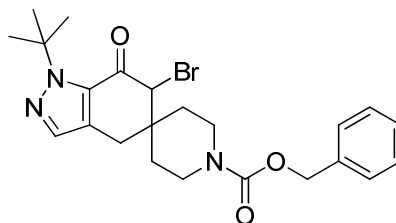
Paso 3. 6-bromo-1-ter-butil-7-hidroxi-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo



Se disolvió 1-ter-butil-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (50 g, 132 mmoles) en tetrahidrofurano (1 L). Se añadió a la reacción N-

bromosuccinimida (24,6 g, 138 mmoles) y agua (250 ml). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó 2 veces con agua y una vez con cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en éter dietílico para dar el compuesto del título (60,7 g, 97%) como un sólido de color crema. +ESI (M+H) 476,5; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,28 - 7,36 (m, 5 H), 7,27 (s, 1 H), 5,23 (t, J = 4,68 Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,24 (d, J = 4,49 Hz, 1 H), 3,87 (br. s., 2 H), 3,12 (br. s., 2 H), 2,79 (d, J = 16,00 Hz, 2 H), 2,59 (d, J = 15,80 Hz, 2 H), 1,95 (br. s., 1 H), 1,66 (s, 11 H), 1,58 (br. s., 1 H).

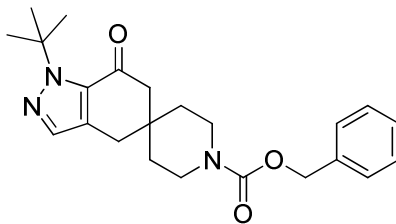
Paso 4. 6-bromo-1-ter-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo



Se disolvió 6-bromo-1-ter-butil-7-hidroxi-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (57,9 g, 122 mmoles) en acetona (1 L) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió a la solución Reactivo de Jones (122 ml) (Fillion, E. *Tetrahedron Letters* 2004, 46, 1091-1094). Se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta que cesó el desprendimiento de gas y el pH llegó a 7. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de Celite®, lavando con acetato de etilo. Las capas de filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, una vez con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se cristalizó en acetato de etilo/heptanos para dar el compuesto del título (50,4 g, 87%). +ESI (M+H) 474,5; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,32 (d, J = 9,38 Hz, 6 H), 5,11 (s, 2 H), 4,24 (s, 1 H), 3,58 - 3,84 (m, 2 H), 3,16 - 3,41 (m, 2 H), 2,67 - 2,91 (m, 2 H), 1,80 (br. s., 1 H), 1,61 - 1,76 (m, 11 H), 1,52 - 1,61 (m, 1 H).

Paso 5. 1-ter-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato

de bencilo

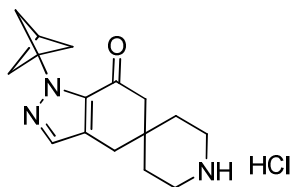


A una solución de 6-bromo-1-ter-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (50,4 g, 106 mmoles) en tetrahidrofurano (600 ml), se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (600 ml) y polvo de zinc (20,8 g, 319 mmoles). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de Celite®. Las fases del filtrado fueron separadas y la fase orgánica se lavó con agua y cloruro de sodio acuoso saturado. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar una espuma. La espuma se trituró una vez con acetato de etilo/heptanos y una vez con éter dietílico para dar el compuesto del título (40,4 g, 96%) como un sólido de color blanco. +ESI (M+H) 396,5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,24 - 7,38 (m, 6 H), 5,11 (s, 2 H), 3,36 - 3,61 (m, 4 H), 2,74 (s, 2 H), 2,54 (s, 2 H), 1,64 (s, 9 H), 1,51 (br. s., 4 H).

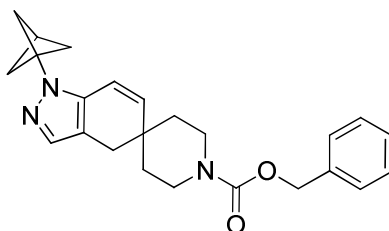
Paso 6. 1-ter-butil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona

Se añadió una solución de 1-ter-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (46,6 g, 118 mmoles) en etanol (730 ml) a paladio 10% sobre carbono (9,4 g). A esta mezcla se añadió 1-metil-1,4-ciclohexadieno (90 ml, 769 mmoles). La reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró al vacío para dar un sólido de color gris. El sólido se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y a esta solución se añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (35 ml). El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (34 g, 97%) como un sólido de color blanco. +ESI (M+H) 262,5; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 7,34 (s, 1 H) 3,12 - 3,25 (m, 4 H) 2,90 (s, 2 H) 2,66 (s, 2 H) 1,67 - 1,85 (m, 4 H) 1,62 (s, 9 H).

Producto intermedio 5: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:



Paso 1: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo

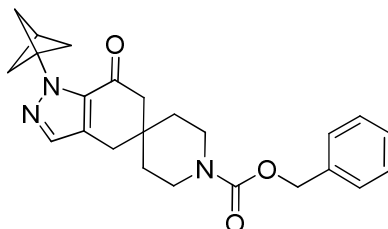


A una solución de 9-oxo-3-azaespiro[5,5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo (543 mg, 1,81 mmoles) en tolueno (15 ml) se añadió tris(dimetilamino)metano (0,47 ml, 2,7 mmoles). La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y se lavó con agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El aceite de color amarillo resultante se recolectó en tolueno (15 ml) y se añadió clorhidrato de biciclo[1.1.1]pentan-1-ilhidrazina (310 mg, 1,81 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y ácido cítrico 1 M acuoso (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna rápida dio dos productos regioisoméricos.

1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (365 mg, 52%): +APCI (M+H) 390,5; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,33 - 7,36 (m, 5 H), 7,22 (s, 1 H), 6,51 (d, $J = 10,1$ Hz, 1 H), 5,81 (d, $J = 9,9$ Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,42 - 3,59 (m, 4 H), 2,59 (s, 3 H), 2,35 (s, 6 H), 1,43 - 1,68 (m, 4 H).

2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-2,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (85 mg, 12%): +APCI (M+H) 390,5; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,33 - 7,36 (m, 5 H), 7,08 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 6,56 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 5,91 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,40 - 3,62 (m, 4 H), 2,57 (s, 3 H), 2,26 (s, 6 H), 1,41 - 1,68 (m, 4 H).

Paso 2: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo

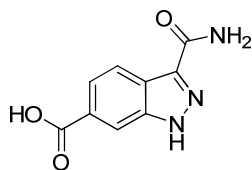


A una solución de 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (340 mg, 0,87 mmoles) en 3:1 tetrahidrofurano: agua (10 ml) se añadió N-bromosuccinimida (155 mg, 0,87 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con hidróxido de sodio 0,5 N acuoso (25 ml) y tiosulfato de sodio acuoso saturado (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El aceite resultante se recolectó en diclorometano (5 ml) y se trató con tamices moleculares activados de 4A (500 mg) y per-rutenato de tetrapropilamonio (16 mg, 0,04 mmoles). La suspensión se trató con N-metilmorfolina-N-óxido (243 mg, 1,75 mmoles) en acetonitrilo (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (7-60% de acetato de etilo/heptanos) para dar un aceite claro. El aceite se recolectó en tetrahidrofurano (5 ml) y se trató con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y polvo de zinc (171 mg, 2,62 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna rápida (7-60% de acetato de etilo/heptanos) dio el compuesto del título (148 mg, 42%) como un sólido de color blanco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,34 (m, 6 H), 5,13 (s, 2 H), 3,51 (m, 4 H), 2,75 (s, 2 H), 2,59 (s, 1 H), 2,54 (s, 2 H), 2,41 (s, 6 H), 1,56 (m, 4 H).

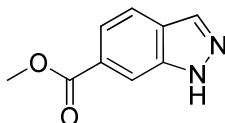
Paso 3: 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona

El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Paso 6 del Producto intermedio 4.

Producto intermedio 6: Ácido 3-carbamoil-1H-indazol-6-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:

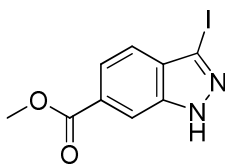


Paso 1. 1H indazol-6-carboxilato de metilo



A una solución de ácido 1H-indazol-6-carboxílico (3,00 g, 18,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (46 ml) se añadió carbonato de sodio (2,06 g, 19,4 mmoles), seguido por yodometano (2,75 g, 1,21 ml, 19,4 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en bicarbonato de sodio a media saturación y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color marrón. Este residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (12-100% de acetato de etilo/heptanos) para dar 1H indazol-6-carboxilato de metilo como un sólido de color amarillo (2,95 g, 90%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 10,40 (br. s., 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H).

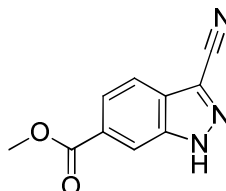
Paso 2. 3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo



A una solución de 1H indazol-6-carboxilato de metilo (865 mg, 4,91 mmoles) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se añadió hidróxido de potasio (840 mg, 3,05 mmoles) seguido por yodo (1,54 g, 5,9 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió bisulfato de sodio (30 ml de 5% en agua) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (5-65% de acetato de etilo/heptanos) para dar 3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo como un

sólido incoloro (1,16 g, 78%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , δ): 13,84 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H).

Paso 3. 3-ciano-1H-indazol-6-carboxilato de metilo



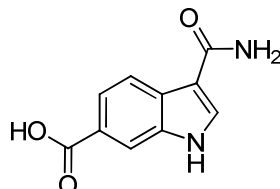
Una mezcla de 3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (3,0 g, 9,9 mmoles), polvo de zinc (400 mg, 6,11 mmoles), cianuro de zinc (2,0 g, 17,0 mmoles), complejo de [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) con diclorometano (1,15 g, 1,41 mmoles), y yoduro de cobre (I) (1,90 g, 9,97 mmoles) en dimetilacetamida (55 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 120 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (250 ml), y se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo (100 ml). Al filtrado se añadió ~ 400 ml de una solución de cloruro de amonio acuoso saturado e hidróxido de amonio concentrado (preparado mediante la adición de hidróxido de amonio a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio hasta pH = 8). La mezcla se agitó durante 1 hora. Las capas se separaron a continuación. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Al residuo se añadió metanol (40 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se filtró y el sólido se secó bajo vacío para dar 3-ciano-1H-indazol-6-carboxilato de metilo como un sólido de color canela (1,47 g, 73%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , δ): 13,40 (br. s., 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,94 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H).

Paso 4. Ácido 3-carbamoil-1H-indazol-6-carboxílico

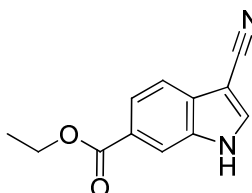
A una solución de 3-ciano-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (254 mg, 1,26 mmoles) en metanol (12 ml) a 0 °C se añadió una solución fría de urea peróxido de hidrógeno (1,22 g, 12,6 mmoles) en hidróxido de sodio (12,6 ml 1M en agua, 12,6 mmoles). La solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el metanol. El pH del residuo resultante se ajustó a ~ 4 con ácido clorhídrico 1N. Se formó un precipitado. La mezcla se filtró y el sólido se secó para dar ácido 3-carbamoil-1H-indazol-6-carboxílico como un sólido de color marrón (82 mg, 32%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , δ): 13,84 (s, 1 H), 13,04 (br. s., 1 H), 8,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 8,13 - 8,16 (m, 1 H), 7,77 (br. s., 1 H),

7,74 (dd, $J = 8,6, 1,4$ Hz, 1 H), 7,38 (br. s., 1 H).

Producto intermedio 7: ácido 3-carbamoil-1H-indol-6-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:



Paso 1. Éster etílico del ácido 3-ciano-1H-indol-6-carboxílico



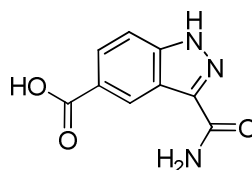
A una solución de 6-bromo-1H-indol-3-carbonitrilo (328 mg, 1,48 mmoles) en etanol (5 ml) en un frasco de Parr de 500 ml se añadió acetato de sodio (370 mg, 4,47 mmoles) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (242 mg, 0,297 mmoles). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y se evacuó tres veces y luego se llenó con 206,84 kPa (30 psi) de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C, aumentando la presión dentro del recipiente a 310,26 kPa (45 psi). La reacción se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite, lavando con etanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se diluyó con diclorometano. Los sólidos restantes se separaron por filtración y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (20-80% de acetato de etilo/heptanos) para dar ácido 3-ciano-1H-indol-6-carboxílico (142 mg, 45%). -APCI (M-H) 213,4; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 12,50 (br. s., 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,82 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,32 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 1,33 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H).

Paso 2. Ácido 3-carbamoil-1H-indol-6-carboxílico

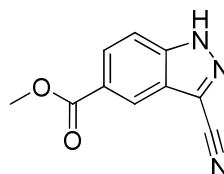
Se añadió una suspensión de ácido 3-ciano-1H-indol-6-carboxílico (100 mg, 1,4 mmoles) en metanol (1,12 ml) a una solución de urea peróxido de hidrógeno (453 mg,

4,67 mmoles) en sodio hidróxido 2,5 M (1,12 ml, 2,80 mmoles) a 0 °C. La suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua y la solución se acidificó con ácido clorhídrico 3N acuoso a pH = 2. Se formó un precipitado. La mezcla de reacción se agitó durante 1 minuto a temperatura ambiente y se filtró a continuación para dar un sólido de color anaranjado. Se añadió más urea peróxido de hidrógeno (453 mg) en hidróxido de sodio 2,5 M y metanol y la mezcla se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró, se diluyó con agua, se acidificó a pH = 3 y se filtró. El sólido se lavó con agua y heptanos y se secó en un horno de vacío para dar ácido 3-carbamoil-1H-indol-6-carboxílico como un sólido (66,5 mg, 70%). -ESI (M-1) 203,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12,45 (br. s., 1 H), 11,78 (br. s., 1 H), 8,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 7,73 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,51 (br. s., 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,89 (br. s., 1 H).

Producto intermedio 8: Ácido 3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:



Paso 1. 3-ciano-1H-indazol-5-carboxilato de metilo



Se combinaron 3-yodo-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (30,7 g, 102 mmoles), cianuro de zinc (20,3 g, 173 mmoles), polvo de zinc (4,05 g, 61,9 mmoles), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) con diclorometano (12 g, 15 mmoles), y yoduro de cobre (I) (19,7 g, 103 mmoles) en un balón de 1 litro. Se añadió N,N-dimetilacetamida (500 ml) y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. La reacción se calentó a 120 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (1 L), y se dejó agitar durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite,

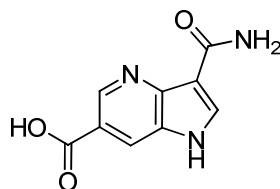
lavando con 500 ml de acetato de etilo. El filtrado se añadió a una solución de cloruro de amonio saturado e hidróxido de amonio concentrado (2 L) (preparado por adición de hidróxido de amonio a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio hasta pH = 8) y la solución bifásica se agitó vigorosamente durante 1 hora. La emulsión resultante se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo (1,1 L), filtrando cada vez la emulsión resultante a través de Celite. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 900 ml) y salmuera (900 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se añadió metanol (100 ml) al producto en bruto y la mezcla se agitó durante 20 minutos. El precipitado resultante se separó por filtración y se lavó con metanol (10 ml). El filtrado se concentró para dar el compuesto del título (13,2 g, 65%) como un sólido. -ESI (M-H) 200,0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,43 - 8,45 (m, 1 H), 8,05 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 8,9, 0,9 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H).

Paso 2. Ácido 3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxílico

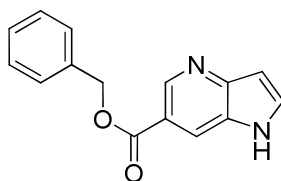
Se enfrió una suspensión de 3-ciano-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (50,0 g, 249 mmoles) en metanol (1 L) a 10 °C. Se añadió una solución de urea peróxido de hidrógeno (241 g, 2,49 moles) en hidróxido de sodio (1 L de 2,5 N) y agua (100 ml) gota a gota, manteniendo una temperatura interna por debajo de 25 °C. Cuando se completó la adición, se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se observó una pequeña cantidad de material inicial sin reaccionar por HPLC. La reacción se enfrió a 15 °C y se añadió urea peróxido de hidrógeno adicional (50 g) en porciones. Se observó burbujeo vigoroso. La reacción se dejó en agitación durante otras 2 horas. La reacción en bruto se filtró para eliminar el sólido presente y el filtrado se concentró para eliminar el metanol. La solución restante se enfrió en un baño de hielo y se añadió ácido clorhídrico 6 N (420 ml) gota a gota para ajustar el pH a 4. La solución se agitó durante 20 minutos y el sólido de color canela resultante se recolectó por filtración y se secó para dar 57,2 g de producto en bruto. Se añadió acetonitrilo (700 ml) y diclorometano (700 ml) al producto en bruto y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con 1:1 acetonitrilo: diclorometano (400 ml) y se secó para dar el compuesto del título (39,5 g, 77%) como un sólido de color canela. +ESI (M+H) 206,1; ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 13,81 (s, 1 H), 12,85 (br. s., 1 H), 8,82 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,93 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,79 - 7,85 (m, 1 H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz,

1 H), 7,44 (s, 1 H).

Producto intermedio 9: Ácido 3-carbamoyl-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:

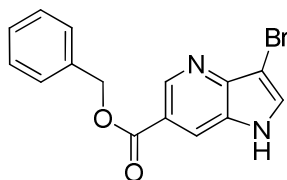


Paso 1. 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxilato de bencilo



A una solución de ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxílico (1,37 g, 8,45 mmoles) en N,N-dimetilformamida (55 ml) se añadió carbonato de cesio (2,79 g, 8,56 mmoles) y bromuro de bencilo (1,05 ml, 8,64 mmoles). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadieron más carbonato de cesio (500 mg, 1,54 mmoles) y bromuro de bencilo (0,186 ml, 1,53 mmoles), y la reacción se agitó durante otras 4 horas. La reacción se desactivó luego con agua y se diluyó con acetato de etilo. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna rápida (0-100% de acetato de etilo/heptanos) dio el compuesto del título (1,42 g, 67%). +ESI (M+H) 253,3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 11,68 (br. s., 1 H), 8,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,33 (dd, *J* = 2,0, 1,0 Hz, 1 H), 7,93 (t, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,41 (m, 3 H), 6,68 (ddd, *J* = 3,1, 2,0, 1,0 Hz, 1 H), 5,40 (s, 2 H).

Paso 2. 3-bromo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxilato de bencilo

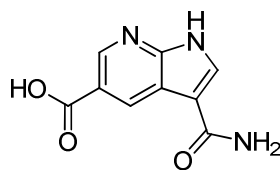


A una solución a 0 °C de 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxilato de bencilo (830 mg, 3,29 mmoles) en N,N-dimetilformamida (19 ml) se añadió N-bromosuccinimida (609 mg, 3,42 mmoles). La reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante un fin de semana. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con tiosulfato de sodio acuoso saturado, bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (1,08 g, cuantitativo). +ESI (M+1+H) 333,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12,06 (br. s., 1 H), 8,99 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,14 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 7,52 (m, 2 H), 7,41 (m, 3 H), 5,41 (s, 2 H).

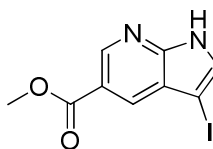
Paso 3. Ácido 3-carbamoil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxílico

El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en los Pasos 3 - 4 para el Producto intermedio 6, usando 3-bromo-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxilato de bencilo. +ESI (M+H) 206,2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12,76 (br. s., 1 H), 8,92 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,54 - 8,64 (m, 2 H), 8,17 (br. s., 1 H), 7,51 (br. s., 1 H).

Producto intermedio 10: Ácido 3-carbamoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:



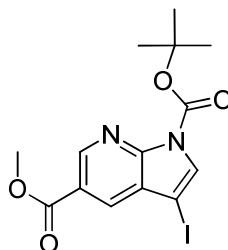
Paso 1. 3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo



A una solución de 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (2,97 g, 14,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió carbonato de potasio (5,79 g, 41,9 mmoles). Se añadió a continuación yodo (3,90 g, 15,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) gota a gota y la reacción se dejó agitar a temperatura

ambiente durante 2 horas. Se añadió a continuación agua (150 ml) a la mezcla de reacción, resultando en la formación de un precipitado. Se añadió lentamente una solución de bisulfito de sodio (5,79 g, 41,9 mmoles) en agua (50 ml), y la mezcla se dejó en agitación durante 1 hora. El sólido resultante se filtró y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (3,07 g, 73%). +ESI (M+H) 303,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12,53 (br. s., 1 H), 8,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,15 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H).

Paso 2. 5-metil-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1,5-dicarboxilato de 1-ter-butilo

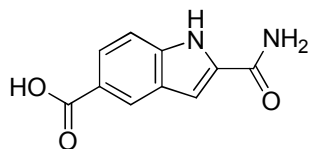


A una mezcla de 3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de metilo (700 mg, 2,32 mmoles) en diclorometano (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron N,N-diisopropiletilamina (1,21 ml, 6,95 mmoles), dicarbonato de di-ter-butilo (607 mg, 2,78 mmoles), y 4-dimetilaminopiridina (28 mg, 23 mmoles). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró y la purificación por cromatografía en columna rápida (0-50% de acetato de etilo/heptanos) dio el compuesto del título (760 mg, 82%) como un sólido. +APCI (M+H) 403,3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 1,59 (s, 9 H).

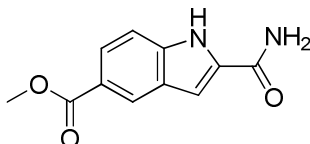
Paso 3. Ácido 3-carbamoil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico

El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en los pasos 3 - 4 para el Producto intermedio 6, usando 5-metil-3-yodo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1,5-dicarboxilato de 1-ter-butilo. -APCI (M-H) 204,4.

Producto intermedio 11: Ácido 2-carbamoil-1H-indol-5-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:



Paso 1. 2-carbamoyl-1H-indol-5-carboxilato de metilo

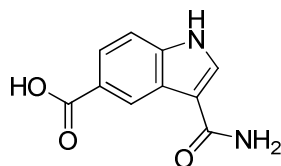


A una solución de ácido 5-(metoxicarbonil)-1H-indol-2-carboxílico (2,50 g, 11,4 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió 1,1-carbonildiimidazol (3,70 g, 22,8 mmoles). La suspensión de color amarillo se agitó durante 2 horas. Se añadió a continuación hidróxido de amonio concentrado (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se filtró la suspensión de color verde pálido, se lavó con agua y 5 ml de metanol, y se secó al aire para dar 2-carbamoyl-1H-indol-5-carboxilato de metilo (2,04 g, 82%) como un sólido incoloro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 11,93 (br. s., 1 H), 8,32 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 8,06 (br. s., 1 H), 7,79 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,45 (br. s., 1 H), 7,27 (s, 1 H), 3,32 (s, 3 H).

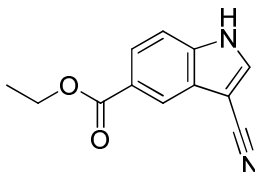
Paso 2. Ácido 2-carbamoyl-1H-indol-5-carboxílico

A una suspensión de 2-carbamoyl-1H-indol-5-carboxilato de metilo (300 mg, 1,38 mmoles) en tetrahidrofurano (4,5 ml) y etilenglicol (4,5 ml) se añadió hidróxido de potasio (3,16 g, 56,4 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. El tetrahidrofurano se separó a presión reducida. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se acidificó a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar ácido 2-carbamoyl-1H-indol-5-carboxílico (230 mg, 82%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 12,53 (br. s., 1 H), 11,88 (br. s., 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,04 (br. s., 1 H), 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,46 (m, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,25 (s, 1 H).

Producto intermedio 12: Ácido 3-carbamoyl-1H-indol-5-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:



Paso 1. 3-ciano-1H-indol-5-carboxilato de etilo



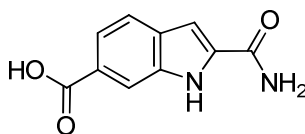
A una solución de 5-bromo-1H-indol-3-carbonitrilo (2,61 g, 11,8 mmoles) en etanol (50 ml) en una frasco de Parr de 500 ml se añadió acetato de sodio (2,90 g, 35,6 mmoles) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II) con diclorometano (1,93 g, 2,36 mmoles). La mezcla de reacción fue evacuada y vuelta a llenar con nitrógeno tres veces. El recipiente de reacción fue a continuación presurizado con 172,37 kPa (25 psi) de monóxido de carbono. La reacción se calentó a 70 °C y cuando se alcanzó la temperatura deseada la presión del recipiente se aumentó a 275,79 kPa (40 psi). La reacción se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, lavando con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida y después se diluyó con diclorometano. La mezcla se filtró para eliminar los sólidos insolubles. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna rápida (20-80% de acetato de etilo/heptanos). El sólido resultante se trituró con diclorometano y una pequeña cantidad de heptanos para dar 3-ciano-1H-indol-5-carboxilato de etilo (1,05 g, 41%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12,54 (br. s., 1 H), 8,41 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 8,6, 0,6 Hz, 1 H), 4,34 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H).

Paso 2. Ácido 3-carbamoil-1H-indol-5-carboxílico

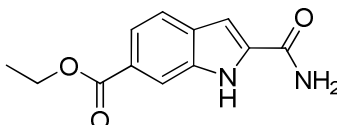
Se añadió una solución de 3-ciano-1H-indol-5-carboxilato de etilo (1,05 g, 4,89 mmoles) en metanol (12 ml) a una solución a 0 °C de urea peróxido de hidrógeno (4,74 g, 48,9 mmoles) e hidróxido de sodio (11,7 ml de una solución 2,5 M en agua, 29,3 mmoles). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadieron 2 ml más de una solución 2,5 M de hidróxido de sodio y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 4 horas. La mezcla se concentró y se

acidificó a pH 2 utilizando ácido clorhídrico 6 M. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó bajo vacío a 60 °C para dar el compuesto del título (915 mg, 92%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12,46 (br. s., 1 H), 11,84 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,12 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 7,75 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,50 - 7,63 (m, 1 H), 7,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,88 (br. s., 1 H).

Producto intermedio 13: Ácido 2-carbamoil-1H-indol-6-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:



Paso 1. 2-carbamoil-1H-indol-6-carboxilato de etilo

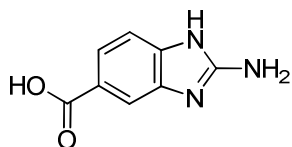


El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Paso 1 para el Producto intermedio 12, utilizando 6-bromo-1H-indol-2-carboxamida. +ESI (M+H) 233,2; ¹H NMR (DMSO-d₆, δ): 11,92 (s, 1 H), 8,07 (s, 2 H), 7,65 - 7,71 (m, 1 H), 7,57 - 7,63 (m, 1 H), 7,49 (br. s., 1 H), 7,17 (dd, *J* = 2,1, 1,0 Hz, 1 H), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H).

Paso 2. Ácido 2-carbamoil-1H-indol-6-carboxílico

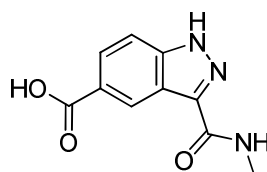
A una solución de 2-carbamoil-1H-indol-6-carboxilato de etilo (3,3 g, 14 mmoles) en metanol (50 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso 1N (71 ml, 71 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. A continuación la reacción se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico 6 N acuoso. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (2,97 g, 100%). -APCI (M-H) 203,4.

Producto intermedio 14: Ácido 2-amino-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:

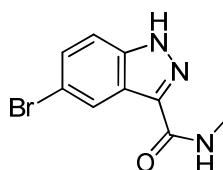


Se añadió una solución de bromuro de cianógeno (5,0 ml, 5 M en acetonitrilo, 25 mmoles) a una mezcla de 3,4-diaminobenzoato de metilo (3,0 g, 18 mmoles) en agua (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron amoníaco acuoso (20 ml) y acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción y se separaron las capas. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se añadió ácido clorhídrico 2N acuoso (18 ml, 36,0 mmoles) al residuo en bruto y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se concentró para dar el compuesto del título (2,90 g, 97%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 8,75 (s, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 7,77 (dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H).

Producto intermedio 15: Ácido 3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-5-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:



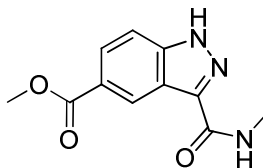
Paso 1. 5-bromo-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida



A una solución de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (1,2 g, 5,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió metil amina (5 ml, 2 M en tetrahidrofurano, 10 mmoles), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida (1,4 g, 7,5 mmoles), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,2 g, 7,5 mmoles), y N-metilmorfolina (1,0 g, 10 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y la purificación por cromatografía en columna rápida dio el compuesto del título (0,71 g, 56%) como un sólido incoloro. ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6 , δ): 13,8 (br. s., 1 H), 8,41 (m, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,51 - 7,54 (m, 1 H), 2,80 (d, $J = 4,8$ Hz, 3 H).

Paso 2. 3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo

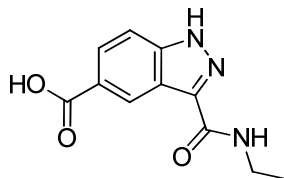


A una solución de 5-bromo-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida (710 mg, 2,8 mmoles) en metanol anhidro (20 ml) se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno- dicloruro de paladio (II) con diclorometano (400 mg, 0,56 mmoles) y N-metilmorfolina (565 mg, 5,60 mmoles). El recipiente de reacción fue evacuado y llenado de nuevo con nitrógeno tres veces. El recipiente se llenó a continuación con 206,84 kPa (30 psi) de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C, aumentando la presión dentro del recipiente a 310,26 kPa (45 psi). La reacción se agitó a 70 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, lavando con metanol. El filtrado se concentró y la purificación por cromatografía en columna rápida dio el compuesto del título (410 mg, 61%) como un sólido de color marrón. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 13,9 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,49 (d, $J = 4,8$, 1 H), 7,95 - 7,98 (m, 1 H), 7,68 - 7,70 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,82 (d, $J = 4,8$ Hz, 3 H).

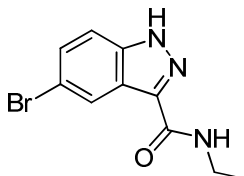
Paso 3. Ácido 3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-5-carboxílico

A una solución de 3-(metilcarbamoil)-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (400 mg, 1,7 mmoles) en metanol (10 ml) y agua (10 ml), se añadió hidróxido de litio monohidratado (0,36 g, 8,5 mmoles). La reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante una noche. El metanol se eliminó a presión reducida y el residuo restante se acidificó a pH = 4 con ácido clorhídrico 1 N acuoso. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (350 mg, 94%) como un sólido de color amarillo. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ): 13,99 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,47 - 8,48 (m, 1 H), 7,94 - 7,96 (m, 1 H), 7,65 - 7,68 (m, 1 H), 2,82 (d, $J = 4,4$ Hz, 3 H).

Producto intermedio 16: Ácido 3-(etilcarbamoil)-1H-indazol-5-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:

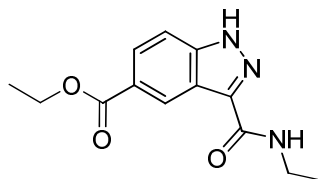


Paso 1. 5-bromo-N-etil-1H-indazol-3-carboxamida



A una solución de ácido 5-bromo-1H-indazol-3-carboxílico (1,2 g, 5,0 mmoles) en diclorometano (20 ml) se añadió cloruro de oxalilo (1,26 g, 10 mmoles) y 1 gota de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (20 ml). Se añadió etilamina (1,1 g, 25 mmoles) gota a gota. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,27 g). +ESI (M+H+1) 270,9.

Paso 2. 3-(etilcarbamoyl)-1H-indazol-5-carboxilato de etilo



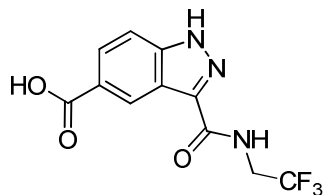
A una solución de 5-bromo-N-etil-1H-indazol-3-carboxamida (1,1 g, 4,1 mmoles) en etanol (50 ml), se añadió trietilamina (1,24 g, 12,3 mmoles) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II) con diclorometano (300 mg, 0,41 mmoles). El recipiente de reacción fue evacuado y llenado de nuevo con nitrógeno tres veces. El recipiente se llenó con 344,74 kPa (50 psi) de monóxido de carbono, se calentó a 80 °C, y se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró a un residuo de color marrón. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

concentraron para dar el compuesto del título (0,88 g, 82%) como un sólido de color marrón. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 13,87 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,54 - 8,57 (m, 1 H), 7,96 - 7,98 (m, 1 H), 7,68 - 7,70 (m, 1 H), 4,32 - 4,37 (m, 2 H), 3,33 - 3,37 (m, 2 H), 1,35 (t, 3 H), 1,22 (t, 3 H).

Paso 3. Ácido 3-(etilcarbamoil)-1H-indazol-5-carboxílico

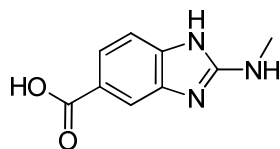
El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Paso 3 del Producto intermedio 15. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 13,83 (s, 1 H), 12,91 (br. s., 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,51 - 8,54 (m, 1 H), 7,95 - 7,97 (m, 1 H), 7,65 - 7,68 (m, 1 H), 3,30 - 3,36 (m, 2 H), 1,12 - 1,16 (t, 3 H).

Producto intermedio 17: Ácido 3-(2,2,2-trifluoroetilcarbamoil)-1H-indazol-5-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:

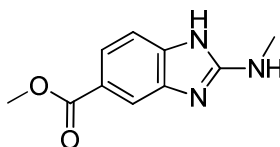


El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito para el Producto intermedio 16, utilizando 2,2,2-trifluoroetilamina en el Paso 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 14,04 (s, 1 H), 13,0 (br. s., 1 H), 9,12 - 9,15 (m, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 7,97 - 7,99 (m, 1 H), 7,69 - 7,72 (m, 1 H), 4,04 - 4,13 (m, 2 H).

Producto intermedio 18: Ácido 2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:



Paso 1. 2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo



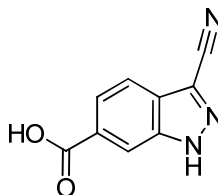
Una mezcla de ácido 3,4-diaminobenzoico (15 g, 0,09 moles) e isotiocianatometano (6,6 g, 0,09 moles) se disolvió en tetrahidrofurano (90 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y después se concentró. El residuo se vertió en agua con hielo. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 4-amino-3-(3-metiltioureido) benzoato de metilo (12,0 g, 56%).

Se añadió etanol (12 g, 0,05 moles) (200 ml) al sólido, seguido por yoduro de metilo (35,5 g, 0,25 moles). La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se alcalinizó con hidróxido de amonio. Los sólidos se recolectaron por filtración y se lavaron con agua. La purificación por cromatografía en columna (9-25% de acetato de etilo/éter de petróleo) dio el compuesto del título (2,9 g, 28%) como un sólido de color amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,37 (s, 1 H), 7,92 - 7,96 (m, 1 H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 2,81 (s, 3 H).

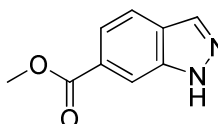
Paso 2. Ácido 2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico

Se añadió ácido clorhídrico 3 N acuoso (14 ml, 42 mmoles) a 2-(metilamino)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (2,9 g, 14 mmoles) y la reacción se agitó a reflujo durante una noche. La reacción se concentró para dar el compuesto del título (2,4 g, 90%) como un sólido de color amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 7,96 - 8,00 (m, 2 H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,10 (s, 3 H).

Producto intermedio 19: Ácido 3-ciano-1H-indazol-6-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:



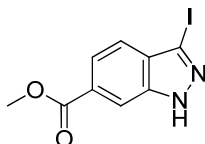
Paso 1: 1H indazol-6-carboxilato de metilo



A una solución de ácido 1H-indazol-6-carboxílico (3,00 g, 18,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (46 ml) se añadió carbonato de sodio (2,06 g, 19,4 mmoles), seguido

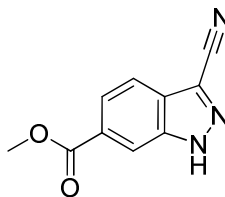
por yodometano (2,75 g, 1,21 ml, 19,4 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en bicarbonato de sodio a media saturación y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color marrón. Este residuo se purificó por cromatografía en columna rápida (12 a 100% de acetato de etilo/heptanos) para dar 1H-indazol-6-carboxilato de metilo como un sólido de color amarillo (2,95 g, 90%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 10,40 (br. s., 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H).

Paso 2: 3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo



A una solución de 1H-indazol-6-carboxilato de metilo (865 mg, 4,91 mmoles) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se añadió hidróxido de potasio (840 mg, 3,05 mmoles) seguido por yodo (1,54 g, 5,9 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió bisulfato de sodio (30 ml de 5% en agua) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (5-65% de acetato de etilo/heptanos) para dar 3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo como un sólido incoloro (1,16 g, 78%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 13,84 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H).

Paso 3: 3-ciano-1H-indazol-6-carboxilato de metilo



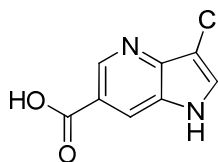
Una mezcla de 3-yodo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (3,0 g, 9,9 mmoles), polvo de zinc (400 mg, 6,11 mmoles), cianuro de zinc (2,0 g, 17,0 mmoles), complejo

de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II) con diclorometano (1,15 g, 1,41 mmoles), y yoduro de cobre (I) (1,90 g, 9,97 mmoles) en dimetilacetamida (55 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 120 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (250 ml), y se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo (100 ml). Al filtrado se añadió ~ 400 ml de una solución de cloruro de amonio acuoso saturado e hidróxido de amonio concentrado (preparado mediante la adición de hidróxido de amonio a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio hasta pH = 8). La mezcla se agitó durante 1 hora. Las capas se separaron a continuación. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. Al residuo se añadió metanol (40 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se filtró y el sólido se secó bajo vacío para dar 3-ciano-1H-indazol-6-carboxilato de metilo como un sólido de color canela (1,47 g, 73%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 13,40 (br. s., 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H).

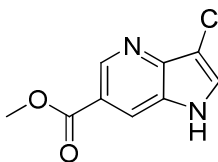
Paso 4: Ácido 3-ciano-1H-indazol-6-carboxílico

A una solución de 3-ciano-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (1,47 g, 7,31 mmoles) en metanol (36 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió hidróxido de litio 2 N acuoso (16 ml, 32 mmoles). La reacción se calentó a 50 °C durante 72 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a 4 con ácido clorhídrico 1 N acuoso. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 37%) como un sólido de color canela. +ESI (M+H) 188,2.

Producto intermedio 20: Ácido 3-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:



Paso 1: 3-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxilato de metilo

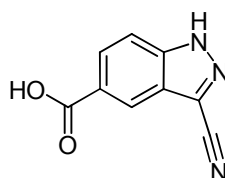


A una solución a 0 °C, de 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxilato de metilo (1,00 g, 5,68 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió N-clorosuccinimida (895 mg, 5,96 mmoles). La reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con agua (125 ml) y se agitó durante 20 minutos. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (1,11 g, 93%) como un polvo de color anaranjado. +ESI (M+H) 211,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 11,99 (br. s., 1 H), 8,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,08 (d, *J* = 3,1 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H).

Paso 2: Ácido 3-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxílico

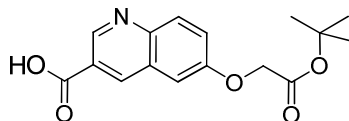
Se suspendió 3-cloro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carboxilato de metilo (1,10 g, 5,22 mmoles) en 1,4-dioxano (25 ml) y se añadió ácido clorhídrico 6 N acuoso (8,7 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró luego para dar el compuesto del título (1,2 g, 100%). +ESI (M+H) 197,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12,50 (br. s., 1 H), 8,92 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,46 (br. s., 1 H), 8,19 (br. s., 1 H).

Producto intermedio 21: Ácido 3-ciano-1H-indazol-5-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:

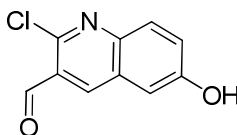


Se disolvió 3-ciano-1H-indazol-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2,5 mmoles) en metanol (12 ml) e hidróxido de litio 2 N acuoso (3,7 ml, 7 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el metanol y el residuo se acidificó a pH = 4 con ácido clorhídrico 1 N acuoso. El precipitado amarillo resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título (445 mg, 96%). -ESI (M-H) 186,4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 13,17 (br. s., 1H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, 1H).

Producto intermedio 22: Ácido 6-(2-ter-butoxi-2-oxoetoxi)quinolin-3-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:

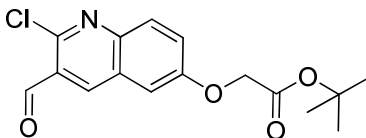


Paso 1: 2-cloro-6-hidroxiquinolin-3-carbaldehído



A una mezcla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 2-cloro-6-metoxiquinolin-3-carbaldehído (4,64 g, 20,9 mmoles) en diclorometano (130 ml) se añadió tribromuro de boro (4,0 ml, 42 mmoles). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se neutralizó mediante la adición cuidadosa de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con 2-metil tetrahidrofurano (3 x). Los extractos orgánicos combinados se filtraron y el filtrado se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 x) y una vez con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió parcialmente en 2-metil tetrahidrofurano y se filtró. El filtrado se concentró a un sólido y disolvió otra vez parcialmente en 2-metil tetrahidrofurano, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna rápida (10-100% de acetato de etilo/heptanos) dio el compuesto del título (2,65 g, 61%) como un sólido de color amarillo pálido. +ESI (M+H) 208,1; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 10,54 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,98 (d, $J = 9,17\text{ Hz}$, 1 H), 7,47 (dd, $J = 9,17, 2,73\text{ Hz}$, 1 H), 7,25 (d, $J = 2,93\text{ Hz}$, 1 H), 5,57 (br. s., 1 H).

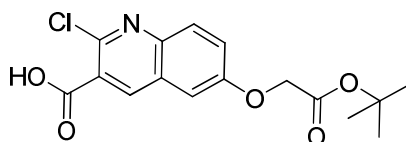
Paso 2: 2-(2-cloro-3-formilquinolin-6-iloxi)acetato de ter-butilo



A una solución de 2-cloro-6-hidroxiquinolin-3-carbaldehído (2,35 g, 11,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió 2-bromoacetato de ter-butilo (2,0 ml, 13,6 mmoles) y carbonato de potasio (3,13 g, 22,6 mmoles). La reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y se dejó en agitación durante 1 hora. El sólido resultante se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (3,62 g, 99%) como un sólido de color blanquecino. +ESI (M+H) 322,1; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 10,54 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 7,99 (d, $J = 9,36$ Hz, 1 H), 7,59 (dd, $J = 9,17, 2,93$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 2,73$ Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Paso 3: Ácido 6-(2-ter-butoxi-2-oxoetoxi)-2-cloroquinolin-3-carboxílico



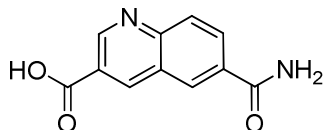
A una suspensión de 2-(2-cloro-3-formilquinolin-6-iloxi) acetato de ter-butilo (3,6 g, 11 mmoles) en ter-butanol (150 ml) se añadió 2-metil-2-butenol (14,9 ml, 133 mmoles) y una solución de clorito de sodio (8,27 g, 73,1 mmoles) y dihidrogenofosfato de sodio (8,10 g, 58,7 mmoles) en agua (50 ml). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. El ter-butanol se separó al vacío. La mezcla se diluyó con agua (60 ml) y se acidificó a pH = 4 con ácido clorhídrico 1 N acuoso. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (3,7 g, 100%) como un sólido de color blanco. +ESI (M+H) 338,1; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,69 (s, 1 H), 7,89 (d, $J = 9,19$ Hz, 1 H), 7,56 (dd, $J = 9,19, 2,74$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J = 2,93$ Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

Paso 4: Ácido 6-(2-ter-butoxi-2-oxoetoxi)quinolin-3-carboxílico

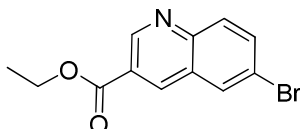
Se añadieron metanol (100 ml) y trietilamina (4,5 ml, 33 mmoles) a ácido 6-(2-ter-butoxi-2-oxoetoxi)-2-cloroquinolin-3-carboxílico (1,27 g, 3,76 mmoles). Se añadió paladio 10% sobre carbono (350 mg) y la reacción se presurizó a 117,21 kPa (17 psi) de hidrógeno. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a un sólido de color amarillo. El sólido se diluyó con agua y la mezcla se acidificó a pH = 4 con ácido clorhídrico 1 N acuoso. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (960 mg, 84%) como un sólido de color amarillo pálido. +ESI (M+H) 304,2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 9,19 (d, $J = 2,15$ Hz, 1 H), 8,87 (d, $J = 2,15$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J = 9,36$ Hz, 1 H), 7,59 (dd, $J = 9,27, 2,83$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 2,73$ Hz, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 1,49 (s,

9 H).

Producto intermedio 23: Ácido 6-carbamoilquinolin-3-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:



Paso 1: 6-bromoquinolin-3-carboxilato de etilo

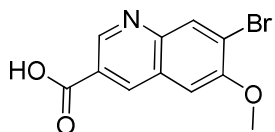


A una solución de 5-bromo-2-nitrobenzaldehído (2 g, 9 mmoles) en etanol (46 ml) se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (7,95 g, 35,2 mmoles) y éster etílico del ácido 3,3-dietoxipropiónico (4,2 ml, 22 mmoles). La reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La mezcla se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado. La emulsión resultante se filtró a través de Celite, lavando con acetato de etilo. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna rápida (0-50% de acetato de etilo/heptanos) dio el compuesto del título (1,41 g, 60%) como un sólido.

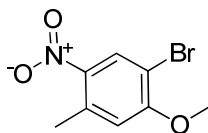
Paso 2: Ácido 6-carbamoilquinolin-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en los Pasos 3 - 4 del Producto intermedio 6, utilizando 6-bromoquinolin-3-carboxilato de etilo. +ESI (M+H) 217,0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 13,58 (br. s., 1 H), 9,34 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,97 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,25 - 8,31 (m, 1 H), 8,20 (br. s., 1 H), 8,09 - 8,14 (m, 1 H), 7,61 (br. s., 1 H).

Producto intermedio 24: Ácido 7-bromo-6-metoxiquinolin-3-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:

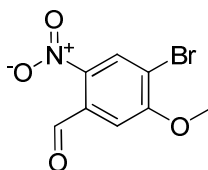


Paso 1: 1-bromo-2-metoxi-4-metil-5-nitrobenceno



A una solución de 4-metoxi-2-metil-1-nitrobenceno (2,0 g, 12 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió N-bromosuccinimida (8,52 g, 47,9 mmoles). La reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con tiosulfato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, tiosulfato de sodio saturado, y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (0-30% de etilo acetato/heptanos) para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, ~ 43% de pureza) como un sólido de color amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,32 (s, 1 H), 6,74 (s, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H).

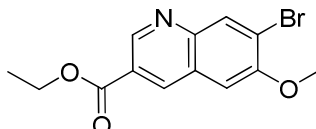
Paso 2: 4-bromo-5-metoxi-2-nitrobenzaldehído



El 1-bromo-2-metoxi-4-metil-5-nitrobenceno en bruto (2,6 g, 11 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 ml) y se añadió N,N-dimetilformamida dimetilacetilal (5 ml, 38 mmoles). La reacción se calentó a 120 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se añadió directamente a una suspensión a 0 °C de peryodato de sodio (12,2 g, 57,2 mmoles) en agua (20 ml) y N,N-dimetilformamida (5 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 6 horas. La mezcla de reacción se filtró, lavando con acetato de etilo, tolueno y agua. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y

salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna rápida (0-50% de acetato de etilo/heptanos) dio el compuesto del título (550 mg, 19%) como un sólido de color amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 10,47 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 4,05 (s, 3 H).

Paso 3: 7-bromo-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo

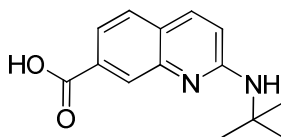


A una suspensión de 4-bromo-5-metoxi-2-nitrobenzaldehído (475 mg, 1,83 mmoles) en etanol (15 ml) se añadió cloruro de estaño (II) dihidrato (1,65 g, 7,31 mmoles) y 3,3-etil dietoxipropionato (1,0 ml, 5,1 mmoles). La reacción se calentó a 90 °C durante 3 horas. Una LCMS mostró que la reacción era incompleta. Se añadieron más cloruro de estaño (II) dihidrato (600 mg, 2,7 mmoles) y 3,3-etil dietoxipropionato (0,35 ml, 1,8 mmoles) y la reacción se dejó calentar durante una noche. Una LCMS mostró que la reacción era incompleta. Se añadieron cloruro de estaño (II) dihidrato (200 mg, 0,89 mmoles) y 3,3-etil dietoxipropionato (0,10 ml, 0,51 mmoles) y la reacción se calentó a 90 °C durante otras 3 horas. La reacción se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se filtró y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna rápida (0-100% de acetato de etilo/heptanos) para dar un sólido de color amarillo (410 mg) que contenía el producto deseado e impurezas. Este material se recolectó en tetrahidrofurano (5 ml) y 3,3-etil dietoxipropionato (0,17 ml, 0,87 mmoles) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (12,0 mg, 0,63 mmoles). La mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna rápida (0-25% de acetato de etilo/heptanos) dio el compuesto del título (256 mg, 45%) como un sólido de color amarillo. +ESI ($\text{M}+\text{H}+1$) 313,3.

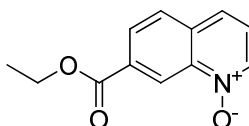
Paso 4: Ácido 7-bromo-6-metoxiquinolin-3-carboxílico

A una solución 7-bromo-6-metoxiquinolin-3-carboxilato de etilo (250 mg, 0,80 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidróxido de litio 1 N acuoso (1,6 ml, 1,6 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se recolectó en agua e hidróxido de litio 1 N acuoso (0,4 ml). La solución se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó a pH = 4 con ácido clorhídrico 1 N acuoso. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (165 mg, 73%) como un sólido de color blanquecino. +ESI (M+H+1) 284,1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 9,19 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 8,89 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 4,04 (s, 3 H).

Producto intermedio 25: Ácido 2-(ter-butilamino)quinolin-7-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:



Paso 1: 7-(etoxicarbonil)quinolina 1-óxido

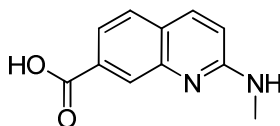


A una solución de quinolina-7-carboxilato de etilo (1,02 g, 5,05 mmoles) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido peracético (2,13 ml, 10,1 mmoles, 32% en peso en ácido acético). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se repartió entre agua y diclorometano. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El sólido se concentró a partir de heptanos y acetato de etilo varias veces, luego se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (1,01 g, 92%) como un sólido de color amarillo. +ESI (M+H) 218,2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 9,40 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 6,05 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J = 8,58, 1,56 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,39 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,58 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,49, 6,15 Hz, 1 H), 4,47 (q, J = 7,02 Hz, 2 H), 1,45 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

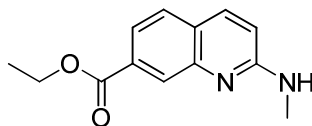
Paso 2: Ácido 2-(ter-butilamino)quinolin-7-carboxílico

A una solución a 0 °C, de 7-(etoxicarbonil)quinolina 1-óxido (500 mg, 2,3 mmoles) y ter-butilamina (1,46 ml, 13,8 mmoles) en trifluorometilbenceno (25 ml) se añadió anhídrido p-toluenosulfónico (1,96 g, 5,76 mmoles) en porciones, manteniendo la temperatura interna de reacción por debajo de 5 °C. La reacción se agitó durante 1 hora. Se añadieron solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 15 minutos. Las fases se separaron a continuación y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna rápida dio 499 mg de un aceite claro que solidificó al reposar. Este material se recolectó en tetrahidrofurano (5 ml) e hidróxido de litio 1 N acuoso (3,6 ml, 3,6 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua y se acidificó a pH = 4 con ácido clorhídrico 1 N acuoso. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título (330 mg, 75%) como un polvo de color amarillo pálido. -ESI (M-H) 243,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12,86 (br. s., 1 H), 8,02 (d, *J* = 1,56 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 9,03 Hz, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 2 H), 6,83 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H), 6,81 (br. s., 1 H), 1,46 (s, 9 H).

Producto intermedio 26: Ácido 2-(metilamino)quinolin-7-carboxílico, mostrado a continuación, se preparó de la manera siguiente:



Paso 1: 2-(metilamino)quinolin-7-carboxilato de etilo



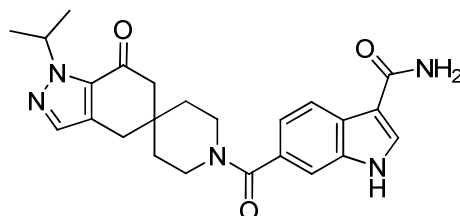
A una solución a -70 °C de 7-(etoxicarbonil)quinolina 1-óxido (1,67 g, 7,70 mmoles) en diclorometano (80 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,43 ml, 8,47 mmoles) gota a gota, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -70 °C durante 5 minutos. A continuación se añadió una solución de metilamina en

tetrahidrofurano (21 ml, 42 mmoles, 2,0 M) gota a gota a -70 °C. La mezcla se agitó durante 5 minutos y después la reacción se inactivó con agua (20 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna rápida dio el compuesto del título (720 mg, 41%) como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,42 (s, 1 H), 7,84 - 7,82 (m, 2 H), 7,63 - 7,61 (m, 1 H), 6,72 - 6,70 (m, 1 H), 4,92 (br. s., 1 H), 4,44 - 4,38 (m, 2 H), 3,12 - 3,11 (m, 3 H), 1,44 - 1,40 (m, 3 H).

Paso 2: Ácido 2-(metilamino)quinolin-7-carboxílico

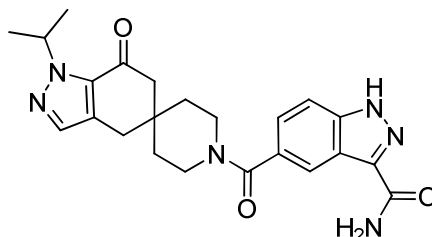
El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Paso 2 del Producto intermedio 13, utilizando 2-(metilamino)quinolin-7-carboxilato de etilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO, δ): 8,08 (s, 1 H), 7,91 a 7,89 (m, 1 H), 7,71 a 7,62 (m, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 6,85 a 6,83 (m, 1 H), 2,91 a 2,90 (m, 3 H).

Ejemplo 1: 6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-3-carboxamida



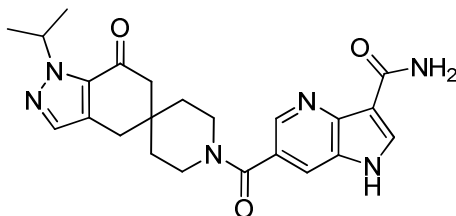
Una mezcla de ácido 3-carbamoyl-1H-indol-6-carboxílico (25 mg, 0,12 mmoles), 1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (38 mg, 0,13 mmoles), hexafluorofosfato de (1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (46 mg, 0,12 mmoles), y diisopropiletilamina (85 L, 0,49 mmoles) en 0,5 ml de dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 0,1 N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa para producir el compuesto del título (14,6 mg, 28%). LCMS analítica: +ESI (M+H) 434,1; tiempo de retención 2,24 minutos (Waters Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, columna de 5 µM; gradiente lineal de 95% de agua/acetonitrilo a 5% de agua/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantener a 5% de agua/acetonitrilo 5,0 minutos; modificador ácido trifluoroacético 0,05%; flujo 2,0 ml/minuto) (Método A).

Ejemplo 2: 5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indazol-3-carboxamida



A una suspensión de 1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (16,8 g, 53,6 mmoles) y ácido 3-carbamoyl-1H-indazol-5-carboxílico (10,0 g, 48,7 mmoles) en N,N-dimetilformamida (120 ml) se añadió trietilamina (40 ml, 290 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se enfrió a 5 °C. Se añadió anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (60 ml, 100 mmoles, solución al 50% en peso en acetato de etilo) gota a gota durante 20 minutos, manteniendo la temperatura interna entre 5 a 10 °C. La reacción se dejó agitar durante una noche, calentando gradualmente a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió lentamente en 700 ml de agua a 5 °C. El precipitado resultante se separó por filtración y se secó. Se añadió al filtrado 10% de metanol/acetato de etilo (1 L) y el precipitado resultante se filtró y se secó. Los sólidos recogidos se combinaron (8,9 g) y se disolvieron en N,N-dimetilformamida (34 ml) a 130 °C. La solución se enfrió a 100 °C y se añadió metanol (65 ml). La solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó para dar el compuesto del título (6,0 g, 28%). +ESI (M+H) 435,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 13,65 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,29 - 7,47 (m, 3 H), 5,24 (m, 1 H), 3,32 - 3,79 (m, 4 H), 2,78 (s, 2 H), 2,59 (s, 2 H), 1,47 (br. s., 4 H), 1,32 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H).

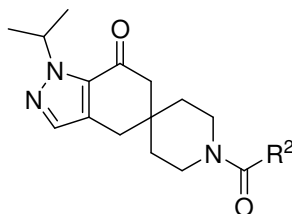
Ejemplo 3: 6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida



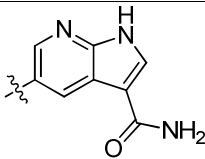
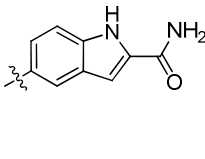
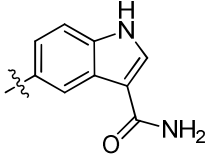
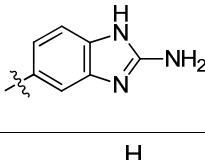
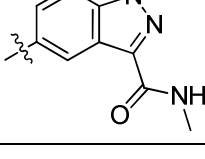
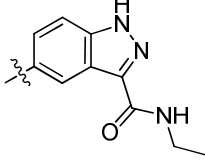
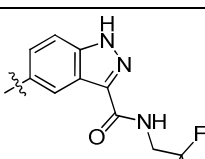
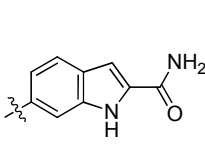
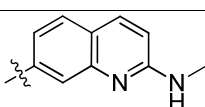
A una solución de 1,(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida (252 mg, 1,31 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (199 mg, 1,30 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido 3-carbamoil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-carboxílico (212 mg, 1,04 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadió a continuación 1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (312 mg, 1,26 mmoles) y trietilamina (0,434 ml, 3,11 mmoles) y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna rápida (0-100% de una solución al 20% de metanol/diclorometano) proporcionó el compuesto del título (254 mg, 57%). +ESI (M+H) 435,5; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,57 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,98 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 5,38 (m, 1 H), 3,63 (m, 4 H), 2,90 (s, 2 H), 2,66 (s, 2 H), 1,66 (m, 4 H), 1,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 6 H).

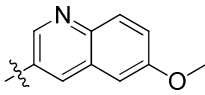
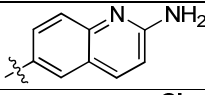
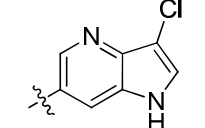
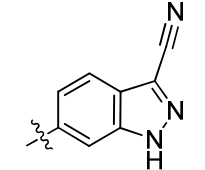
Los compuestos listados en la Tabla 1 a continuación se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 1-3 utilizando los materiales iniciales apropiados que están disponibles comercialmente, preparados utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o preparados por una ruta descrita anteriormente. Los compuestos listados a continuación se aislaron inicialmente como la base libre y pueden convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable para la prueba.

Tabla 1:

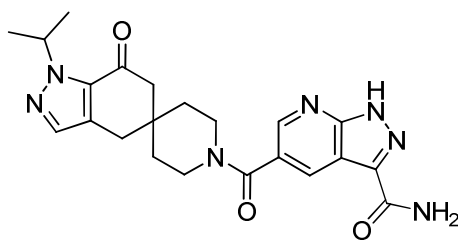


Ejemplo	-R ²	Datos analíticos
4		+ESI (M+H) 435,3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13,64 (s, 1 H), 8,15 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 7,73 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,33 - 7,38 (m, 1 H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 8,3, 0,9 Hz, 1 H), 5,17 - 5,32 (m, 1 H), 3,50 - 3,80 (m, 2 H), 3,22 - 3,38 (m, 2 H), 2,78 (br. s., 2 H), 2,59 (s, 2 H), 1,40 - 1,61 (m, 4 H), 1,32 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 6 H).

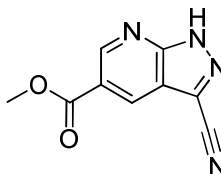
5		+ESI (M+H) 435,1; tiempo de retención 2,1 minutos, (Método A)
6		+ESI (M+H) 434,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11,67 - 11,72 (m, 1 H), 7,98 (br. s., 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,38 (br. s., 1 H), 7,21 (d, <i>J</i> = 0,4 Hz, 1 H), 7,15 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1 H), 5,26 (dt, <i>J</i> = 13,3, 6,6 Hz, 1 H), 3,38 - 3,54 (m, 4 H), 2,80 (s, 2 H), 2,61 (s, 2 H), 1,45-1,54 (m, 4 H), 1,35 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 6 H),
7		+ESI (M+H) 434,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11,68 (br. s., 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 3 H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 6,81 (br. s., 1 H), 5,21 - 5,32 (m, 1 H), 3,42 - 3,71 (m, 4 H), 2,81 (s, 2 H), 2,62 (s, 2 H), 1,44 - 1,56 (m, 4 H), 1,36 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6 H),
8		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, δ): 8,50 (br. s., 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,37 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2 H), 7,26 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 5,37 - 5,44 (m, 1 H), 3,40 - 4,00 (m, 4 H), 2,91 (s, 2 H), 2,66 (s, 2 H), 1,50 - 1,80 (m, 4 H), 1,44 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6 H).
9		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13,65 (s, 1 H), 8,35 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,35 - 7,37 (m, 1 H), 5,15 - 5,30 (m, 1 H), 3,3 - 3,8 (m, 4 H), 2,75 (m, 5 H), 2,56 (s, 2 H), 1,35 - 1,60 (m, 4 H), 1,29 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6 H).
10		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, δ): 8,43 (m, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 5,37 - 5,40 (m, 1 H), 3,65 - 4,00 (m, 2 H), 3,44 - 3,52 (m, 4 H), 2,90 (s, 2 H), 2,66 (s, 2 H), 1,50 - 1,80 (m, 4 H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 6 H), 1,26 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3 H).
11		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, δ): 8,31 (s, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 5,37 - 5,40 (m, 1 H), 4,09 - 4,16 (m, 2 H), 3,65 - 4,00 (m, 2 H), 3,45 - 3,64 (m, 2 H), 2,90 (s, 2 H), 2,66 (s, 2 H), 1,50 - 1,80 (m, 4 H), 1,42 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 6 H).
12		+ESI (M+H) 434,3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11,67 (s, 1 H), 7,98 (br. s., 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 7,40 - 7,44 (m, 2 H), 7,36 - 7,40 (m, 1 H), 7,09 - 7,13 (m, 1 H), 7,01 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 5,19 - 5,29 (m, 1 H), 3,31 - 3,70 (m, 4 H), 2,78 (s, 2 H), 2,59 (s, 2 H), 1,38 - 1,54 (m, 4 H), 1,33 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6 H),
13		+ESI (M+H) 432,3; tiempo de retención de HPLC 2,18 minutos (Método A)

14		+ESI (M+H) 433,3; tiempo de retención de HPLC 2,52 minutos (Método A), ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃ , δ) 8,78 (d, J=2,20 Hz, 1 H), 8,13 (d, J=1,95 Hz, 1 H), 8,03 (d, J=9,27 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J=9,03, 2,68 Hz, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,10 (d, J=2,68 Hz, 1 H), 5,35 - 5,43 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,81 (br. s., 2 H), 3,50 (br. s., 2 H), 2,84 (s, 2 H), 2,63 (s, 2 H), 1,54 - 1,79 (m, 4 H), 1,47 (d, J=6,34 Hz, 6 H).
15		+ESI (M+H) 418,2; tiempo de retención de HPLC 2,06 minutos (Método A),
16		+ESI (M+H) 426,1; tiempo de retención de HPLC 2,18 minutos (Método A),
17		+ESI (M+H) 417,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 7,91 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1 H), 5,19 - 5,28 (m, 1 H), 3,49 - 3,78 (m, 4 H), 2,77 (br. s., 2 H), 2,59 (s, 2 H), 1,36 - 1,60 (m, 4 H), 1,33 (m, 6 H),

Ejemplo 18: 5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida



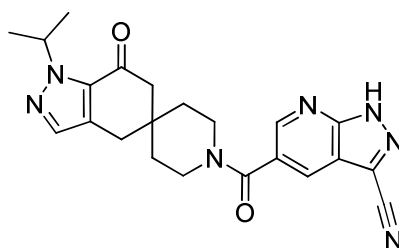
Paso 1. 3-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo



Se combinó 3-bromo-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (1,28 g, 5,01 mmoles) con N,N-dimetilacetamida (34 ml). A esta mezcla se añadió polvo de zinc (195 mg, 2,90 mmoles) y cianuro de zinc (1,20 g, 10,2 mmoles). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos. A continuación se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II) diclorometano (611 mg, 0,749

mmoles) y el recipiente de reacción fue sellado. La reacción se calentó a 120 °C durante 65 horas. La reacción se diluyó con 20% de metanol/acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con agua y se transfirió a un embudo de separación. Las fases se separaron y los extractos orgánicos se lavaron de nuevo con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron luego sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna rápida (0-75% de acetato de etilo/heptanos) dio el compuesto del título (390 mg, 39%). +ESI (M+H) 203,1.

Paso 2. 5-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo



Se disolvió 3-ciano-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxilato de metilo (390 mg, 1,93 mmoles) en metanol (20 ml). Se añadió hidróxido de sodio 1 N acuoso (11 ml, 10 mmoles) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 22 horas. Se concentró el producto en bruto para eliminar el metanol y se lavó una vez con diclorometano. La capa acuosa se acidificó a pH = 2 con ácido clorhídrico 6 N acuoso y los sólidos resultantes se recolectaron por filtración (172 mg).

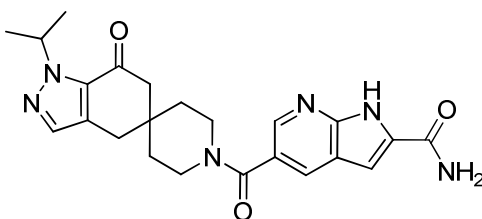
Se añadieron al ácido carboxílico (170 mg, 0,91 mmoles) 4-dimetilaminopiridina (27,6 mg, 0,22 mmoles), anhídrido cíclico del ácido 2-propanofosfónico (0,65 ml, 1,1 mmoles), y diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron a continuación trietilamina (0,51 ml, 3,6 mmoles) y 1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (293 mg, 0,913 mmoles) y la reacción se agitó durante 17 horas. Se añadió trietilamina adicional (0,30 ml, 2,2 mmoles) y la reacción se agitó durante otras 24 horas. La reacción se diluyó con agua y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (0-100% de una solución al 10% de metanol en diclorometano/diclorometano) dio el compuesto del título (177 mg, 47%). +ESI (M+H) 418,3; ¹H NMR (500 MHz, CLOROFORM-d, δ): 13,59 (br. s., 1 H), 8,81 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 5,40 (m, 1 H), 3,77

- 3,98 (m, 2 H), 3,44 - 3,63 (m, 2 H), 2,86 (s, 2 H), 2,66 (s, 2 H), 1,54 - 1,85 (m, 4 H), 1,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

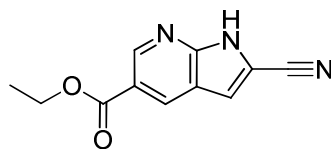
Paso 3. 5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida

Se añadió una solución de 5-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carbonitrilo (177 mg, 0,424 mmoles) en metanol (2 ml) a una solución a 0 °C, de urea peróxido de hidrógeno (552 mg, 5,70 mmoles) en hidróxido de sodio 1 N acuoso (4,24 ml, 4,24 mmoles). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 22 horas. El metanol se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC en fase inversa dio el compuesto del título. LCMS analítica: +ESI (M+H) 436,2; tiempo de retención 2,11 minutos (Método A).

Ejemplo 19: 5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-2-carboxamida

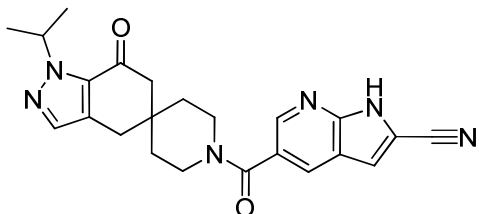


Paso 1. 2-ciano-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo



El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Paso 1 del Ejemplo 18, utilizando 2-bromo-1H-pirrollo[2,3-b]piridin-5-carboxilato de etilo. +ESI (M+H) 216,3; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , δ): 9,02 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 8,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 4,41 (q, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H).

Paso 2. 5-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-carbonitrilo

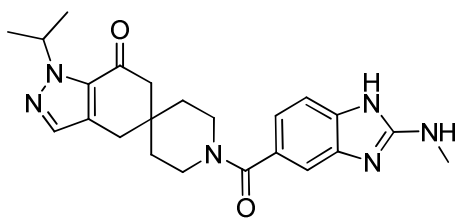


Se añadieron a 2-ciano-1H-pirrol-2,3-b]piridina metanol-5-carboxilato de etilo (36 mg, 0,17 mmoles) (1 ml), tetrahidrofurano (1 ml) y agua (1 ml), seguido por hidróxido de litio 2 N acuoso (0,17 ml, 0,33 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró a continuación. El producto en bruto se recolectó en agua y el pH se ajustó a 4 con ácido clorhídrico 1 N acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 2-ciano-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-carboxílico. El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 1, utilizando ácido 2-ciano-1H-pirrol-2,3-b]piridin-5-carboxílico. -ESI (M-H) 415,1.

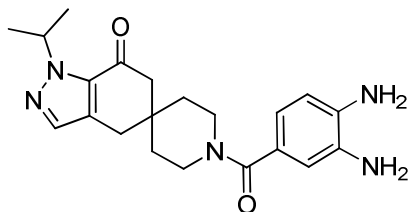
Paso 3. 5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol-2,3-b]piridin-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Paso 3 del Ejemplo 18. LCMS analítica: +ESI (M+H) 435,1; tiempo de retención 2,17 minutos (Método A).

Ejemplo 20: 1-isopropil-1'-{[2-(metilamino)-1H-benzimidazol-5-il]carbonil}-1,4-dihidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona



Paso 1. 1'-(3,4-diaminobenzoyl)-1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona



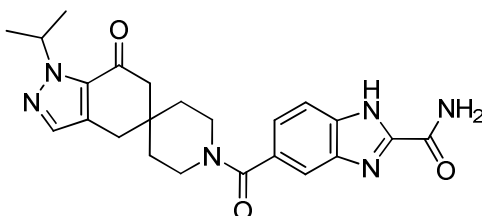
El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito para el Ejemplo 3, utilizando ácido 3,4-diaminobenzoico. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 7,45 (s, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 5,24 - 5,30 (m, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,35 - 3,55 (m, 4 H), 2,79 (s, 2 H), 2,59 (s, 2 H), 2,40 - 2,50 (m, 1 H), 1,42 - 1,46 (m, 3 H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 6 H).

Paso 2. 1-isopropil-1'-[[2-(metilamino)-1H-bencimidazol-5-il]carbonil]-1,4-dihidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona

Una mezcla de 1'-(3,4-diaminobenzoil)-1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (0,1 g, 0,3 mmoles) e isotiocianatometano (19 mg, 0,3 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml). La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se vertió en agua fría. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar (37 mg, 27%).

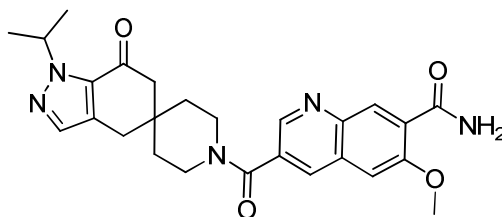
El producto en bruto se disolvió en etanol (2 ml) y yoduro de metilo (147 mg, 1,0 mmoles). La reacción se calentó a reflujo y se agitó durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se alcalinizó a pH = 9 con hidróxido de amonio. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC en fase inversa dio el compuesto del título (28 mg, 83%) como un sólido de color blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,39 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,05 - 7,07 (m, 1 H), 6,99 - 7,01 (m, 1 H), 5,33 - 5,43 (m, 1 H), 3,44 - 3,89 (m, 4 H), 2,91 (s, 3 H), 2,86 (s, 2 H), 2,60 (s, 2 H), 1,50 - 1,80 (m, 4 H), 1,46 (d, J = 6,8 Hz, 6 H).

Ejemplo 21: 5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-bencimidazol-2-carboxamida

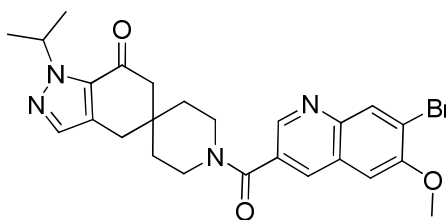


Una mezcla de 1'-((3,4-diaminobenzoyl)-1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (500 mg, 1,3 mmoles), 2-cloroacetamida (200 mg, 2,1 mmoles), azufre (200 mg, 6,3 mmoles) y trietilamina (1 ml, 7 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se agitó a 65 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna dio el compuesto del título (252 mg, 44%) como un sólido de color amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, δ): 7,60 - 7,90 (m, 2 H), 7,30 - 7,50 (m, 2 H), 5,37 - 5,40 (m, 1 H), 3,40 - 4,00 (m, 4 H), 2,89 (s, 2 H), 2,65 (s, 2 H), 1,50 - 1,80 (m, 4 H), 1,42 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H).

Ejemplo 22: 3-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-metoxiquinolin-7-carboxamida



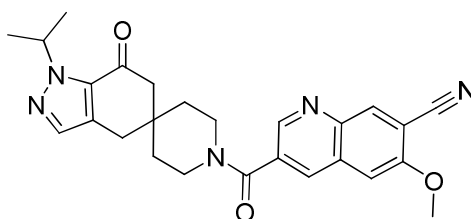
Paso 1: 1'-((7-bromo-6-metoxiquinolin-3-carbonil)-1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona



El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito para el Ejemplo 2, utilizando ácido 7-bromo-6-metoxiquinolin-3-carboxílico. +ESI (M+H+1)

513,2; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,71 (d, $J = 2,15$ Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,05 (d, $J = 2,15$ Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 5,25 - 5,37 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,65 - 3,91 (m, 2 H), 3,37 - 3,58 (m, 2 H), 2,77 (s, 2 H), 2,55 (s, 2 H), 1,59 - 1,73 (m, 2 H), 1,46 - 1,59 (m, 2 H), 1,39 (d, $J = 6,44$ Hz, 6 H).

Paso 2: 3-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-6-metoxiquinolin-7-carbonitrilo

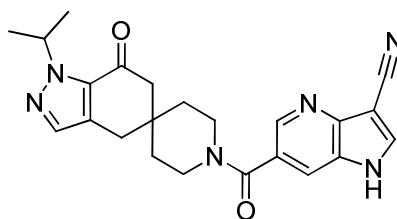


El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito para el Producto intermedio 6, utilizando +ESI (M+H) 458,4; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,82 (d, $J = 1,95$ Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,10 (d, $J = 1,56$ Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 5,33 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,70 - 3,91 (m, 2 H), 3,36 - 3,54 (m, 2 H), 2,80 (s, 2 H), 2,58 (s, 2 H), 1,65 - 1,77 (m, 2 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,42 (d, $J = 4,49$ Hz, 6 H).

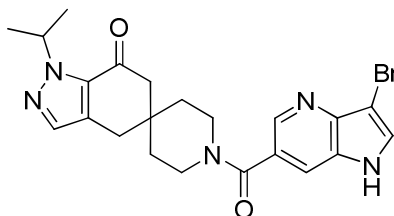
Paso 3: 3-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-6-metoxiquinolin-7-carboxamida

El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Paso 4 del Producto intermedio 6, utilizando 3-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)-6-metoxiquinolin-7-carbonitrilo. +ESI (M+H) 476,4; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,77 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 5,31 - 5,43 (m, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 3,84 - 4,00 (m, 1 H), 3,69 - 3,83 (m, 1 H), 3,48 - 3,58 (m, 2 H), 2,90 (s, 2 H), 2,65 (br. s., 2 H), 1,53 - 1,78 (m, 4 H), 1,35 - 1,45 (m, 6 H).

Ejemplo 23: 6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carbonitrilo



Paso 1: 1'-(3-bromo-1H-pirroló[3,2-b]piridin-6-carbonil)-1-isopropil-4,6-dihidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona

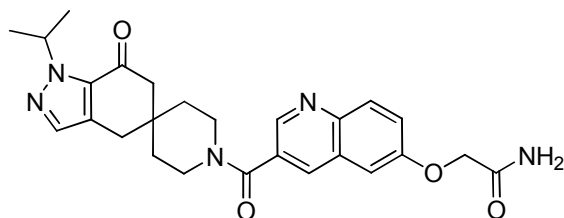


El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito para el Ejemplo 3, usando ácido 3-bromo-1H-pirroló[3,2-b]piridin-6-carboxílico. +ESI (M+H+1) 472,1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 11,85 (br. s., 1 H), 8,39 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 5,24 (m, 1 H), 3,68 (m, 1 H), 3,40 (m, 3 H), 2,79 (s, 2 H), 2,60 (s, 2 H), 1,49 (m, 4 H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 6 H).

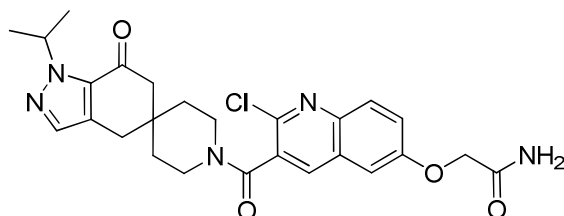
Paso 2: 6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirroló[3,2-b]piridin-3-carbonitrilo

A una mezcla de 1'-(3-bromo-1H-pirroló[3,2-b]piridin-6-carbonil)-1-isopropil-4,6-dihidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona (500 mg, 1,1 mmoles), polvo de zinc (70 mg, 1,1 mmoles), y cianuro de zinc (187 mg, 1,60 mmoles) se añadió N,N-dimetilacetamida (9 ml). El vial de reacción se tapó y se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla durante 15 minutos. Mientras tanto, una mezcla de acetato de paladio (II) (24 mg, 0,11 mmoles), 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (68 mg, 0,12 mmoles), y zinc en polvo (7 mg, 0,13 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) se calentó a 80 °C durante 15 minutos para dar una solución de color pardo rojizo. Esta solución de paladio se añadió a continuación mediante una jeringa a la mezcla de sustrato. La reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 3 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado. 50 mg del residuo bruto se sometieron a purificación por HPLC en fase inversa para dar el compuesto del título (25,8 mg). +ESI (M+H) 417,1; tiempo de retención de HPLC 2,32 minutos (Método A).

Ejemplo 24: 2-({3-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]quinolin-6-il}oxi)acetamida



Paso 1: 2-(2-cloro-3-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonyl)quinolin-6-iloxy)acetamida

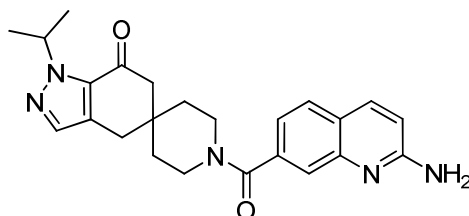


Se acoplaron ácido 6-(2-ter-butoxi-2-oxoetoxi)-2-cloroquinolin-3-carboxílico y 1-isopropil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona mediante un método análogo al descrito para el Ejemplo 1 para dar 2-(2-cloro-3-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonyl)quinolin-6-iloxy)acetato de ter-butilo. Este material (30 mg, 0,053 mmoles) se suspendió en amoníaco (2 ml, 10 mmoles, 7 M en metanol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró para dar el compuesto del título (27 mg, 100%). +ESI (M+H) 510,4.

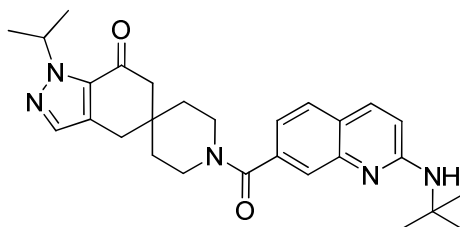
Paso 2: 2-({3-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonyl]quinolin-6-il}oxi)acetamida

Se añadieron metanol (1,5 ml) y acetato de etilo (1,5 ml) a 2-(2-cloro-3-(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonyl)quinolin-6-iloxy)acetamida (27 mg, 0,053 mmoles). Se añadió a continuación hidróxido de paladio (15 mg) y la reacción se presurizó a 275,79 kPa (40 psi) de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. La purificación por HPLC en fase inversa dio el compuesto del título (2,1 mg, 8%). +ESI (M+H) 476,2; tiempo de retención de HPLC 2,11 minutos (Método A).

Ejemplo 25: 1'-[(2-aminoquinolin-7-il)carbonyl]-1-isopropil-1,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona



Paso 1: 1'-(2-(ter-butilamino)quinolin-7-carbonil)-1-isopropil-4,6-dihidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona



El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito para el Ejemplo 3, usando ácido 2-(ter-butilamino)quinolin-7-carboxílico. +APCI (M+H) 474,6; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,55 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,16 (dd, $J = 8,1, 1,3$ Hz, 1 H), 6,59 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 5,36 (quin, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 3,31 - 3,96 (m, 4 H), 2,79 (s, 2 H), 2,58 (s, 2 H), 1,55 - 1,75 (m, 4 H), 1,52 (s, 9 H), 1,44 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H).

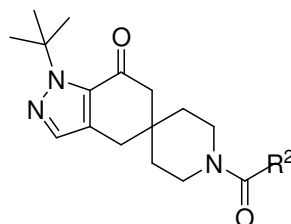
Paso 2: 1'-[(2-aminoquinolin-7-il)carbonil]-1-isopropil-1',4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona sal de trifluoroacetato

Se añadió ácido trifluoroacético (0,90 ml, 12 mmoles) a (50 mg, 0,11 mmoles). La reacción se calentó a 70 °C durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se dejó agitando durante una noche. La reacción se concentró a sequedad y la purificación por HPLC en fase inversa dio el compuesto del título (41 mg, 93%). +ESI (M+H) 418,2; tiempo de retención de HPLC 2,11 minutos (Método A), ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD , δ) 8,36 (d, $J=9,27$ Hz, 1 H), 7,97 (d, $J=8,05$ Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,53 (dd, $J=8,17, 1,34$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,12 (d, $J=9,27$ Hz, 1 H), 5,39 (quint, $J=13,23, 6,68$ Hz, 1 H), 3,91 (br. s., 1 H), 3,76 (br. s., 1 H), 3,46 (br. s., 2 H), 2,92 (s, 2 H), 2,67 (d, $J=7,81$ Hz, 2 H), 1,74 (br. s., 2 H), 1,59 (br. s., 2 H), 1,43 (br. s., 6 H).

Los compuestos listados en la Tabla 2 a continuación se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 1-3 utilizando los materiales iniciales apropiados que

están disponibles comercialmente, preparados utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o preparados por una ruta descrita anteriormente. Los compuestos listados a continuación se aislaron inicialmente como la base libre y se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable para la prueba.

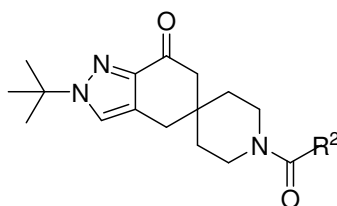
Tabla 2:

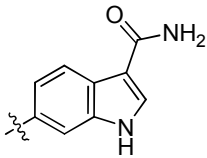
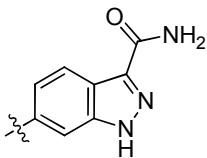
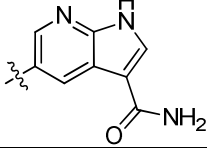
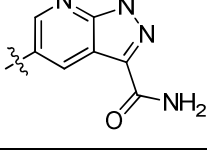
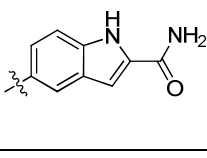
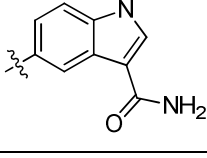
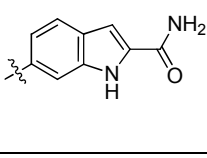
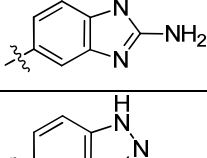
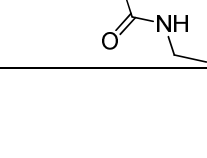


Ejemplo	-R ²	Datos analíticos
26		+APCI (M+H) 449,5; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13,66 (br. s., 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,77 (br. s., 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 7,35 - 7,43 (m, 3 H), 3,33 - 3,83 (m, 4 H), 2,82 (br. s., 2 H), 2,62 (s, 2 H), 1,56 (s, 9 H), 1,33 - 1,53 (m, 4 H),
27		+ESI (M+H) 449,2; tiempo de retención 2,31 minutos, (Método A)

Los compuestos listados en la Tabla 3 a continuación se prepararon utilizando procedimientos análogos a los descritos anteriormente para la síntesis de los compuestos de los Ejemplos 1-3 utilizando los materiales iniciales apropiados que están disponibles comercialmente, preparados utilizando preparaciones bien conocidas por los expertos en la técnica, o preparados por una ruta descrita anteriormente. Los compuestos listados a continuación se aislaron inicialmente como la base libre y pueden convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable para la prueba.

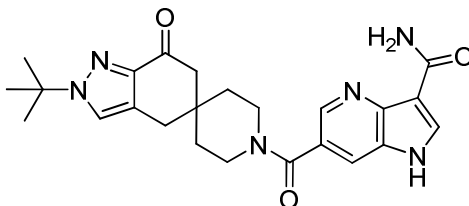
Tabla 3



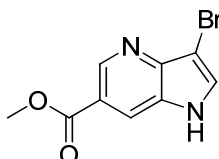
Ejemplo	-R ²	Datos analíticos
28		+ESI (M+H) 448,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11,65 (br. s., 1 H), 8,13 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 8,08 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,36 (br. s., 1 H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 6,79 (br. s., 1 H), 3,34 - 3,67 (m, 4 H), 2,77 (s, 2 H), 2,55 (s, 2 H), 1,51 (s, 9 H), 1,42 - 1,50 (m, 4 H),
29		+ESI (M+H) 449,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13,63 (s, 1 H), 8,14 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,3 Hz, 1 H), 3,50 - 3,72 (m, 2 H), 3,21 - 3,39 (m, 2 H), 2,74 (s, 2 H), 2,53 (s, 2 H), 1,49 (s, 9 H), 1,22 - 1,61 (m, 4 H).
30		+ESI (M+H) 449,2; tiempo de retención de HPLC 1,99 minutos, (Método A)
31		+ESI (M+H) 449,3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13,67 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,75 - 7,79 (m, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1 H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,6, 1,6 Hz, 2 H), 3,31 - 3,71 (m, 4 H), 2,77 (br. s., 2 H), 2,55 (s, 2 H), 1,52 (s, 9 H), 1,39 - 1,50 (m, 4 H),
32		+ESI (M+H) 448,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11,70 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1 H), 7,99 (br. s., 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,42 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (br. s., 1 H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,16 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1 H), 3,49 (br. s., 4 H), 2,78 (s, 2 H), 2,56 (s, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,48 (br. s., 4 H),
33		-ESI (M-H) 446,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11,68 (br. s., 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1 H), 8,07 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,46 (br. s., 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,7 Hz, 1 H), 6,82 (br. s., 1 H), 3,50 (br. s., 4 H), 2,78 (s, 2 H), 2,55 (s, 2 H), 1,53 (s, 9 H), 1,48 (br. s., 4 H),
34		+ESI (M+H) 448,4; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 11,67 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1 H), 7,98 (br. s., 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,36 - 7,40 (m, 1 H), 7,09 - 7,13 (m, 1 H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,5 Hz, 1 H), 3,43 (br. s., 4 H), 2,75 (s, 2 H), 2,52 (s, 2 H), 1,37 - 1,55 (m, 13 H),
35		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, δ): 8,36 (br. s., 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,34 - 7,36 (m, 2 H), 7,24 - 7,26 (m, 1 H), 3,50 - 3,88 (m, 4 H), 2,91 (s, 2 H), 2,68 (s, 2 H), 1,62 (s, 9 H), 1,56 - 1,70 (m, 4 H),
36		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, δ): 8,42 - 8,45 (m, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 3,65 - 4,00 (m, 2 H), 3,44 - 3,60 (m, 4 H), 2,90 (s, 2 H), 2,66 (s, 2 H), 1,50 - 1,80 (m, 4 H), 1,60 (s, 9 H), 1,26 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3 H),

37		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 13,70 (s, 1 H), 8,40 - 8,41 (m, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 3,40 - 3,80 (m, 4 H), 2,81 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 3 H), 2,80 (s, 2 H), 2,57 (s, 2 H), 1,40 - 1,60 (m, 13 H),
38		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, δ): 8,31 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 4,10 - 4,17 (m, 2 H), 3,65 - 4,00 (m, 2 H), 3,40 - 3,65 (m, 2 H), 2,90 (s, 2 H), 2,67 (s, 2 H), 1,50 - 1,80 (m, 4 H), 1,60 (s, 9 H),
39		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, δ): 8,30 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,31 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2 H), 7,18 - 7,20 (m, 1 H), 3,40 - 3,95 (m, 4 H), 3,04 (s, 3 H), 2,88 (s, 2 H), 2,65 (s, 2 H), 1,60 (s, 9 H), 1,45 - 1,80 (m, 4 H),
40		+ESI (M+H) 446,3; tiempo de retención de HPLC 2,07 minutos (Método A),
41		+ESI (M+H) 431,2; ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, δ): 7,93 (d, 1 H), 7,74 (d, 2 H), 7,40 (dd, 1 H), 3,70 - 4,00 (m, 2 H), 3,40 - 3,50 (m, 2 H), 2,89 (s, 2 H), 2,66 (s, 2 H), 1,65 - 1,80 (m, 2 H), 1,60 (s, 9 H), 1,50 - 1,65 (m, 2 H),
42		+ESI (M+H) 440,1; tiempo de retención de HPLC 2,06 minutos (Método A),
43		+ESI (M+H) 431,3; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 7,89 - 7,92 (m, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 8,61, 0,78 Hz, 1 H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 8,71, 1,47 Hz, 1 H), 3,36 - 3,78 (m, 4 H), 2,79 (s, 2 H), 2,58 (s, 2 H), 1,53 (s, 9 H), 1,41 - 1,52 (m, 4 H),
44		+ESI (M+H) 460,2; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ): 8,94 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1 H), 8,56 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1 H), 8,47 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1 H), 8,18 - 8,24 (m, 2 H), 8,07 (d, <i>J</i> = 8,78 Hz, 1H), 7,81 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 3,57 - 3,77 (m, 2 H), 3,33 - 3,44 (m, 2 H), 2,77 (s, 2 H), 2,56 (s, 2 H), 1,53 - 1,61 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,45 - 1,50 (m, 2 H),

Ejemplo 45: 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil] -1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

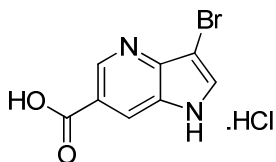


Paso 1. 3-bromo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-carboxilato de metilo



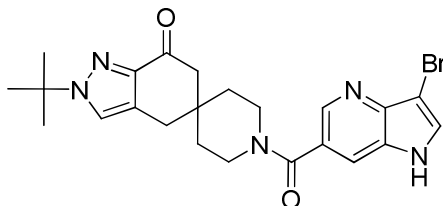
El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Paso 2 para el Producto intermedio 9, utilizando 1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-carboxilato de metilo. +ESI (M+H) 257,1; ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ): 12,08 (br. s., 1 H), 8,92 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,10 (d, J = 2,9 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H).

Paso 2. Clorhidrato del ácido 3-bromo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-carboxílico



A una solución de 3-bromo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-carboxilato de metilo (2,90 g, 11,4 mmoles) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 N acuoso (18,9 ml, 114 mmoles). La reacción se calentó a 90 °C y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (2,76 g, cuantitativo). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 12,31 (br. s., 1 H), 8,91 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1 H).

Paso 3. 1'-((3-bromo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-carbonil)-2-ter-butil-4,6-dihidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(2H)-ona



A una suspensión de clorhidrato del ácido 3-bromo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-carboxílico (2,75 g, 9,91 mmoles) y 2-ter-butil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(2H)-ona sal de clorhidrato (2,95 g, 9,91 mmoles) en diclorometano (30 ml) se añadió trietilamina (5,52 ml, 39,6 mmoles). Se añadió a continuación N,N-dimetilformamida (5 ml), seguido por 1-hidroxibenzotriazol (1,61 g, 11,9 mmoles) y 1,(3-dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida (2,28 g, 11,9 mmoles). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 60 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna rápida (0-10% de metanol/acetato de etilo) dio el compuesto del título (3,39 g, 71%) como un sólido de color marrón pálido. +ESI (M+1+H) 486,2; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 10,05 (br. s., 1 H), 8,57 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 3,78 (br. s., 2 H), 3,51 (br. s., 2 H), 2,81 (s, 2 H), 2,65 (s, 2 H), 1,63 (s, 13 H).

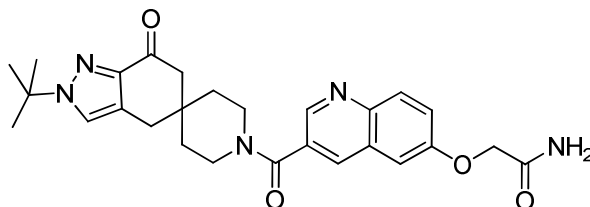
Paso 4. 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida

Se cargó un balón con 1'-(3-bromo-1H-pirrol[3,2-b]piridin-6-carbonil)-2-ter-butil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(2H)-ona (1,25 g, 2,58 mmoles), cianuro de zinc (454 mg, 3,87 mmoles), polvo de zinc (169 mg, 2,58 mmoles), y por último dimetilacetamida (22 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 minutos. Se añadieron yoduro de cobre (I) (494 mg, 2,58 mmoles) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), con diclorometano (189 mg, 0,258 mmoles) y la reacción se calentó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con bicarbonato de sodio (7% acuoso) y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se trituró con metil ter-butil éter y el polvo de color anaranjado resultante se filtró y se secó.

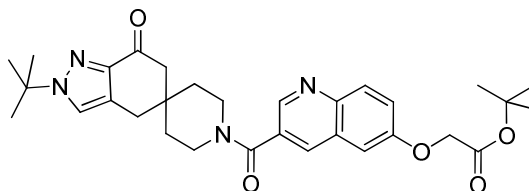
Se suspendió el polvo (550 mg) en diclorometano (20 ml) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml). La reacción se agitó vigorosamente durante 3 horas, a

continuación, se decantó y reservó la capa superior de diclorometano. Se añadió 50 g de hielo al jarabe de color marrón remanente y el pH se ajustó a 7 con hidróxido de sodio 5 N acuoso. La mezcla se combinó con la capa de diclorometano separada previamente y se transfirió a un embudo de separación. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna rápida (0-10% de metanol/diclorometano) dio el compuesto del título (420 mg, 73%) como un sólido de color blanquecino. +ESI (M+H) 449,3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 12,09 (br. s., 1 H), 8,49 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,12 (br. s., 1 H), 7,93 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,39 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 3,62 (br. s., 2 H), 3,43 (br. s., 2 H), 2,79 (s, 2 H), 2,58 (s, 2 H), 1,53 (s, 13 H).

Ejemplo 46: 2-({3-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]quinolin-6-il}oxi)acetamida

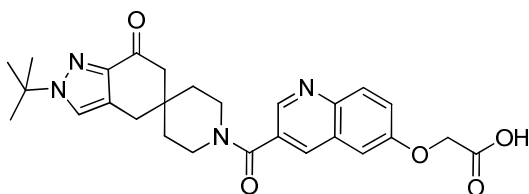


Paso 1: 2-(3-(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)quinolin-6-iloxi)acetato de ter-butilo



El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito para el Ejemplo 3, usando ácido 6-(2-ter-butoxi-2-oxoetoxi)quinolin-3-carboxílico y 2-ter-butil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(2H)-ona sal de clorhidrato. +ESI (M+H) 547,3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,10 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 9,3, 2,8 Hz 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,02 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,68 - 3,93 (m, 2 H), 3,41 - 3,51 (m, 2 H), 2,78 (s, 2 H), 2,65 (s, 2 H), 1,53 - 1,76 (m, 4 H), 1,61 (s, 9 H), 1,49 (s, 9 H).

Paso 2: Ácido 2-(3-(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)quinolin-6-iloxi)acético

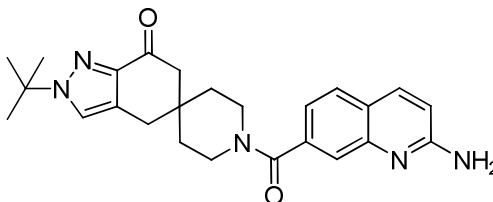


Se añadió ácido clorhídrico (10 ml, 40 mmoles, 4 M en 1,4-dioxano) a 2-(3-(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)quinolin-6-iloxi)acetato de ter-butilo (470 mg, 0,860 mmoles). La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró. El residuo se coevaporó con acetato de etilo y heptanos varias veces, y luego se secó bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (422 mg, 100%). +ESI (M+H) 491,4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 8,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,35 (d, *J* = 1,4 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,52 (dd, *J* = 9,3, 2,8 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 3,57 - 3,73 (m, 2 H), 3,34 - 3,50 (m, 2 H), 2,77 (s, 2 H), 2,56 (s, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,44 - 1,58 (m, 4 H).

Paso 3: 2-({3-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]quinolin-6-il}oxi)acetamida

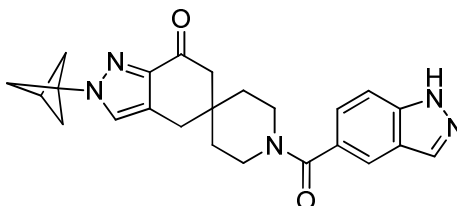
A una suspensión de ácido 2-(3-(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-ilcarbonil)quinolin-6-iloxi)acético (290 mg, 0,59 mmoles) en diclorometano (6 ml) se añadió amoníaco (2,36 ml, 1,18 mmoles, 0,5 M en 1,4-dioxano) y hexafluorofosfato de (1H-7-azabenzotriazol-1-il), 1,1,3,3-tetrametil uronio (225 mg, 0,591 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna rápida (0-10% de metanol/diclorometano). El material resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (280 mg, 97%). +ESI (M+H) 490,4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,81 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,11 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,46 (dd, *J* = 9,3, 2,8 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,11 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 6,54 (br. s., 1 H), 5,66 (br. s., 1 H), 4,63 (s, 2 H), 3,68 - 3,96 (m, 2 H), 3,41 - 3,51 (m, 2 H), 2,78 (s, 2 H), 2,65 (s, 2 H), 1,66 - 1,76 (m, 2 H), 1,61 (s, 9 H), 1,50 - 1,60 (m, 2 H).

Ejemplo 47: 1'-[(2-aminoquinolin-7-il)carbonil]-2-ter-butil-2,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona



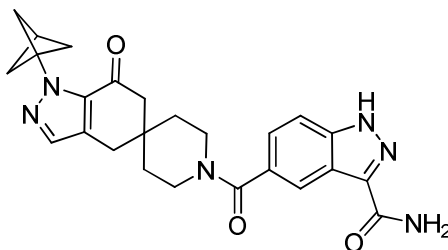
El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito para el Ejemplo 25, utilizando 2-ter-butil-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(2H)-ona sal de clorhidrato. +ESI (M+H) 432,3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,10 (d, *J* = 9,21 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 7,95 Hz, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 6,87 (d, *J* = 9,33 Hz, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 3,26 - 3,46 (m, 2 H), 2,79 (s, 2 H), 2,66 (s, 2 H), 1,57 - 1,80 (m, 4 H), 1,61 (s, 9 H).

Ejemplo 48: 2-biciclo[1.1.1]pent-1-il-1'-(1H-indazol-5-ilcarbonil)-2,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona



El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 1, usando 2-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(2H)-ona y ácido 1H-indazol-5-carboxílico. +ESI (M+H) 416,2; tiempo de retención por HPLC 2,32 minutos (Método A).

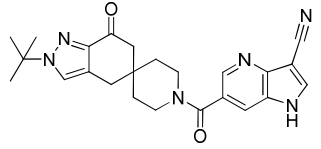
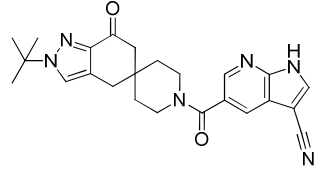
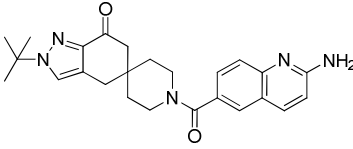
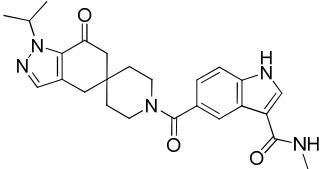
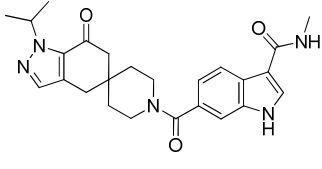
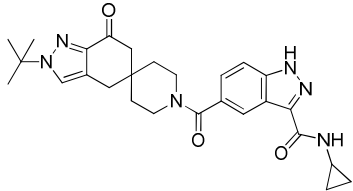
Ejemplo 49: 5-[(1-biciclo[1.1.1]pent-1-il-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indazol-3-carboxamida

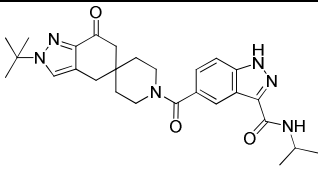
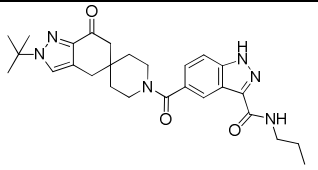
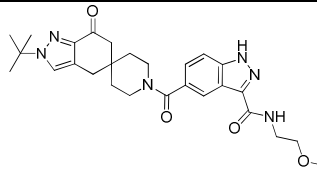
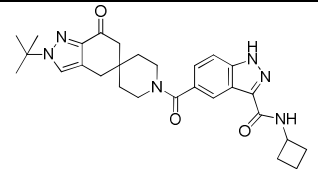
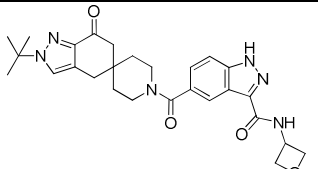
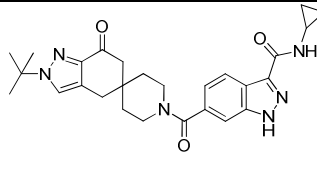
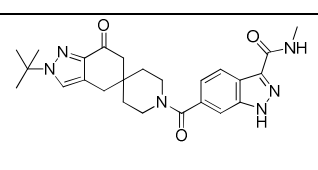
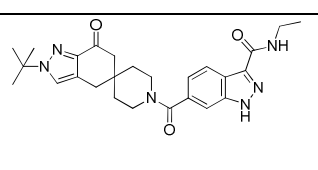
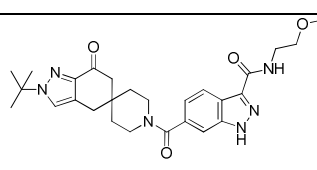
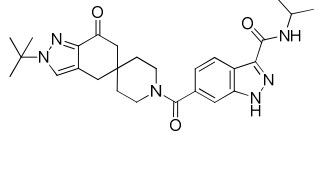
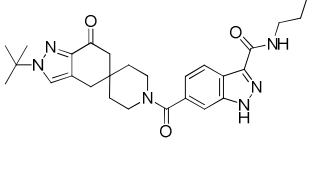
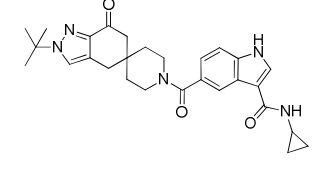


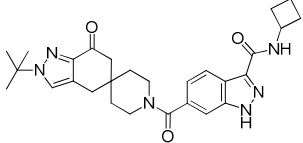
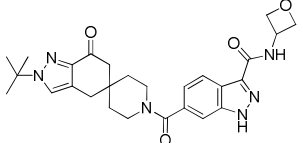
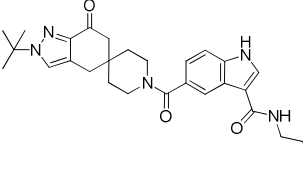
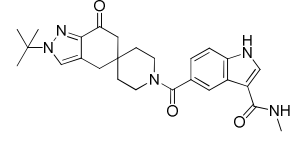
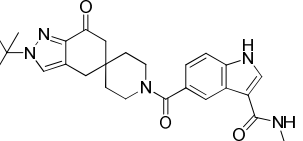
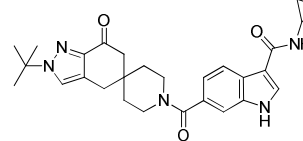
El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito para el Ejemplo 2, usando clorhidrato de 1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4,6-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(1H)-ona y ácido 3-carbamoil-1H-indazol-5-carboxílico. +APCI (M+H) 459,5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,42 (s, 1 H), 7,50 (s, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 6,93 (br. s., 1 H), 5,47 (br. s., 1 H), 3,32 - 3,93 (m, 4 H), 2,79 (s, 2 H), 2,58 (s, 2 H), 2,56 (s, 1 H), 2,39 (s, 6 H), 1,45 - 1,76 (m, 4 H).

Los siguientes compuestos mostrados en la Tabla 4 pueden prepararse de una manera análoga a los ejemplos anteriores.

Tabla 4:

 Ejemplo 50: 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carbonitrilo	 Ejemplo 51: 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo	 Ejemplo 52: 1'-[(2-aminoquinolin-6-il)carbonil]-2-ter-butil-2,4-dihidroespiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona
 Ejemplo 53: 5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-metil-1H-indol-3-carboxamida	 Ejemplo 54: 6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-metil-1H-indol-3-carboxamida	 Ejemplo 55: 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-ciclopropil-1H-indazol-3-carboxamida

 Ejemplo 56: 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-isopropil-1H-indazol-3-carboxamida	 Ejemplo 57: 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-propil-1H-indazol-3-carboxamida	 Ejemplo 58: 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-carboxamida
 Ejemplo 59: 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-ciclobutil-1H-indazol-3-carboxamida	 Ejemplo 60: 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-oxetan-3-il-1H-indazol-3-carboxamida	 Ejemplo 61: 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-ciclopropil-1H-indazol-3-carboxamida
 Ejemplo 62: 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida	 Ejemplo 63: 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-etil-1H-indazol-3-carboxamida	 Ejemplo 64: 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-(2-metoxietil)-1H-indazol-3-carboxamida
 Ejemplo 65: 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-isopropil-1H-indazol-3-carboxamida	 Ejemplo 66: 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-propil-1H-indazol-3-carboxamida	 Ejemplo 67: 5-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-ciclopropil-1H-indol-3-carboxamida

 Ejemplo 68: 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-ciclobutil-1H-indazol-3-carboxamida	 Ejemplo 69: 6-[(2-ter-butil-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-oxetan-3-il-1H-indazol-3-carboxamida	 Ejemplo 70: 5-[(2-ter-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-(2-metoxietil)-1H-indol-3-carboxamida
 Ejemplo 71: 5-[(2-ter-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-metil-1H-indol-3-carboxamida	 Ejemplo 72: 5-[(2-ter-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-etil-1H-indol-3-carboxamida	 Ejemplo 73: 6-[(2-ter-butyl-7-oxo-2,4,6,7-tetrahydro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-ciclopropil-1H-indol-3-carboxamida

DATOS FARMACOLÓGICOS

Protocolos biológicos

La utilidad de los compuestos de la presente invención, en el tratamiento de enfermedades (como las que se detallan en la presente) en animales, especialmente en mamíferos (por ejemplo, seres humanos) puede demostrarse mediante la actividad de los mismos en ensayos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo los ensayos *in vitro* e *in vivo* descritos a continuación. Estos ensayos también proporcionan un medio por el cual las actividades del compuesto de la presente invención pueden compararse con las actividades de otros compuestos conocidos.

Inhibición directa de las actividades de ACC1 y ACC2

La actividad inhibidora de ACC del compuesto de la presente invención se demostró por métodos basados en procedimientos estándar. Por ejemplo, la inhibición directa de la actividad de ACC para el compuesto de Fórmula (I) se determinó usando preparaciones de ACC1 recombinante humana (rhACC1) y ACC2 recombinante humana (rhACC2). Las secuencias representativas de ACC1 y ACC2 recombinantes humanas que pueden utilizarse en el ensayo se proporcionan en la presente como

SEQ ID NO. 1 y SEQ. ID NO. 2, respectivamente.

[1] Preparación de rhACC1. Dos litros de células SF9, infectadas con baculovirus recombinante que contiene ADNc de ACC1 humana de longitud completa, se suspendieron en tampón de lisis enfriado con hielo (Tris 25 mM, pH 7,5; 150 mM de NaCl; 10% de glicerol; 5 mM de imidazol (EMD Bioscience; Gibbstown, NJ), 2 mM de TCEP (BioVectra, Charlottetown, Canadá); Benzonasa nucleasa (10000 U/100 g de pasta celular; Novagen, Madison, WI), cóctel inhibidor de proteasa libre de EDTA (1 comprimido/50 ml, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Las células fueron lisadas mediante 3 ciclos de congelación-descongelación y se centrifugaron a 40.000 X g durante 40 minutos (4 °C) El sobrenadante se cargó directamente en una columna HisTrap FF en bruto (GE Healthcare; Piscataway, NJ) y se eluyó con un gradiente de imidazol de hasta 0,5 M con 20 volúmenes de columna (VC). Las fracciones que contenían ACC1 se reunieron y diluyeron 1:5 con Tris 25 mM, pH 7,5, 2mM de TCEP, 10% de glicerol y se cargaron directamente en una columna CaptoQ (GE Healthcare) y se eluyeron con un gradiente de NaCl de hasta 1 M con 20 VC. Se eliminaron los grupos fosfato del ACC1 purificado por incubación con lambda fosfatasa (100 U/10 µM de proteína objetivo; New England Biolabs; Beverly, MA) durante 14 horas a 4 °C; se añadió ácido okadaico (1 µM de concentración final; Roche Diagnostics) para inhibir la fosfatasa. El ACC1 purificado se intercambió en Tris 25 mM, pH 7,5, 2 mM de TCEP, 10% de glicerol, 0,5 M de NaCl mediante una diálisis de 6 horas a 4 °C. Se prepararon alícuotas y se congelaron a -80 °C.

[2] Medición de la inhibición de rhACC1. El hACC1 fue ensayado en una placa de 384 pocillos Costar #3676 (Costar, Cambridge, MA) usando el kit de ensayo Transcreener ADP detection FP (Bellbrook Labs, Madison, Wisconsin) usando las condiciones recomendadas por el fabricante para una reacción de 50 µM de ATP. Las condiciones finales para el ensayo fueron HEPES 50 mM, pH 7,2, 10 mM de MgCl₂, 7,5 mM de citrato tripotásico, 2 mM de DTT, 0,1 mg/ml de BSA, 30 mM de acetil-CoA, 50 mM de ATP y 10 mM de KHCO₃. Comúnmente, se realizó una reacción de 10 µl durante 120 min a 25 °C, y se añadieron 10 µl de tampón de detención y detección Transcreener y se incubó la combinación a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. Los datos fueron obtenidos en un lector de fluorescencia Envision (PerkinElmer) usando un espejo dual general Cy5 FP a una excitación de 620, un filtro Cy5 FP a una excitación de 620, y un filtro de emisión (S) de 688 y de emisión (P) de 688.

[3] Preparación de rhACC2. La inhibición de ACC2 humana se midió utilizando

ACC2 humana recombinante purificada (hrACC2). Brevemente, se adquirió un clon de ACC2 Cytomax de longitud completa de Cambridge Bioscience Limited y se secuenció y subclonó en PCDNA5 FRT TO-TOPO (Invitrogen, San Diego, CA). Las ACC2 se expresaron en células CHO mediante inducción con tetraciclina y se recolectaron en 5 litros de DMEM/F12 con glutamina, biotina, higromicina y blasticidina con 1 µg/ml de tetraciclina (Invitrogen, San Diego, CA). El medio acondicionado que contenía ACC2 se aplicó entonces a una columna SoftLink Soft Release Avidin (Promega, Madison, Wisconsin) y se eluyó con biotina 5 mM. Se eluyeron 4 mg de ACC2 a una concentración de 0,05 mg/ml (determinada por A280) con una pureza estimada del 95% (determinada por A280). La ACC2 purificada se dializó en 50 mM de Tris, 200 mM de NaCl, 4 mM de DTT, 2 mM de EDTA, y 5% de glicerol. La proteína agrupada fue congelada y almacenada a -80 °C, sin pérdida de actividad con la descongelación. Para la medición de la actividad de ACC2 y la evaluación de la inhibición de ACC2, los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se añadieron a la enzima rhACC2 como una reserva 5x con una concentración final de DMSO del 1%.

[4] Medición de la inhibición de ACC2 humana. La hACC2 fue ensayada en una placa de 384 pocillos Costar #3676 (Costar, Cambridge, MA) con el kit de ensayo Transcreener ADP detection FP (Bellbrook Labs, Madison, Wisconsin) usando las condiciones recomendadas por el fabricante para una reacción de ATP 50 µM. Las condiciones finales para el ensayo fueron HEPES 50 mM, pH 7,2, 5 mM de MgCl₂, 5 mM de citrato tripotásico, 2 mM de DTT, 0,1 mg/ml de BSA, 30 mM de acetil-CoA, 50 µM de ATP y 8 mM de KHCO₃. Comúnmente, se realizó una reacción de 10 µl durante 50 min a 25 °C, y se añadieron 10 µl de tampón de detención y detección Transcreener y se incubó la combinación a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. Los datos fueron obtenidos en un lector de fluorescencia Envision (PerkinElmer) usando un espejo dual general Cy5 FP a una excitación de 620, un filtro Cy5 FP a una excitación de 620, y un filtro de emisión (S) de 688 y de emisión (P) de 688.

Los resultados utilizando los ensayos de Transcreener de hACC1 recombinante y hACC2 recombinante descritos anteriormente se resumen en la tabla siguiente para los compuestos de Fórmula (I) ejemplificados en los Ejemplos anteriores.

Ejemplo	IC50 de hACC1 (nM)	n	IC50 de hACC2 (nM)	n
1	6,0	6	1,4	6
2	7,9	12	3,1	12

Ejemplo	IC50 de hACC1 (nM)	n	IC50 de hACC2 (nM)	n
3	32	6	13	6
4	6,5	7	2,9	7
5	17	4	5,8	4
6	11	4	2,9	4
7	5,6	4	1,6	4
8	17	3	3,3	3
9	8,4	3	2,9	3
10	6,1	3	2,7	3
11	14	3	5,5	3
12	13	5	3,0	5
13	2,4	3	1,5	3
14	5,0	5	2,1	5
15	14	3	2,6	3
16	6,7	3	3,1	3
17	19	3	11	3
18	33	3	22	3
19	63	3	15	3
20	13	4	3,0	4
21	47	4	6,7	4
22	30	3	6,9	3
23	32	3	15	3
24	43	1	20	1
25	12	2	10	1
26	7,4	3	2,1	3
27	5,5	3	3,5	3
28	6,5	5	1,3	5
29	8,6	6	1,7	7
30	9,4	4	2,6	4
31	3,8	4	1,3	4
32	8,1	4	1,5	4
33	3,1	4	1,0	4
34	8,1	3	2,8	3
35	12	4	1,4	4
36	4,0	5	1,7	5
37	2,9	7	1,3	7
38	4,3	3	1,1	3
39	9,8	3	1,5	3
40	2,2	3	1,3	3
41	18	7	3,7	7
42	6,6	3	1,8	3
43	6,4	4	2,8	4
44	31	3	5,4	3
45	23	4	2,8	4
46	14	3	3,8	3
47	5,3	4	1,3	4
48	32	3	5,6	3
49	12	3	8,4	3

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

Secuencia de hACC1

SEQ. ID NO. 1:

MAHHHHHHHDEVDDEPSPLAQPLELNQHSRFIGSVSEDNSEDEISNLVKLDLLEKEGS
LSPASVGSDDLSDLGISSLQDGLALHIRSSMSGHLHLVKQGRDRKKIDSQRDFTVASPA
EFVTRFGGNKVIEKVLIANNGIAAVKCMRSIRRWSEYEMFRNERAIRFVVMVTPEDLKA
NAEYIKMADHYVPVPGGPNNNNYANVELILDIKRIPVQAVWAGWGHASENPKLPELL
LKNIGIAFMGPPSQAMWALGDKIASSIVAQTAGIPTLPWWSGSLRVDWQENDFSKRILN
VPQELYEKGYVKDVDDGLQAAEEVGYPVMIKASEGGGGGKIRKVNADDFFPNLFRQ
VQAEVPGSPIFVMRLAKQSRHLEVQILADQYGNALSLFGRDCSVQRRHQKIIIEAPATI
ATPAVFEHMEQCAVKLAKMVGYSAGTVEILYSQDGSFYFLELNPRQLQVEHPCTEMV
ADVNLPAQLQIAMGIPLYRIKDIRMMYGVSPWGDSPIDFEDSAHVPCPRGHVIAARIT
SENPDEGFKPSSGTVQELNFRSNKNVWGYFSVAAAGGLHEFADSQFGH
CFSWGENREEAISNMVVALQUELSIRGDFRTTVEILIKLLETESFQMNRIDTGWLDRLI
AEKVQAERPDTMLGVVCGALHVADVSLRNSVSNFLHSLERGGVLPAAHTLLNTVDVELI
YEGVKYVLKVTRQSPNSYVVMNGSCVEVDVHRLSDGGLLLSYDGSSYTTYMKEEVD
RYRITIGNKTCVFEKENDPSVMRSPSAGKLIQYIVEDGGHVFAGQCYAEIEVMKVMVT
LTAVESGCIHYVKRPGAALDPGCVLAKMQLDNPSKVQQAELHTGSLPRIQSTALRGE
KLHRVFHYVLDNLVNMNGYCLPDPFFSSKVKDWVERLMKTLRDPSPPLLELQDIMIT
SVSGRIPPVVEKSIKKEMASYNITSVLCCQFSPSQIANILDSHAATLNRKSEREVFFM
NTQSIVQLVQRYRSGIRGHMKAVVMDLLRQILRVETQFQNGHYDKCVFALREENKSD
MNTVLNYIFSHAQVTKKNLLVTMLIDQLCGRDPTLTDELLNITELTQLSKTTNAKVALR
ARQVLIASHLPSYELRHNQVESIFLSAIDMYGHQFCIENLQKLILSETSIFDVLNFFYHS
NQVVRMAALEVYVRRAYIAYELNSVQHRQLKDNTCVVEFQFMLPTSHPNRGNIPTLN
RMSFSSNLNHYGMTHVASVSDVLLDNSFTPPCQRMGGMVSFRTFEDFVRIFDEVGMG
CFSDSPPPQSPTTFPEAGHTSLYDEDKVPRDEPIHILNVAIKTDCDIEDDLAAMFREFTQ
QNKATLVDHGIIRRLTFLVAQKDFRKQVNYEVDRRFHREFPKFFTFRRARDKFEEDRIYR
HLEPALAFQLELNRMRNFDLTAIPCANHKMHLILGAAKVEVGTEVTDYRFFVRAIRHS
DLVTKEASFEILQNEGERLLLEAMDELEVAFNNTNVRTDCNHIFLNFVPTVIMDPSKIEE
SVRSMVMRYGSRLWKLRLVLAELKINIRLTPTGKAIPRLFTNESGYILDISLYKEVTD
SRTAQIMFQAYGDKQGGLHGMINTPYVTKDLLQSKRFQAQSLGTTYIYDIPEMFRQS
LIKLVESMSTQAFPLSPPLPSDMLTYTELVLDDQQLVHMNRLPGGNEIGMVAWKMT
FKSPEYPEGRDIIVIGNDITYRIGSFGPQEDLLFLRASELARAEGIPRIYVSANSGARIGL
AEEIRHMFHVAVWDPEDPYKGYRILITPQDYKRVSAVNSVHCEHVEDEGESRYKITDI
IGKEEGIGPENLRGSGMIAGESSLAYNEIITISLVTCAIGIGAILVRLGQRTIQVENSILI
LTGAGALNKVLGREVYTSNNQLGGIIMHNNGVTHCTVCDDFEGVFTVLHWLSYMPK
SVHSSVPLLNSKDPIDRIIEFVPTKTPYDPRWMLAGRPHTQKGQWLSGFFDYGSFSE
IMQPWAQTVVVGRARLGGIPVGVVAVETRTVELSIPADPANLDSEAKIIQQAGQVWFP
DSAFKTYQAIKDFNREGLPLMVANWRGFGSGGMKMDYDQVLKFGAYIVDGLRECCQ
PVLVYIPPAELRGGSWVVIDSSINPRHMEMYADRESRGSVLEPEGTVEIKFRKDLV
KTMRRVDPVYIHLAERLGTPELSTAERKELENKLKEREFLIPIYHQVAVQFADLHDT
GRMQEKGVISDILDWKTSTRTFFYWRLLRLLEDLVKKKIHNANPELTDGQIQAMLRRW
FVEVEGTVKAYVWDNNKDLAEWLEKQLTEEDGVHVSIEENIKCISRDYVLKQIRSLVQ
ANPEVAMDSIIHMTQHISPTQRAEVIRILSTMDSPST

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

Secuencia de hACC2

SEQ. ID NO. 2:

MVLLLCLSCLIFSCLTFSWLKIWGKMTDSKPITKSKSEANLIPSQEPFPASDNSGETPQ
RNGEGHTLPKTPSQAEPASHKGPKDAGRNRNSLPPSHQKPPRNPLSSSDAAPSPEL
QANGTGTQGLEATDTNGLSSSARPQQGQAGSPSKEDKKQANIKRQLMTNFILGSFD
DYSSDEDSVAGSSRESTRKGSRASLGALSLEAILTTGEAETRVPTMRPSMSGLHLVK
RGREHKKLDLHRDFTVASPAEFVTRFGGDRVIEKVLIANNGIAAVKCMRSIRRWAYEM
FRNERAIRFVVMVTPEDLKANAHEYIKMADHYVPVPGGPNNNNYANVELIVDIKRIPVQ
AVWAGWGHASENPKLPELLCKNGVAFLGPPSEAMWALGDKIASTVVAQTLQVPTLP
WSGSGLTVEWTEDDLQQGGKRISVPEDVYDKGCVKDVEGLEAAERIGFPLMIKASEG
GGGKGIRKAESAEDFPILFRQVQSEIPGSPIFLMKLAQHARHLEVQILADQYGNVSLF
GRDCSIQRRHQKIVEEAPATIAPLAIFEFMEQCAIRLAKTVGYVSAGTVEILYSQDGSFH
FLELNPRLQVEHPCTEMIADVNLPAALQIAMGVPLHRLKDIRLLYGESPWGVTPISFE
TPSNPPLARGHVIAARITSENPDGFKPSSGTVQELNFRSSKNVWGYFSVAATGGLH
EFADSQFGHCFWSWGENREEAISNMVVALQUELSIRGDFRTTVEILINLLETESFQNNDI
DTGWLDILIAEKVQAEKPDIMLGVVCGALNVADAMFRTCMTDFLHSLERGQVLPADSL
LNLVDVELIYGGVKYILKVARQSLTMFVLIMNGCHIEIDAHRLNDGGLLLSYNGNSYTTY
MKEEVDSYRITIGNKTCVFEKENDPTVLRSPSAGKLTQYTVEDGGHVEAGSSYAEME
VMKMIMTLNVQERGRVKYIKRPGAVLEAGCVVARLELDDPSKVHPAEPFTGELPAQQ
TLPILGEKLHQVFHSLVLENLTNVMMSGFCLPEPVFSIKLKEWVQKLMMTLRHPSLPLLEL
QEIMTSVAGRIPAPVEKSVRRVMAQYASNITSVLCQFPSQIATILDCHAATLQRKADR
EVFFINTQSIVQLVQRYRSGIRGYMKTVDLLRRILRVEHHFQQAHYDKCVINLREQF
KPDMSQVLDLCIFSHAQVAKKNQLVIMLIDELCGPDPSLDELISILNELTQLSKSEHCKV
ALRARQILIASHLPSYELRHNQVESIFLSAIDMYGHQFCPENLKKLILSETTIFDVLPTFF
YHANKVVCMAASLEVYVRRGYIAYELNSLQHRQLPDGTCVVEFQFMLPSSHPNRMTVP
ISITNPDLRRHSTELFMDSGFSPLCQRMGAMVAFRRFEDFTRNFDEVISCFANVPKDT
PLFSEARTSLYSEDDCKSLREEPIHILNVSIIQCADHLEDEALVPILRTFVQSKKNILVDY
GLRRITFLIAQEKEFPKFFTFRRARDEFAEDRIYRHLEPALAFQLELNRMRNFDLTAVPC
ANHMHILGAALKVKEGVEVTDHRRFFIRAIIRHSDLITKEASFEILQNEGERLLLEAMDE
LEVAFNNTSVRTDCNHIFLNFVPTVIMDPFKIEESVRYMVMRYGSRLWKLRLVLAQEVKI
NIRQTTTGSAPVIRLFITNESGYILDISLYKEVTDSSRSGNIMFHSFGNKQGPQHGMINT
PYVTKDLLQAKRFQAQTLGTTYIYDFPEMFRQALFKLWGSPDKYPKDILTYTELVLDS
QGQLVEMNRLPGGNEVGMVAFKMRFKTQEYPEGRDVIVIGNDITFRIGSFSGPGEDLLI
LRASEMARAEGIPKIYVAANS GARIGMAEEIKHMFHVAWVDPEDPHKGFQUILILTPQD
YTRISSLSNVHCKHIEEGGESRYMITDIIGKDDGLGVENLRGSGMIAGESSLAYEEIVTI
SLVTCRAIGIGAILVRLGQRVIQVENSIIITGASALNKVLGREVYTSNNQLGGVQIMHY
NGVSHITVPDDFEGVYTILEWLSYMPKDNHSPVPIITPTDPIDREIEFLPSRAPYDPRW
MLAGRPHPTLKG TWQSGFFDHGSFKEIMAPWAQTVVTGRARLGGIPVGVIIVETRTV
EVAVPADPANLDSEAKIIQQAGQVWFPSAYKTAQAQKDFNREKLPLMIFANWRGFSG
GMKDMYDQVLKFGAYIVDGLRQYKQPILYIPPYAELRGGSWVIDATINPLCIEMYAD
KESRGGVLEPEGTVIEIKFRKKDLIKSMRRIDPAYKKLMEQLGEPDLSDKDRKDLEGR
KAREDLIIIPIYHQVAVQFADFHTPGRMLEKGVISDILEWKTARTFLYWRRLRLLED
QVKQEILQASGELSHVHIQSMRLRRWFVETEGAVKAILWDNNQVVVQWLEQHWQAGD
GPRSTIRENITILKHDSVLKTIRGLVEENPEVAVDCVILSQHISPAERAQVVHLLSTMDS
PAST

Evaluación aguda *in vivo* de la inhibición de ACC en animales de experimentación

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

La medición de la inhibición de la producción de malonil-CoA en animales de experimentación puede determinarse utilizando la siguiente metodología.

En este método, ratas Sprague-Dawley machos, mantenidas con alimento estándar y agua *ad libitum* (225-275 g), fueron asignadas al azar antes del estudio. Los animales fueron alimentados, o mantenidos en ayunas durante 18 horas antes del comienzo del experimento. Con dos horas en el ciclo de luz, los animales fueron tratados por vía oral con un volumen de 5 ml/kg, (metil celulosa 0,5%; vehículo) o con el compuesto apropiado (preparado en el vehículo). Se incluyeron controles con vehículo en el estado alimentado para determinar los niveles basales de malonil-CoA tisular mientras que se incluyeron animales en ayunas para determinar el efecto del ayuno sobre los niveles de malonil-CoA. Una hora después de la administración de los compuestos los animales fueron asfixiados con CO₂ y los tejidos fueron retirados. Específicamente, se recolectó sangre por punción cardíaca y se colocó en tubos BD Microtainer con EDTA (BD Biosciences, NJ), se mezcló y colocó en hielo. Se utilizó el plasma para determinar la exposición al fármaco. Se retiraron el hígado y el cuádriceps, se clampearon por congelación de inmediato, se envolvieron en una lámina y se almacenaron en nitrógeno líquido.

Los tejidos fueron pulverizados en N₂ líquido para asegurar la uniformidad en el muestreo. Se extrajo la malonil-CoA del tejido (150-200 mg) con 5 volúmenes de ácido tricarbóxico 10% en Matriz de Lisis A (MP Biomedicals, PN 6910) en un equipo FastPrep FP120 (Thermo Scientific, velocidad = 5,5; durante 45 segundos). El sobrenadante que contenía malonil-CoA fue retirado de los restos celulares después de la centrifugación a 15000 xg durante 30 minutos (centrífuga Eppendorf 5402). Las muestras se congelaron de forma estable a -80 °C hasta completarse el análisis.

El análisis de los niveles de malonil CoA en tejido hepático y muscular puede ser evaluado con la metodología siguiente.

El método utilizó los siguientes materiales: malonil-CoA sal de tetralitio y malonil-¹³C₃-CoA sal de trilitio que fueron adquiridas de Isotec (Miamisburg, OH, EE.UU.), se usaron perclorato de sodio (Sigma, cat. N° 410241), ácido tricloroacético (ACROS, cat. N° 42145), ácido fosfórico (J.T. Baker, cat. N° 0260-01), formiato de amonio (Fluka, cat. N° 17843), metanol (grado HPLC, J.T. Baker, cat. N° 9093-33), y agua (grado HPLC, J.T. Baker, 4218-03) para hacer las fases móviles necesarias. Las columnas de extracción en fase sólida en línea Strata-X, 25 µm, 20 mm x 2,0 mm D.I. (cat. N° 00M-S033-B0-CB) se obtuvieron de Phenomenex (Torrance, CA, EE.UU.). Las columnas de fase inversa SunFire C18, 3,5 µm, 100 mm x 3,0 mm D.I. (cat. N°

186002543) fueron adquiridas de Waters Corporation (Milford, MA, EE.UU.).

Este método puede llevarse a cabo utilizando el siguiente equipo. cromatografía bidimensional utilizando una bomba binaria Agilent 1100, una bomba cuaternaria Agilent 1100 y dos válvulas de posición de 6 puertos Valco Cheminert. Las muestras se introdujeron a través de un muestreador automático LEAP HTC PAL con una pila refrigerada Peltier mantenida a 10 °C y un bucle de muestreo de 20 µl. Las soluciones de lavado de agujas para el muestreador automático fueron ácido tricloroacético 10% (p/v) en agua para Lavado 1 y metano:agua 90:10 para Lavado 2. La columna analítica (Sunfire) se mantuvo a 35 °C usando un horno de columnas MicroTech Scientific Micro-LC. El eluyente se analizó en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo ABI Sciex API3000 con electospray por turbonebulización.

La cromatografía bidimensional se realizó en paralelo usando distintas condiciones de elución de gradiente para la extracción en fase sólida en línea y la cromatografía de fase inversa. El diseño general del método fue tal que se utilizó la primera dimensión para la limpieza de la muestra y captura del analito de interés seguido por un breve acoplamiento de ambas dimensiones para la elución de la primera dimensión en la segunda dimensión. Las dimensiones se desacoplaron posteriormente permitiendo la elución en gradiente del analito de la segunda dimensión para la cuantificación mientras que simultáneamente se preparaba la primera dimensión para la muestra siguiente en la secuencia. Cuando ambas dimensiones se acoplaban brevemente, el flujo de la fase móvil en la primera dimensión se invirtió para la elución del analito a la segunda dimensión, permitiendo una anchura de pico, forma de pico y tiempo de elución óptimos.

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

La segunda dimensión del sistema de HPLC utilizó la columna de fase inversa SunFire Waters C18 y la fase móvil consistió en formiato de amonio 100 mM para el disolvente A y metanol para el disolvente B. La condición inicial del gradiente se mantuvo durante 2 minutos y durante este tiempo el analito se transfirió a la columna analítica. Fue importante que la condición inicial estuviera a una potencia suficiente para eluir el analito de la columna de SPE en línea mientras se retenía en la columna analítica. Posteriormente, el gradiente se elevó linealmente a 74,5% de A en 4,5 minutos antes de un paso de lavado y re-equilibrado.

La espectrometría de masas cuando se acopla al HPLC puede ser un método altamente selectivo y sensible para la medición cuantitativa de analitos en matrices complejas, pero aún está sujeta a interferencias y supresión. Al acoplar una HPLC de dos dimensiones al espectrómetro de masas, estas interferencias se redujeron significativamente. Además, utilizando la característica de Monitoreo de Reacción Múltiple (MRM) del espectrómetro de masas de triple cuadrupolo, la relación señal-ruido fue mejorada de manera significativa.

Para este ensayo, el espectrómetro de masas fue operado en el modo de ion positivo con un voltaje de TurbolonSpray de 2250 V. El gas nebulizador se calentó a 450 °C. El Potencial de Desagregación (DP), el Potencial de Enfoque (FP) y la Energía de Colisión (CE) se fijaron en 60, 340 y 42 V, respectivamente. La resolución del cuadrupolo 1 (Q1) se fijó a una resolución unitaria con el cuadrupolo 3 (Q3) fijado en baja. El gas de CAD se fijó en 8. Las transiciones de MRM monitoreadas fueron para malonil CoA: 854,1→347,0 m/z (*L. Gao et al. (2007) J. Chromatogr. B 853,303-313*); y para malonil-¹³C₃-CoA: 857,1→350,0 m/z con tiempos de permanencia de 200 ms. El eluyente fue desviado al espectrómetro de masas cerca del tiempo de elución esperado para el analito, de lo contrario se desviaba a los residuos para ayudar a preservar la fuente y mejorar la robustez de la instrumentación. Los cromatogramas resultantes se integraron usando el software Analyst (Applied Biosystems). Las concentraciones tisulares de malonil-CoA se calcularon a partir de una curva estándar preparada en una solución de ácido tricloroacético 10% en agua.

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

Se prepararon seis controles de calidad intra-ensayo, tres de un extracto combinado preparado a partir de animales en ayunas y tres de una combinación realizada a partir de animales alimentados. Estos fueron procesados como muestras independientes enriquecidas con 0, 0,1 o 0,3 pmol/μl de ¹²C-malonil-CoA y malonil-¹³C₃-CoA (0,4 pmol/l). Cada control de calidad intra-ensayo contenía 85% de extracto tisular acuoso con la parte restante aportada por el estándar interno (0,4 pmol/μl) y ¹²C-malonil-CoA. Se incluyeron controles inter-ensayo en cada corrida; estos consistían en una muestra combinada de cuádriceps con alimentos y en ayunas y/o una muestra combinada de hígado con alimentos y en ayunas. Todos estos controles

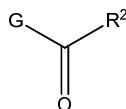
se enriquecieron con malonil- $^{13}\text{C}_3$ -CoA (0,4 pmol/ μl).

Todas las publicaciones, incluyendo entre otras a las patentes, solicitudes de patentes y artículos de revistas publicados, citadas en esta solicitud son incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

Aunque la invención ha sido descrita anteriormente con referencia a las realizaciones descritas, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son sólo ilustrativos de la invención. Debe entenderse que pueden realizarse diversas modificaciones sin apartarse del espíritu de la invención. En consecuencia, la invención está limitada únicamente por las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

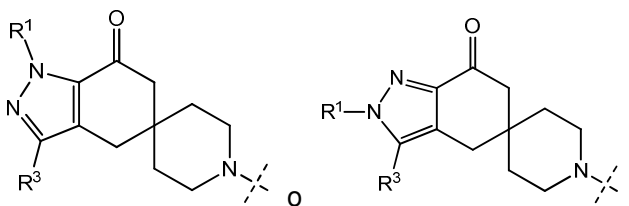
1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico; donde

G es



R¹ es un alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₇);

R² es indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, quinolinilo o benzoimidazolilo; donde cada grupo R² es sustituido opcionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de un ciano, -L-C(O)NR⁴R⁵, -L-NR⁴R⁵, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y halo;

R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₃);

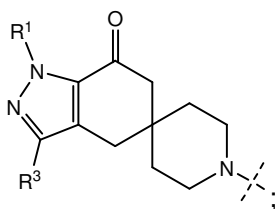
L es una unión directa o -Xalquileno (C₁-C₃);

X es una unión directa, O o S;

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₇) o heterociclilo de cuatro a siete miembros donde dicho alquilo (C₁-C₃), cicloalquilo (C₃-C₇) o heterociclilo de cuatro a siete miembros es sustituido opcionalmente con uno a tres fluoro o alcoxi (C₁-C₃).

2. El compuesto de la reivindicación 5 donde

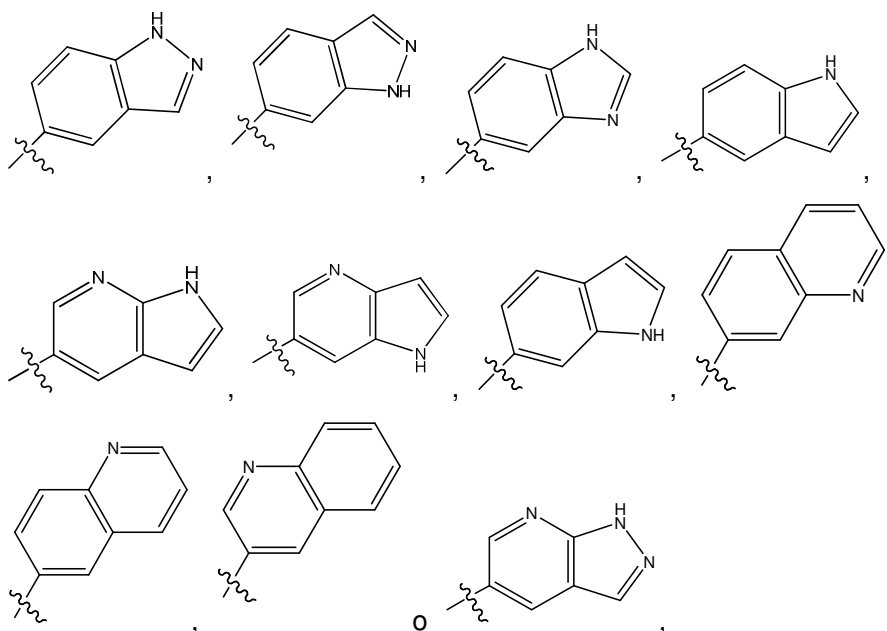
G es



o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

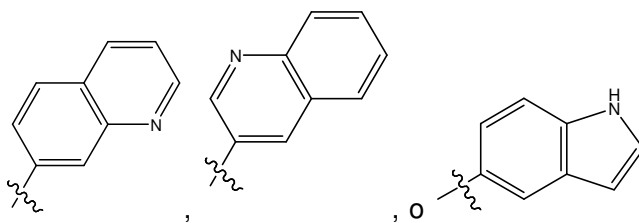
3. El compuesto de la reivindicación 2 donde R³ es hidrógeno; o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

4. El compuesto de la reivindicación 3 donde R² es



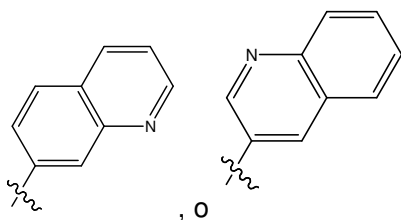
donde cada R² es sustituido con un sustituyente que es -L-C(O)NR⁴R⁵, -L-NR⁴R⁵, o alcoxi (C₁-C₃); R³ es hidrógeno; L es una unión directa o -Xalquileo (C₁-C₃); X es una unión directa, O o S; y R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₃); o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

5. El compuesto de la reivindicación 3 donde R² es



; donde cada R² es sustituido con un sustituyente que es -L-C(O)NR⁴R⁵, -L-NR⁴R⁵, o alcoxi (C₁-C₃); L es una unión directa; y R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

6. El compuesto de la reivindicación 3 donde R² es



; donde cada R² es sustituido con un sustituyente que es -L-NR⁴R⁵ o alcoxi (C₁-C₃); L es una unión directa; y R⁴ y R⁵ son hidrógeno; o una sal

del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

7. A compuesto seleccionado del grupo que consiste de

6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-3-carboxamida;

5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indazol-3-carboxamida;

6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol[3,2-b]piridin-3-carboxamida;

6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indazol-3-carboxamida;

5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxamida;

5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida;

5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-3-carboxamida;

1'-[(2-amino-1H-bencimidazol-5-il)carbonil]-1-isopropil-1,4-dihidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona;

5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-metil-1H-indazol-3-carboxamida;

N-etil-5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indazol-3-carboxamida;

5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indazol-3-carboxamida;

6-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-indol-2-carboxamida;

5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-carboxamida;

5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-carboxamida;

1-isopropil-1'-{[2-(metilamino)-1H-bencimidazol-5-il]carbonil}-1,4-dihidrospiro[indazol-5,4'-piperidin]-7(6H)-ona;

5-[(1-isopropil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-il)carbonil]-1H-bencimidazol-2-carboxamida;

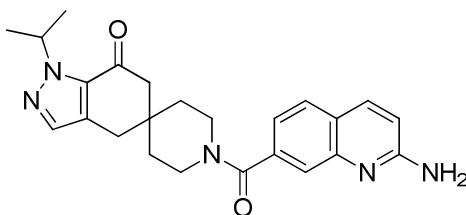
5-[(1-ter-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-

il)carbonil]-1H-indazol-3-carboxamida;

5-[(1-ter-butil-7-oxo-1,4,6,7-tetrahidro-1'H-espiro[indazol-5,4'-piperidin]-1'-

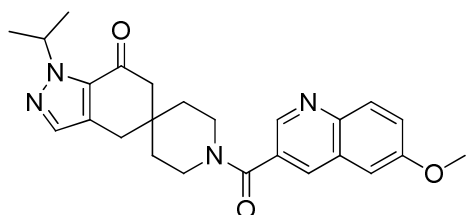
il)carbonil]-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxamida; o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

8. Un compuesto de estructura



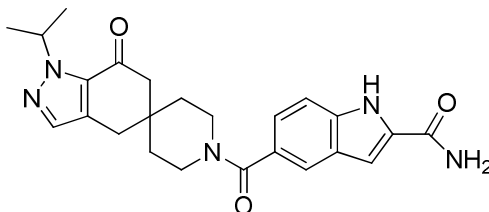
o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

9. Un compuesto de estructura



o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

10. Un compuesto de estructura



o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y un excipiente, diluyente o portador aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

12. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, afección o trastorno que es modulado por la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa.

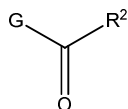
13. El uso de la reivindicación 12 donde la enfermedad, afección o trastorno es diabetes tipo 2, trastornos relacionados con la diabetes, enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA) o resistencia hepática a la insulina.

14. El uso de la reivindicación 12 donde la enfermedad, afección o trastorno es

diabetes tipo 2.

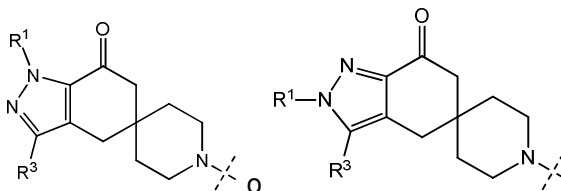
RESUMEN

La invención proporciona un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico; donde G es



R¹, R² y R³ son como se describe en la presente; composiciones farmacéuticas del mismo; y el uso del mismo en el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos modulados por la inhibición de una enzima(s) acetil-CoA carboxilasa en un animal.

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012
SEQUENCE LISTING

<110> Pfizer Inc.
Griffith, David Andrew
Dow, Robert Lee
Edmonds, David James
Southerns, James Alfred Jr.

<120> Substituted Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors

<130> PC71802A

<150> US 61/478,240

<151> 2011-04-22

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 2356

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala His His His His His Asp Glu Val Asp Asp Glu Pro Ser
1 5 10 15

Pro Leu Ala Gln Pro Leu Glu Leu Asn Gln His Ser Arg Phe Ile Ile
20 25 30

Gly Ser Val Ser Glu Asp Asn Ser Glu Asp Glu Ile Ser Asn Leu Val
35 40 45

Lys Leu Asp Leu Leu Glu Lys Glu Gly Ser Leu Ser Pro Ala Ser Val
50 55 60

Gly Ser Asp Thr Leu Ser Asp Leu Gly Ile Ser Ser Leu Gln Asp Gly
65 70 75 80

Leu Ala Leu His Ile Arg Ser Ser Met Ser Gly Leu His Leu Val Lys
85 90 95

Gln Gly Arg Asp Arg Lys Lys Ile Asp Ser Gln Arg Asp Phe Thr Val
100 105 110

Ala Ser Pro Ala Glu Phe Val Thr Arg Phe Gly Gly Asn Lys Val Ile
115 120 125

Glu Lys Val Leu Ile Ala Asn Asn Gly Ile Ala Ala Val Lys Cys Met
130 135 140

Arg Ser Ile Arg Arg Trp Ser Tyr Glu Met Phe Arg Asn Glu Arg Ala

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

145	PC/1802A Sequence														155	160		
Ile	Arg	Phe	Val	Val 165	Met	Val	Thr	Pro	Glu 170	Asp	Leu	Lys	Ala	Asn 175	Ala			
Glu	Tyr	Ile	Lys 180	Met	Ala	Asp	His	Tyr 185	Val	Pro	Val	Pro	Gly 190	Gly	Pro			
Asn	Asn	Asn 195	Asn	Tyr	Ala	Asn	Val 200	Glu	Leu	Ile	Leu	Asp 205	Ile	Ala	Lys			
Arg	Ile 210	Pro	Val	Gln	Ala	Val 215	Trp	Ala	Gly	Trp	Gly 220	His	Ala	Ser	Glu			
Asn 225	Pro	Lys	Leu	Pro	Glu 230	Leu	Leu	Leu	Lys	Asn 235	Gly	Ile	Ala	Phe	Met 240			
Gly	Pro	Pro	Ser	Gln 245	Ala	Met	Trp	Ala	Leu 250	Gly	Asp	Lys	Ile	Ala 255	Ser			
Ser	Ile	Val	Ala 260	Gln	Thr	Ala	Gly	Ile 265	Pro	Thr	Leu	Pro	Trp 270	Ser	Gly			
Ser	Gly	Leu 275	Arg	Val	Asp	Trp	Gln 280	Glu	Asn	Asp	Phe	Ser 285	Lys	Arg	Ile			
Leu	Asn 290	Val	Pro	Gln	Glu	Leu 295	Tyr	Glu	Lys	Gly	Tyr 300	Val	Lys	Asp	Val			
Asp 305	Asp	Gly	Leu	Gln	Ala 310	Ala	Glu	Glu	Val	Gly 315	Tyr	Pro	Val	Met	Ile 320			
Lys	Ala	Ser	Glu	Gly 325	Gly	Gly	Gly	Lys	Gly 330	Ile	Arg	Lys	Val	Asn 335	Asn			
Ala	Asp	Asp	Phe 340	Pro	Asn	Leu	Phe	Arg 345	Gln	Val	Gln	Ala	Glu 350	Val	Pro			
Gly	Ser	Pro 355	Ile	Phe	Val	Met	Arg 360	Leu	Ala	Lys	Gln	Ser 365	Arg	His	Leu			
Glu	Val 370	Gln	Ile	Leu	Ala	Asp 375	Gln	Tyr	Gly	Asn	Ala 380	Ile	Ser	Leu	Phe			
Gly 385	Arg	Asp	Cys	Ser	Val 390	Gln	Arg	Arg	His	Gln 395	Lys	Ile	Ile	Glu	Glu 400			

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

Ala Pro Ala Thr Ile Ala Thr Pro Ala Val Phe Glu His Met Glu Gln
405 410 415

Cys Ala Val Lys Leu Ala Lys Met Val Gly Tyr Val Ser Ala Gly Thr
420 425 430

Val Glu Tyr Leu Tyr Ser Gln Asp Gly Ser Phe Tyr Phe Leu Glu Leu
435 440 445

Asn Pro Arg Leu Gln Val Glu His Pro Cys Thr Glu Met Val Ala Asp
450 455 460

Val Asn Leu Pro Ala Ala Gln Leu Gln Ile Ala Met Gly Ile Pro Leu
465 470 475 480

Tyr Arg Ile Lys Asp Ile Arg Met Met Tyr Gly Val Ser Pro Trp Gly
485 490 495

Asp Ser Pro Ile Asp Phe Glu Asp Ser Ala His Val Pro Cys Pro Arg
500 505 510

Gly His Val Ile Ala Ala Arg Ile Thr Ser Glu Asn Pro Asp Glu Gly
515 520 525

Phe Lys Pro Ser Ser Gly Thr Val Gln Glu Leu Asn Phe Arg Ser Asn
530 535 540

Lys Asn Val Trp Gly Tyr Phe Ser Val Ala Ala Ala Gly Gly Leu His
545 550 555 560

Glu Phe Ala Asp Ser Gln Phe Gly His Cys Phe Ser Trp Gly Glu Asn
565 570 575

Arg Glu Glu Ala Ile Ser Asn Met Val Val Ala Leu Lys Glu Leu Ser
580 585 590

Ile Arg Gly Asp Phe Arg Thr Thr Val Glu Tyr Leu Ile Lys Leu Leu
595 600 605

Glu Thr Glu Ser Phe Gln Met Asn Arg Ile Asp Thr Gly Trp Leu Asp
610 615 620

Arg Leu Ile Ala Glu Lys Val Gln Ala Glu Arg Pro Asp Thr Met Leu
625 630 635 640

Gly Val Val Cys Gly Ala Leu His Val Ala Asp Val Ser Leu Arg Asn
645 650 655

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

Ser Val Ser Asn Phe Leu His Ser Leu Glu Arg Gly Gln Val Leu Pro
660 665 670

Ala His Thr Leu Leu Asn Thr Val Asp Val Glu Leu Ile Tyr Glu Gly
675 680 685

Val Lys Tyr Val Leu Lys Val Thr Arg Gln Ser Pro Asn Ser Tyr Val
690 695 700

Val Ile Met Asn Gly Ser Cys Val Glu Val Asp Val His Arg Leu Ser
705 710 715 720

Asp Gly Gly Leu Leu Leu Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Tyr Thr Thr Tyr
725 730 735

Met Lys Glu Glu Val Asp Arg Tyr Arg Ile Thr Ile Gly Asn Lys Thr
740 745 750

Cys Val Phe Glu Lys Glu Asn Asp Pro Ser Val Met Arg Ser Pro Ser
755 760 765

Ala Gly Lys Leu Ile Gln Tyr Ile Val Glu Asp Gly Gly His Val Phe
770 775 780

Ala Gly Gln Cys Tyr Ala Glu Ile Glu Val Met Lys Met Val Met Thr
785 790 795 800

Leu Thr Ala Val Glu Ser Gly Cys Ile His Tyr Val Lys Arg Pro Gly
805 810 815

Ala Ala Leu Asp Pro Gly Cys Val Leu Ala Lys Met Gln Leu Asp Asn
820 825 830

Pro Ser Lys Val Gln Gln Ala Glu Leu His Thr Gly Ser Leu Pro Arg
835 840 845

Ile Gln Ser Thr Ala Leu Arg Gly Glu Lys Leu His Arg Val Phe His
850 855 860

Tyr Val Leu Asp Asn Leu Val Asn Val Met Asn Gly Tyr Cys Leu Pro
865 870 875 880

Asp Pro Phe Phe Ser Ser Lys Val Lys Asp Trp Val Glu Arg Leu Met
885 890 895

Lys Thr Leu Arg Asp Pro Ser Leu Pro Leu Leu Glu Leu Gln Asp Ile
900 905 910

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

Met Thr Ser Val Ser Gly Arg Ile Pro Pro Asn Val Glu Lys Ser Ile
915 920 925

Lys Lys Glu Met Ala Gln Tyr Ala Ser Asn Ile Thr Ser Val Leu Cys
930 935 940

Gln Phe Pro Ser Gln Gln Ile Ala Asn Ile Leu Asp Ser His Ala Ala
945 950 955 960

Thr Leu Asn Arg Lys Ser Glu Arg Glu Val Phe Phe Met Asn Thr Gln
965 970 975

Ser Ile Val Gln Leu Val Gln Arg Tyr Arg Ser Gly Ile Arg Gly His
980 985 990

Met Lys Ala Val Val Met Asp Leu Leu Arg Gln Tyr Leu Arg Val Glu
995 1000 1005

Thr Gln Phe Gln Asn Gly His Tyr Asp Lys Cys Val Phe Ala Leu
1010 1015 1020

Arg Glu Glu Asn Lys Ser Asp Met Asn Thr Val Leu Asn Tyr Ile
1025 1030 1035

Phe Ser His Ala Gln Val Thr Lys Lys Asn Leu Leu Val Thr Met
1040 1045 1050

Leu Ile Asp Gln Leu Cys Gly Arg Asp Pro Thr Leu Thr Asp Glu
1055 1060 1065

Leu Leu Asn Ile Leu Thr Glu Leu Thr Gln Leu Ser Lys Thr Thr
1070 1075 1080

Asn Ala Lys Val Ala Leu Arg Ala Arg Gln Val Leu Ile Ala Ser
1085 1090 1095

His Leu Pro Ser Tyr Glu Leu Arg His Asn Gln Val Glu Ser Ile
1100 1105 1110

Phe Leu Ser Ala Ile Asp Met Tyr Gly His Gln Phe Cys Ile Glu
1115 1120 1125

Asn Leu Gln Lys Leu Ile Leu Ser Glu Thr Ser Ile Phe Asp Val
1130 1135 1140

Leu Pro Asn Phe Phe Tyr His Ser Asn Gln Val Val Arg Met Ala

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

1145														
Ala	Leu	Glu	Val	Tyr	Val	Arg	Arg	Ala	Tyr	Ile	Ala	Tyr	Glu	Leu
1160						1165					1170			
Asn	Ser	Val	Gln	His	Arg	Gln	Leu	Lys	Asp	Asn	Thr	Cys	Val	Val
1175						1180					1185			
Glu	Phe	Gln	Phe	Met	Leu	Pro	Thr	Ser	His	Pro	Asn	Arg	Gly	Asn
1190						1195					1200			
Ile	Pro	Thr	Leu	Asn	Arg	Met	Ser	Phe	Ser	Ser	Asn	Leu	Asn	His
1205						1210					1215			
Tyr	Gly	Met	Thr	His	Val	Ala	Ser	Val	Ser	Asp	Val	Leu	Leu	Asp
1220						1225					1230			
Asn	Ser	Phe	Thr	Pro	Pro	Cys	Gln	Arg	Met	Gly	Gly	Met	Val	Ser
1235						1240					1245			
Phe	Arg	Thr	Phe	Glu	Asp	Phe	Val	Arg	Ile	Phe	Asp	Glu	Val	Met
1250						1255					1260			
Gly	Cys	Phe	Ser	Asp	Ser	Pro	Pro	Gln	Ser	Pro	Thr	Phe	Pro	Glu
1265						1270					1275			
Ala	Gly	His	Thr	Ser	Leu	Tyr	Asp	Glu	Asp	Lys	Val	Pro	Arg	Asp
1280						1285					1290			
Glu	Pro	Ile	His	Ile	Leu	Asn	Val	Ala	Ile	Lys	Thr	Asp	Cys	Asp
1295						1300					1305			
Ile	Glu	Asp	Asp	Arg	Leu	Ala	Ala	Met	Phe	Arg	Glu	Phe	Thr	Gln
1310						1315					1320			
Gln	Asn	Lys	Ala	Thr	Leu	Val	Asp	His	Gly	Ile	Arg	Arg	Leu	Thr
1325						1330					1335			
Phe	Leu	Val	Ala	Gln	Lys	Asp	Phe	Arg	Lys	Gln	Val	Asn	Tyr	Glu
1340						1345					1350			
Val	Asp	Arg	Arg	Phe	His	Arg	Glu	Phe	Pro	Lys	Phe	Phe	Thr	Phe
1355						1360					1365			
Arg	Ala	Arg	Asp	Lys	Phe	Glu	Glu	Asp	Arg	Ile	Tyr	Arg	His	Leu
1370						1375					1380			

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

Glu	Pro	Ala	Leu	Ala	Phe	Gln	Leu	Glu	Leu	Asn	Arg	Met	Arg	Asn
	1385					1390					1395			
Phe	Asp	Leu	Thr	Ala	Ile	Pro	Cys	Ala	Asn	His	Lys	Met	His	Leu
	1400					1405					1410			
Tyr	Leu	Gly	Ala	Ala	Lys	Val	Glu	Val	Gly	Thr	Glu	Val	Thr	Asp
	1415					1420					1425			
Tyr	Arg	Phe	Phe	Val	Arg	Ala	Ile	Ile	Arg	His	Ser	Asp	Leu	Val
	1430					1435					1440			
Thr	Lys	Glu	Ala	Ser	Phe	Glu	Tyr	Leu	Gln	Asn	Glu	Gly	Glu	Arg
	1445					1450					1455			
Leu	Leu	Leu	Glu	Ala	Met	Asp	Glu	Leu	Glu	Val	Ala	Phe	Asn	Asn
	1460					1465					1470			
Thr	Asn	Val	Arg	Thr	Asp	Cys	Asn	His	Ile	Phe	Leu	Asn	Phe	Val
	1475					1480					1485			
Pro	Thr	Val	Ile	Met	Asp	Pro	Ser	Lys	Ile	Glu	Glu	Ser	Val	Arg
	1490					1495					1500			
Ser	Met	Val	Met	Arg	Tyr	Gly	Ser	Arg	Leu	Trp	Lys	Leu	Arg	Val
	1505					1510					1515			
Leu	Gln	Ala	Glu	Leu	Lys	Ile	Asn	Ile	Arg	Leu	Thr	Pro	Thr	Gly
	1520					1525					1530			
Lys	Ala	Ile	Pro	Ile	Arg	Leu	Phe	Leu	Thr	Asn	Glu	Ser	Gly	Tyr
	1535					1540					1545			
Tyr	Leu	Asp	Ile	Ser	Leu	Tyr	Lys	Glu	Val	Thr	Asp	Ser	Arg	Thr
	1550					1555					1560			
Ala	Gln	Ile	Met	Phe	Gln	Ala	Tyr	Gly	Asp	Lys	Gln	Gly	Pro	Leu
	1565					1570					1575			
His	Gly	Met	Leu	Ile	Asn	Thr	Pro	Tyr	Val	Thr	Lys	Asp	Leu	Leu
	1580					1585					1590			
Gln	Ser	Lys	Arg	Phe	Gln	Ala	Gln	Ser	Leu	Gly	Thr	Thr	Tyr	Ile
	1595					1600					1605			
Tyr	Asp	Ile	Pro	Glu	Met	Phe	Arg	Gln	Ser	Leu	Ile	Lys	Leu	Trp
	1610					1615					1620			

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

Glu	Ser	Met	Ser	Thr	Gln	Ala	Phe	Leu	Pro	Ser	Pro	Pro	Leu	Pro
1625						1630					1635			
Ser	Asp	Met	Leu	Thr	Tyr	Thr	Glu	Leu	Val	Leu	Asp	Asp	Gln	Gly
1640						1645					1650			
Gln	Leu	Val	His	Met	Asn	Arg	Leu	Pro	Gly	Gly	Asn	Glu	Ile	Gly
1655						1660					1665			
Met	Val	Ala	Trp	Lys	Met	Thr	Phe	Lys	Ser	Pro	Glu	Tyr	Pro	Glu
1670						1675					1680			
Gly	Arg	Asp	Ile	Ile	Val	Ile	Gly	Asn	Asp	Ile	Thr	Tyr	Arg	Ile
1685						1690					1695			
Gly	Ser	Phe	Gly	Pro	Gln	Glu	Asp	Leu	Leu	Phe	Leu	Arg	Ala	Ser
1700						1705					1710			
Glu	Leu	Ala	Arg	Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Arg	Ile	Tyr	Val	Ser	Ala
1715						1720					1725			
Asn	Ser	Gly	Ala	Arg	Ile	Gly	Leu	Ala	Glu	Glu	Ile	Arg	His	Met
1730						1735					1740			
Phe	His	Val	Ala	Trp	Val	Asp	Pro	Glu	Asp	Pro	Tyr	Lys	Gly	Tyr
1745						1750					1755			
Arg	Tyr	Leu	Tyr	Leu	Thr	Pro	Gln	Asp	Tyr	Lys	Arg	Val	Ser	Ala
1760						1765					1770			
Leu	Asn	Ser	Val	His	Cys	Glu	His	Val	Glu	Asp	Glu	Gly	Glu	Ser
1775						1780					1785			
Arg	Tyr	Lys	Ile	Thr	Asp	Ile	Ile	Gly	Lys	Glu	Glu	Gly	Ile	Gly
1790						1795					1800			
Pro	Glu	Asn	Leu	Arg	Gly	Ser	Gly	Met	Ile	Ala	Gly	Glu	Ser	Ser
1805						1810					1815			
Leu	Ala	Tyr	Asn	Glu	Ile	Ile	Thr	Ile	Ser	Leu	Val	Thr	Cys	Arg
1820						1825					1830			
Ala	Ile	Gly	Ile	Gly	Ala	Tyr	Leu	Val	Arg	Leu	Gly	Gln	Arg	Thr
1835						1840					1845			
Ile	Gln	Val	Glu	Asn	Ser	His	Leu	Ile	Leu	Thr	Gly	Ala	Gly	Ala
1850						1855					1860			

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

Leu	Asn	Lys	Val	Leu	Gly	Arg	Glu	Val	Tyr	Thr	Ser	Asn	Asn	Gln
	1865					1870					1875			
Leu	Gly	Gly	Ile	Gln	Ile	Met	His	Asn	Asn	Gly	Val	Thr	His	Cys
	1880					1885					1890			
Thr	Val	Cys	Asp	Asp	Phe	Glu	Gly	Val	Phe	Thr	Val	Leu	His	Trp
	1895					1900					1905			
Leu	Ser	Tyr	Met	Pro	Lys	Ser	Val	His	Ser	Ser	Val	Pro	Leu	Leu
	1910					1915					1920			
Asn	Ser	Lys	Asp	Pro	Ile	Asp	Arg	Ile	Ile	Glu	Phe	Val	Pro	Thr
	1925					1930					1935			
Lys	Thr	Pro	Tyr	Asp	Pro	Arg	Trp	Met	Leu	Ala	Gly	Arg	Pro	His
	1940					1945					1950			
Pro	Thr	Gln	Lys	Gly	Gln	Trp	Leu	Ser	Gly	Phe	Phe	Asp	Tyr	Gly
	1955					1960					1965			
Ser	Phe	Ser	Glu	Ile	Met	Gln	Pro	Trp	Ala	Gln	Thr	Val	Val	Val
	1970					1975					1980			
Gly	Arg	Ala	Arg	Leu	Gly	Gly	Ile	Pro	Val	Gly	Val	Val	Ala	Val
	1985					1990					1995			
Glu	Thr	Arg	Thr	Val	Glu	Leu	Ser	Ile	Pro	Ala	Asp	Pro	Ala	Asn
	2000					2005					2010			
Leu	Asp	Ser	Glu	Ala	Lys	Ile	Ile	Gln	Gln	Ala	Gly	Gln	Val	Trp
	2015					2020					2025			
Phe	Pro	Asp	Ser	Ala	Phe	Lys	Thr	Tyr	Gln	Ala	Ile	Lys	Asp	Phe
	2030					2035					2040			
Asn	Arg	Glu	Gly	Leu	Pro	Leu	Met	Val	Phe	Ala	Asn	Trp	Arg	Gly
	2045					2050					2055			
Phe	Ser	Gly	Gly	Met	Lys	Asp	Met	Tyr	Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe
	2060					2065					2070			
Gly	Ala	Tyr	Ile	Val	Asp	Gly	Leu	Arg	Glu	Cys	Cys	Gln	Pro	Val
	2075					2080					2085			
Leu	Val	Tyr	Ile	Pro	Pro	Gln	Ala	Glu	Leu	Arg	Gly	Gly	Ser	Trp

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

2090

2095

2100

Val	Val	Ile	Asp	Ser	Ser	Ile	Asn	Pro	Arg	His	Met	Glu	Met	Tyr
	2105					2110					2115			
Ala	Asp	Arg	Glu	Ser	Arg	Gly	Ser	Val	Leu	Glu	Pro	Glu	Gly	Thr
	2120					2125					2130			
Val	Glu	Ile	Lys	Phe	Arg	Arg	Lys	Asp	Leu	Val	Lys	Thr	Met	Arg
	2135					2140					2145			
Arg	Val	Asp	Pro	Val	Tyr	Ile	His	Leu	Ala	Glu	Arg	Leu	Gly	Thr
	2150					2155					2160			
Pro	Glu	Leu	Ser	Thr	Ala	Glu	Arg	Lys	Glu	Leu	Glu	Asn	Lys	Leu
	2165					2170					2175			
Lys	Glu	Arg	Glu	Glu	Phe	Leu	Ile	Pro	Ile	Tyr	His	Gln	Val	Ala
	2180					2185					2190			
Val	Gln	Phe	Ala	Asp	Leu	His	Asp	Thr	Pro	Gly	Arg	Met	Gln	Glu
	2195					2200					2205			
Lys	Gly	Val	Ile	Ser	Asp	Ile	Leu	Asp	Trp	Lys	Thr	Ser	Arg	Thr
	2210					2215					2220			
Phe	Phe	Tyr	Trp	Arg	Leu	Arg	Arg	Leu	Leu	Leu	Glu	Asp	Leu	Val
	2225					2230					2235			
Lys	Lys	Lys	Ile	His	Asn	Ala	Asn	Pro	Glu	Leu	Thr	Asp	Gly	Gln
	2240					2245					2250			
Ile	Gln	Ala	Met	Leu	Arg	Arg	Trp	Phe	Val	Glu	Val	Glu	Gly	Thr
	2255					2260					2265			
Val	Lys	Ala	Tyr	Val	Trp	Asp	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Ala	Glu	Trp
	2270					2275					2280			
Leu	Glu	Lys	Gln	Leu	Thr	Glu	Glu	Asp	Gly	Val	His	Ser	Val	Ile
	2285					2290					2295			
Glu	Glu	Asn	Ile	Lys	Cys	Ile	Ser	Arg	Asp	Tyr	Val	Leu	Lys	Gln
	2300					2305					2310			
Ile	Arg	Ser	Leu	Val	Gln	Ala	Asn	Pro	Glu	Val	Ala	Met	Asp	Ser
	2315					2320					2325			

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

Ile Ile His Met Thr Gln His Ile Ser Pro Thr Gln Arg Ala Glu
2330 2335 2340

Val Ile Arg Ile Leu Ser Thr Met Asp Ser Pro Ser Thr
2345 2350 2355

<210> 2
<211> 2458
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Val Leu Leu Leu Cys Leu Ser Cys Leu Ile Phe Ser Cys Leu Thr
1 5 10 15

Phe Ser Trp Leu Lys Ile Trp Gly Lys Met Thr Asp Ser Lys Pro Ile
20 25 30

Thr Lys Ser Lys Ser Glu Ala Asn Leu Ile Pro Ser Gln Glu Pro Phe
35 40 45

Pro Ala Ser Asp Asn Ser Gly Glu Thr Pro Gln Arg Asn Gly Glu Gly
50 55 60

His Thr Leu Pro Lys Thr Pro Ser Gln Ala Glu Pro Ala Ser His Lys
65 70 75 80

Gly Pro Lys Asp Ala Gly Arg Arg Arg Asn Ser Leu Pro Pro Ser His
85 90 95

Gln Lys Pro Pro Arg Asn Pro Leu Ser Ser Ser Asp Ala Ala Pro Ser
100 105 110

Pro Glu Leu Gln Ala Asn Gly Thr Gly Thr Gln Gly Leu Glu Ala Thr
115 120 125

Asp Thr Asn Gly Leu Ser Ser Ser Ala Arg Pro Gln Gly Gln Gln Ala
130 135 140

Gly Ser Pro Ser Lys Glu Asp Lys Lys Gln Ala Asn Ile Lys Arg Gln
145 150 155 160

Leu Met Thr Asn Phe Ile Leu Gly Ser Phe Asp Asp Tyr Ser Ser Asp
165 170 175

Glu Asp Ser Val Ala Gly Ser Ser Arg Glu Ser Thr Arg Lys Gly Ser
180 185 190

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

Arg Ala Ser Leu Gly Ala Leu Ser Leu Glu Ala Tyr Leu Thr Thr Gly
195 200 205

Glu Ala Glu Thr Arg Val Pro Thr Met Arg Pro Ser Met Ser Gly Leu
210 215 220

His Leu Val Lys Arg Gly Arg Glu His Lys Lys Leu Asp Leu His Arg
225 230 235 240

Asp Phe Thr Val Ala Ser Pro Ala Glu Phe Val Thr Arg Phe Gly Gly
245 250 255

Asp Arg Val Ile Glu Lys Val Leu Ile Ala Asn Asn Gly Ile Ala Ala
260 265 270

Val Lys Cys Met Arg Ser Ile Arg Arg Trp Ala Tyr Glu Met Phe Arg
275 280 285

Asn Glu Arg Ala Ile Arg Phe Val Val Met Val Thr Pro Glu Asp Leu
290 295 300

Lys Ala Asn Ala Glu Tyr Ile Lys Met Ala Asp His Tyr Val Pro Val
305 310 315 320

Pro Gly Gly Pro Asn Asn Asn Tyr Ala Asn Val Glu Leu Ile Val
325 330 335

Asp Ile Ala Lys Arg Ile Pro Val Gln Ala Val Trp Ala Gly Trp Gly
340 345 350

His Ala Ser Glu Asn Pro Lys Leu Pro Glu Leu Leu Cys Lys Asn Gly
355 360 365

Val Ala Phe Leu Gly Pro Pro Ser Glu Ala Met Trp Ala Leu Gly Asp
370 375 380

Lys Ile Ala Ser Thr Val Val Ala Gln Thr Leu Gln Val Pro Thr Leu
385 390 395 400

Pro Trp Ser Gly Ser Gly Leu Thr Val Glu Trp Thr Glu Asp Asp Leu
405 410 415

Gln Gln Gly Lys Arg Ile Ser Val Pro Glu Asp Val Tyr Asp Lys Gly
420 425 430

Cys Val Lys Asp Val Asp Glu Gly Leu Glu Ala Ala Glu Arg Ile Gly
435 440 445

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

Phe Pro Leu Met Ile Lys Ala Ser Glu Gly Gly Gly Gly Lys Gly Ile
 450 455 460
 Arg Lys Ala Glu Ser Ala Glu Asp Phe Pro Ile Leu Phe Arg Gln Val
 465 470 475 480
 Gln Ser Glu Ile Pro Gly Ser Pro Ile Phe Leu Met Lys Leu Ala Gln
 485 490 495
 His Ala Arg His Leu Glu Val Gln Ile Leu Ala Asp Gln Tyr Gly Asn
 500 505 510
 Ala Val Ser Leu Phe Gly Arg Asp Cys Ser Ile Gln Arg Arg His Gln
 515 520 525
 Lys Ile Val Glu Glu Ala Pro Ala Thr Ile Ala Pro Leu Ala Ile Phe
 530 535 540
 Glu Phe Met Glu Gln Cys Ala Ile Arg Leu Ala Lys Thr Val Gly Tyr
 545 550 555 560
 Val Ser Ala Gly Thr Val Glu Tyr Leu Tyr Ser Gln Asp Gly Ser Phe
 565 570 575
 His Phe Leu Glu Leu Asn Pro Arg Leu Gln Val Glu His Pro Cys Thr
 580 585 590
 Glu Met Ile Ala Asp Val Asn Leu Pro Ala Ala Gln Leu Gln Ile Ala
 595 600 605
 Met Gly Val Pro Leu His Arg Leu Lys Asp Ile Arg Leu Leu Tyr Gly
 610 615 620
 Glu Ser Pro Trp Gly Val Thr Pro Ile Ser Phe Glu Thr Pro Ser Asn
 625 630 635 640
 Pro Pro Leu Ala Arg Gly His Val Ile Ala Ala Arg Ile Thr Ser Glu
 645 650 655
 Asn Pro Asp Glu Gly Phe Lys Pro Ser Ser Gly Thr Val Gln Glu Leu
 660 665 670
 Asn Phe Arg Ser Ser Lys Asn Val Trp Gly Tyr Phe Ser Val Ala Ala
 675 680 685
 Thr Gly Gly Leu His Glu Phe Ala Asp Ser Gln Phe Gly His Cys Phe
 690 695 700

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

Ser Trp Gly Glu Asn Arg Glu Glu Ala Ile Ser Asn Met Val Val Ala
705 710 715 720

Leu Lys Glu Leu Ser Ile Arg Gly Asp Phe Arg Thr Thr Val Glu Tyr
725 730 735

Leu Ile Asn Leu Leu Glu Thr Glu Ser Phe Gln Asn Asn Asp Ile Asp
740 745 750

Thr Gly Trp Leu Asp Tyr Leu Ile Ala Glu Lys Val Gln Ala Glu Lys
755 760 765

Pro Asp Ile Met Leu Gly Val Val Cys Gly Ala Leu Asn Val Ala Asp
770 775 780

Ala Met Phe Arg Thr Cys Met Thr Asp Phe Leu His Ser Leu Glu Arg
785 790 795 800

Gly Gln Val Leu Pro Ala Asp Ser Leu Leu Asn Leu Val Asp Val Glu
805 810 815

Leu Ile Tyr Gly Gly Val Lys Tyr Ile Leu Lys Val Ala Arg Gln Ser
820 825 830

Leu Thr Met Phe Val Leu Ile Met Asn Gly Cys His Ile Glu Ile Asp
835 840 845

Ala His Arg Leu Asn Asp Gly Gly Leu Leu Leu Ser Tyr Asn Gly Asn
850 855 860

Ser Tyr Thr Thr Tyr Met Lys Glu Glu Val Asp Ser Tyr Arg Ile Thr
865 870 875 880

Ile Gly Asn Lys Thr Cys Val Phe Glu Lys Glu Asn Asp Pro Thr Val
885 890 895

Leu Arg Ser Pro Ser Ala Gly Lys Leu Thr Gln Tyr Thr Val Glu Asp
900 905 910

Gly Gly His Val Glu Ala Gly Ser Ser Tyr Ala Glu Met Glu Val Met
915 920 925

Lys Met Ile Met Thr Leu Asn Val Gln Glu Arg Gly Arg Val Lys Tyr
930 935 940

Ile Lys Arg Pro Gly Ala Val Leu Glu Ala Gly Cys Val Val Ala Arg

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

945 950 955 960
 Leu Glu Leu Asp Asp Pro Ser Lys Val His Pro Ala Glu Pro Phe Thr
 965 970 975
 Gly Glu Leu Pro Ala Gln Gln Thr Leu Pro Ile Leu Gly Glu Lys Leu
 980 985 990
 His Gln Val Phe His Ser Val Leu Glu Asn Leu Thr Asn Val Met Ser
 995 1000 1005
 Gly Phe Cys Leu Pro Glu Pro Val Phe Ser Ile Lys Leu Lys Glu
 1010 1015 1020
 Trp Val Gln Lys Leu Met Met Thr Leu Arg His Pro Ser Leu Pro
 1025 1030 1035
 Leu Leu Glu Leu Gln Glu Ile Met Thr Ser Val Ala Gly Arg Ile
 1040 1045 1050
 Pro Ala Pro Val Glu Lys Ser Val Arg Arg Val Met Ala Gln Tyr
 1055 1060 1065
 Ala Ser Asn Ile Thr Ser Val Leu Cys Gln Phe Pro Ser Gln Gln
 1070 1075 1080
 Ile Ala Thr Ile Leu Asp Cys His Ala Ala Thr Leu Gln Arg Lys
 1085 1090 1095
 Ala Asp Arg Glu Val Phe Phe Ile Asn Thr Gln Ser Ile Val Gln
 1100 1105 1110
 Leu Val Gln Arg Tyr Arg Ser Gly Ile Arg Gly Tyr Met Lys Thr
 1115 1120 1125
 Val Val Leu Asp Leu Leu Arg Arg Tyr Leu Arg Val Glu His His
 1130 1135 1140
 Phe Gln Gln Ala His Tyr Asp Lys Cys Val Ile Asn Leu Arg Glu
 1145 1150 1155
 Gln Phe Lys Pro Asp Met Ser Gln Val Leu Asp Cys Ile Phe Ser
 1160 1165 1170
 His Ala Gln Val Ala Lys Lys Asn Gln Leu Val Ile Met Leu Ile
 1175 1180 1185

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

Asp	Glu	Leu	Cys	Gly	Pro	Asp	Pro	Ser	Leu	Ser	Asp	Glu	Leu	Ile
	1190					1195					1200			
Ser	Ile	Leu	Asn	Glu	Leu	Thr	Gln	Leu	Ser	Lys	Ser	Glu	His	Cys
	1205					1210					1215			
Lys	Val	Ala	Leu	Arg	Ala	Arg	Gln	Ile	Leu	Ile	Ala	Ser	His	Leu
	1220					1225					1230			
Pro	Ser	Tyr	Glu	Leu	Arg	His	Asn	Gln	Val	Glu	Ser	Ile	Phe	Leu
	1235					1240					1245			
Ser	Ala	Ile	Asp	Met	Tyr	Gly	His	Gln	Phe	Cys	Pro	Glu	Asn	Leu
	1250					1255					1260			
Lys	Lys	Leu	Ile	Leu	Ser	Glu	Thr	Thr	Ile	Phe	Asp	Val	Leu	Pro
	1265					1270					1275			
Thr	Phe	Phe	Tyr	His	Ala	Asn	Lys	Val	Val	Cys	Met	Ala	Ser	Leu
	1280					1285					1290			
Glu	Val	Tyr	Val	Arg	Arg	Gly	Tyr	Ile	Ala	Tyr	Glu	Leu	Asn	Ser
	1295					1300					1305			
Leu	Gln	His	Arg	Gln	Leu	Pro	Asp	Gly	Thr	Cys	Val	Val	Glu	Phe
	1310					1315					1320			
Gln	Phe	Met	Leu	Pro	Ser	Ser	His	Pro	Asn	Arg	Met	Thr	Val	Pro
	1325					1330					1335			
Ile	Ser	Ile	Thr	Asn	Pro	Asp	Leu	Leu	Arg	His	Ser	Thr	Glu	Leu
	1340					1345					1350			
Phe	Met	Asp	Ser	Gly	Phe	Ser	Pro	Leu	Cys	Gln	Arg	Met	Gly	Ala
	1355					1360					1365			
Met	Val	Ala	Phe	Arg	Arg	Phe	Glu	Asp	Phe	Thr	Arg	Asn	Phe	Asp
	1370					1375					1380			
Glu	Val	Ile	Ser	Cys	Phe	Ala	Asn	Val	Pro	Lys	Asp	Thr	Pro	Leu
	1385					1390					1395			
Phe	Ser	Glu	Ala	Arg	Thr	Ser	Leu	Tyr	Ser	Glu	Asp	Asp	Cys	Lys
	1400					1405					1410			
Ser	Leu	Arg	Glu	Glu	Pro	Ile	His	Ile	Leu	Asn	Val	Ser	Ile	Gln
	1415					1420					1425			

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

Cys	Ala	Asp	His	Leu	Glu	Asp	Glu	Ala	Leu	Val	Pro	Ile	Leu	Arg
	1430					1435					1440			
Thr	Phe	Val	Gln	Ser	Lys	Lys	Asn	Ile	Leu	Val	Asp	Tyr	Gly	Leu
	1445					1450					1455			
Arg	Arg	Ile	Thr	Phe	Leu	Ile	Ala	Gln	Glu	Lys	Glu	Phe	Pro	Lys
	1460					1465					1470			
Phe	Phe	Thr	Phe	Arg	Ala	Arg	Asp	Glu	Phe	Ala	Glu	Asp	Arg	Ile
	1475					1480					1485			
Tyr	Arg	His	Leu	Glu	Pro	Ala	Leu	Ala	Phe	Gln	Leu	Glu	Leu	Asn
	1490					1495					1500			
Arg	Met	Arg	Asn	Phe	Asp	Leu	Thr	Ala	Val	Pro	Cys	Ala	Asn	His
	1505					1510					1515			
Lys	Met	His	Leu	Tyr	Leu	Gly	Ala	Ala	Lys	Val	Lys	Glu	Gly	Val
	1520					1525					1530			
Glu	Val	Thr	Asp	His	Arg	Phe	Phe	Ile	Arg	Ala	Ile	Ile	Arg	His
	1535					1540					1545			
Ser	Asp	Leu	Ile	Thr	Lys	Glu	Ala	Ser	Phe	Glu	Tyr	Leu	Gln	Asn
	1550					1555					1560			
Glu	Gly	Glu	Arg	Leu	Leu	Leu	Glu	Ala	Met	Asp	Glu	Leu	Glu	Val
	1565					1570					1575			
Ala	Phe	Asn	Asn	Thr	Ser	Val	Arg	Thr	Asp	Cys	Asn	His	Ile	Phe
	1580					1585					1590			
Leu	Asn	Phe	Val	Pro	Thr	Val	Ile	Met	Asp	Pro	Phe	Lys	Ile	Glu
	1595					1600					1605			
Glu	Ser	Val	Arg	Tyr	Met	Val	Met	Arg	Tyr	Gly	Ser	Arg	Leu	Trp
	1610					1615					1620			
Lys	Leu	Arg	Val	Leu	Gln	Ala	Glu	Val	Lys	Ile	Asn	Ile	Arg	Gln
	1625					1630					1635			
Thr	Thr	Thr	Gly	Ser	Ala	Val	Pro	Ile	Arg	Leu	Phe	Ile	Thr	Asn
	1640					1645					1650			
Glu	Ser	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Asp	Ile	Ser	Leu	Tyr	Lys	Glu	Val	Thr
	1655					1660					1665			

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

Asp	Ser	Arg	Ser	Gly	Asn	Ile	Met	Phe	His	Ser	Phe	Gly	Asn	Lys
1670						1675					1680			
Gln	Gly	Pro	Gln	His	Gly	Met	Leu	Ile	Asn	Thr	Pro	Tyr	Val	Thr
1685						1690					1695			
Lys	Asp	Leu	Leu	Gln	Ala	Lys	Arg	Phe	Gln	Ala	Gln	Thr	Leu	Gly
1700						1705					1710			
Thr	Thr	Tyr	Ile	Tyr	Asp	Phe	Pro	Glu	Met	Phe	Arg	Gln	Ala	Leu
1715						1720					1725			
Phe	Lys	Leu	Trp	Gly	Ser	Pro	Asp	Lys	Tyr	Pro	Lys	Asp	Ile	Leu
1730						1735					1740			
Thr	Tyr	Thr	Glu	Leu	Val	Leu	Asp	Ser	Gln	Gly	Gln	Leu	Val	Glu
1745						1750					1755			
Met	Asn	Arg	Leu	Pro	Gly	Gly	Asn	Glu	Val	Gly	Met	Val	Ala	Phe
1760						1765					1770			
Lys	Met	Arg	Phe	Lys	Thr	Gln	Glu	Tyr	Pro	Glu	Gly	Arg	Asp	Val
1775						1780					1785			
Ile	Val	Ile	Gly	Asn	Asp	Ile	Thr	Phe	Arg	Ile	Gly	Ser	Phe	Gly
1790						1795					1800			
Pro	Gly	Glu	Asp	Leu	Leu	Tyr	Leu	Arg	Ala	Ser	Glu	Met	Ala	Arg
1805						1810					1815			
Ala	Glu	Gly	Ile	Pro	Lys	Ile	Tyr	Val	Ala	Ala	Asn	Ser	Gly	Ala
1820						1825					1830			
Arg	Ile	Gly	Met	Ala	Glu	Glu	Ile	Lys	His	Met	Phe	His	Val	Ala
1835						1840					1845			
Trp	Val	Asp	Pro	Glu	Asp	Pro	His	Lys	Gly	Phe	Lys	Tyr	Leu	Tyr
1850						1855					1860			
Leu	Thr	Pro	Gln	Asp	Tyr	Thr	Arg	Ile	Ser	Ser	Leu	Asn	Ser	Val
1865						1870					1875			
His	Cys	Lys	His	Ile	Glu	Glu	Gly	Gly	Glu	Ser	Arg	Tyr	Met	Ile
1880						1885					1890			
Thr	Asp	Ile	Ile	Gly	Lys	Asp	Asp	Gly	Leu	Gly	Val	Glu	Asn	Leu

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

1895						1900						1905
Arg	Gly	Ser	Gly	Met	Ile	Ala	Gly	Glu	Ser	Ser	Leu	Ala Tyr Glu
	1910					1915					1920	
Glu	Ile	Val	Thr	Ile	Ser	Leu	Val	Thr	Cys	Arg	Ala	Ile Gly Ile
	1925					1930					1935	
Gly	Ala	Tyr	Leu	Val	Arg	Leu	Gly	Gln	Arg	Val	Ile	Gln Val Glu
	1940					1945					1950	
Asn	Ser	His	Ile	Ile	Leu	Thr	Gly	Ala	Ser	Ala	Leu	Asn Lys Val
	1955					1960					1965	
Leu	Gly	Arg	Glu	Val	Tyr	Thr	Ser	Asn	Asn	Gln	Leu	Gly Gly Val
	1970					1975					1980	
Gln	Ile	Met	His	Tyr	Asn	Gly	Val	Ser	His	Ile	Thr	Val Pro Asp
	1985					1990					1995	
Asp	Phe	Glu	Gly	Val	Tyr	Thr	Ile	Leu	Glu	Trp	Leu	Ser Tyr Met
	2000					2005					2010	
Pro	Lys	Asp	Asn	His	Ser	Pro	Val	Pro	Ile	Ile	Thr	Pro Thr Asp
	2015					2020					2025	
Pro	Ile	Asp	Arg	Glu	Ile	Glu	Phe	Leu	Pro	Ser	Arg	Ala Pro Tyr
	2030					2035					2040	
Asp	Pro	Arg	Trp	Met	Leu	Ala	Gly	Arg	Pro	His	Pro	Thr Leu Lys
	2045					2050					2055	
Gly	Thr	Trp	Gln	Ser	Gly	Phe	Phe	Asp	His	Gly	Ser	Phe Lys Glu
	2060					2065					2070	
Ile	Met	Ala	Pro	Trp	Ala	Gln	Thr	Val	Val	Thr	Gly	Arg Ala Arg
	2075					2080					2085	
Leu	Gly	Gly	Ile	Pro	Val	Gly	Val	Ile	Ala	Val	Glu	Thr Arg Thr
	2090					2095					2100	
Val	Glu	Val	Ala	Val	Pro	Ala	Asp	Pro	Ala	Asn	Leu	Asp Ser Glu
	2105					2110					2115	
Ala	Lys	Ile	Ile	Gln	Gln	Ala	Gly	Gln	Val	Trp	Phe	Pro Asp Ser
	2120					2125					2130	

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

Ala	Tyr	Lys	Thr	Ala	Gln	Ala	Ile	Lys	Asp	Phe	Asn	Arg	Glu	Lys
	2135					2140					2145			
Leu	Pro	Leu	Met	Ile	Phe	Ala	Asn	Trp	Arg	Gly	Phe	Ser	Gly	Gly
	2150					2155					2160			
Met	Lys	Asp	Met	Tyr	Asp	Gln	Val	Leu	Lys	Phe	Gly	Ala	Tyr	Ile
	2165					2170					2175			
Val	Asp	Gly	Leu	Arg	Gln	Tyr	Lys	Gln	Pro	Ile	Leu	Ile	Tyr	Ile
	2180					2185					2190			
Pro	Pro	Tyr	Ala	Glu	Leu	Arg	Gly	Gly	Ser	Trp	Val	Val	Ile	Asp
	2195					2200					2205			
Ala	Thr	Ile	Asn	Pro	Leu	Cys	Ile	Glu	Met	Tyr	Ala	Asp	Lys	Glu
	2210					2215					2220			
Ser	Arg	Gly	Gly	Val	Leu	Glu	Pro	Glu	Gly	Thr	Val	Glu	Ile	Lys
	2225					2230					2235			
Phe	Arg	Lys	Lys	Asp	Leu	Ile	Lys	Ser	Met	Arg	Arg	Ile	Asp	Pro
	2240					2245					2250			
Ala	Tyr	Lys	Lys	Leu	Met	Glu	Gln	Leu	Gly	Glu	Pro	Asp	Leu	Ser
	2255					2260					2265			
Asp	Lys	Asp	Arg	Lys	Asp	Leu	Glu	Gly	Arg	Leu	Lys	Ala	Arg	Glu
	2270					2275					2280			
Asp	Leu	Leu	Leu	Pro	Ile	Tyr	His	Gln	Val	Ala	Val	Gln	Phe	Ala
	2285					2290					2295			
Asp	Phe	His	Asp	Thr	Pro	Gly	Arg	Met	Leu	Glu	Lys	Gly	Val	Ile
	2300					2305					2310			
Ser	Asp	Ile	Leu	Glu	Trp	Lys	Thr	Ala	Arg	Thr	Phe	Leu	Tyr	Trp
	2315					2320					2325			
Arg	Leu	Arg	Arg	Leu	Leu	Leu	Glu	Asp	Gln	Val	Lys	Gln	Glu	Ile
	2330					2335					2340			
Leu	Gln	Ala	Ser	Gly	Glu	Leu	Ser	His	Val	His	Ile	Gln	Ser	Met
	2345					2350					2355			
Leu	Arg	Arg	Trp	Phe	Val	Glu	Thr	Glu	Gly	Ala	Val	Lys	Ala	Tyr
	2360					2365					2370			

PC71802A Sequence Listing Feb 20 2012

Leu	Trp	Asp	Asn	Asn	Gln	Val	Val	Val	Gln	Trp	Leu	Glu	Gln	His
2375						2380					2385			
Trp	Gln	Ala	Gly	Asp	Gly	Pro	Arg	Ser	Thr	Ile	Arg	Glu	Asn	Ile
2390						2395					2400			
Thr	Tyr	Leu	Lys	His	Asp	Ser	Val	Leu	Lys	Thr	Ile	Arg	Gly	Leu
2405						2410					2415			
Val	Glu	Glu	Asn	Pro	Glu	Val	Ala	Val	Asp	Cys	Val	Ile	Tyr	Leu
2420						2425					2430			
Ser	Gln	His	Ile	Ser	Pro	Ala	Glu	Arg	Ala	Gln	Val	Val	His	Leu
2435						2440					2445			
Leu	Ser	Thr	Met	Asp	Ser	Pro	Ala	Ser	Thr					
2450						2455								

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC71802A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2012/051732	International filing date (<i>day/month/year</i>) 09/04/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 22/04/2011
Applicant PFIZER INC.		

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 4 sheets.

☒ 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:

- ☒ 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**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
- ☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PYRAZOLOSPIROKETONE DERIVATIVES FOR USE AS ACETYL-COA CARBOXYLASE INHIBITORS

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, 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 SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2012/051732

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
 - a. (means)

☐

 on paper
 - ☒

 in electronic form
 - b. (time)

☒

 in the international application as filed
 - ☐

 together with the international application in electronic form
 - ☐

 subsequently to this Authority for the purpose of search
2.

☐

 In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2012/051732

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/10 C07D519/00 A61K31/438 A61P3/10 A61P3/04 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 A61K A61P		
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 practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	SCOTT W. BAGLEY ET AL: "Synthesis of 7-Oxo-dihydrospiro[indazole-5,4'-piperidine] Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors", THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 77, no. 3, 3 February 2012 (2012-02-03), pages 1497-1506, XP55030451, ISSN: 0022-3263, DOI: 10.1021/jo202377g the whole document	1-14
X,P	WO 2012/042433 A1 (PFIZER [US]; DIDIUK MARY THERESA [US]; DOW ROBERT LEE [US]; GRIFFITH D) 5 April 2012 (2012-04-05) the whole document ----- -/--	1-14
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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 application or patent 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
20 June 2012		27/06/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Johnson, Claire

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2012/051732

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2011/058474 A1 (PFIZER [US]; BAGLEY SCOTT WILLIAM [US]; GRIFFITH DAVID ANDREW [US]; KU) 19 May 2011 (2011-05-19) the whole document -----	1-14
X,P	WO 2011/058473 A1 (PFIZER [US]; BAGLEY SCOTT WILLIAM [US]; GRIFFITH DAVID ANDREW [US]; KU) 19 May 2011 (2011-05-19) the whole document -----	1-14
A	WO 2009/144554 A1 (PFIZER [US]; CORBETT JEFFREY WAYNE [US]; ELLIOTT RICHARD LOUIS [US]; F) 3 December 2009 (2009-12-03) claims 1,16 -----	1-14
A	WO 2010/002010 A1 (BANYU PHARMA CO LTD [JP]; JONA HIDEKI [JP]; SHIBATA YOSHIHIRO [JP]; YA) 7 January 2010 (2010-01-07) claims 1,15 -----	1-14
A	EP 2 123 652 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]) 25 November 2009 (2009-11-25) claims 1,15 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/051732

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012042433	A1	05-04-2012	NONE	
WO 2011058474	A1	19-05-2011	AR 078944 A1 TW 201127838 A US 2011111046 A1 UY 33020 A WO 2011058474 A1	14-12-2011 16-08-2011 12-05-2011 30-06-2011 19-05-2011
WO 2011058473	A1	19-05-2011	NONE	
WO 2009144554	A1	03-12-2009	CA 2724774 A1 EP 2297163 A1 JP 2011521939 A US 2011028390 A1 WO 2009144554 A1	03-12-2009 23-03-2011 28-07-2011 03-02-2011 03-12-2009
WO 2010002010	A1	07-01-2010	AU 2009266730 A1 CA 2729412 A1 EP 2307422 A1 JP 2011526584 A US 2011077262 A1 WO 2010002010 A1	07-01-2010 07-01-2010 13-04-2011 13-10-2011 31-03-2011 07-01-2010
EP 2123652	A1	25-11-2009	EP 2123652 A1 US 2010113418 A1 WO 2008102749 A1	25-11-2009 06-05-2010 28-08-2008