



Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

Nov
QF 081

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PCT
09-54954
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVEN

TITULO: INHIBIDORES ESPIRO CETONA DE ACETIL-CoA CARBOXILASA

SOLICITANTE: PFIZER PRODUCTS INC.

DIRECCIÓN: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340 E.U.A

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 28 de Mayo de 2009

991

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK M

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054954- -00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:21:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 286

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000090

SOLICITUD DE:

1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Eastern Point Road, Groton, CT
06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8a-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Jeffrey Wayne CORBETT 2) Richard Louis ELLIOTT 3) Andrew Simon BELL

Dirección: 1y 2) Eastern Point Road, Groton, CT 06340 E.U.A., 3)
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ Gran Bretaña

Nacionalidad o Domicilio: 1 y 2) Estadounidenses, 3) Britanica

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2007/003639 Fecha Noviembre 16, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/065508 Fecha June 5, 2008

6
Título (54) INHIBIDORES ESPIRO CETONA DE ACETIL-CoA CARBOXILASA

Clasificación Internacional (51) C07D 491/107, A61K 31/39, A61P 5/00

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 29, 2006

(31) Número de Solicitud

60/861,779

9
Comprobante de pago No. 09-38.783

Fecha 27 de Mayo de 2009

10

ANEXOS

2

☒ x

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

☒ x

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

☒ x

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-120232

☐

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

☐

Declaraciones.

☒ x

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

☒ x

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

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

☒ x

Otros. Búsqueda Internacional

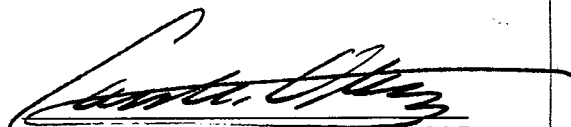
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

☐

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE


C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-054954- -00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:21:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 286

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 38,783

FECHA : MAYO 27 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800015	27/05/2009	4,952,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

TRADUCCION OFICIAL No. 05-223

Efectuada el día 9 de diciembre de 2005, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial por Resolución No. 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho el 11 de febrero de 2002.

Traducción de las Autenticaciones Notariales y subsiguientes correspondientes a un Poder otorgado por PFIZER PRODUCTS, INC., a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Friieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro, documento este que viene en español, se explica por sí solo y fue firmado por Grover F. Fuller, Jr. el 17 de noviembre de 2005 en Nueva York, Estados Unidos de América.

También en inglés y en español viene Certificación Notarial mediante la cual se confirma el nombre y cargo de Grover F. Fuller, Jr, así como la existencia legal de la compañía. Dicha certificación notarial está firmada por Susan Z. Killian, Notario Público de Nueva York, cuyo cargo expira el 4 de octubre de 2008, según consta en su correspondiente sello notarial.

Suscrito y jurado ante mi el 17 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Susan Z. Killian



SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 22.1
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS
RESOLUCIÓN NO. 0138 DEL 11 DE FEBRERO DE 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

5

ESTADO DE NUEVA YORK - CONDADO DE NUEVA YORK No. 467518

El suscrito, Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York, tribunal éste provisto de sello por ley, por medio de este documento certifico conforme a la ley ejecutiva del Estado de Nueva York que Susan Z. Killian, cuyo nombre aparece suscrito en la declaración jurada o certificado de reconocimiento anexo, desempeñaba en el momento de tomar el mismo, las funciones de Notario Público, en y para el Estado de Nueva York, estando debidamente comisionado bajo juramento y habilitado como tal; que conforme a la ley en mi despacho obra un certificado de su nombramiento con su firma autógrafa; que conozco bien la letra manuscrita de dicho Notario Público o he comparado la firma que aparece en el instrumento anexo con la que reposa en los archivos de mi oficina, y creo en conciencia que la misma es auténtica.

EN FE DE LO CUAL, firmo de mi puño y letra y estampo mi sello oficial, el día 22 de noviembre de 2005.

(Fdo.) Norman Goodman, Escribano del Condado y del Tribunal Supremo del Estado de Nueva York.

SERGIO ANDRES RUEDA IGLESIAS
C. C. S. 1.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLES / INGLES - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO DE 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

6

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
El presente documento público
2. Fue firmado por: Norman Goodman
3. Que actuó en su calidad de: Escribano del Condado
4. Lleva el sello del Condado de Nueva York
Se certificó:
5. En Nueva York, Nueva York
6. El 22 de noviembre de 2005
7. Por parte del Secretario de Estado, (Encargado) del
Estado de Nueva York
8. Bajo el Número **NYC-10404952A**
9. Aparece Sello del Estado de Nueva York
10. Firmado por: James Bizzarri, Secretario de Estado
Especial Encargado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


Sergio Andrés Rueda Iglesias
c.c. 80.424.773 de Bogotá

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C.C. 80.424.773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
REGISTRACION NO. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
SECRETARÍA DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

Apostille

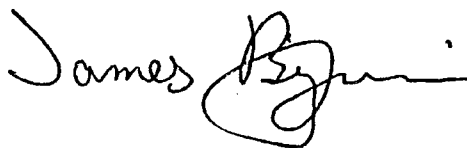
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

2

1. Country: **United States of America**
This public document
2. has been signed by **Norman Goodman**
3. acting in the capacity of **County Clerk**
4. bears the seal/stamp of the county of **New York**

Certified

5. At New York, New York
6. the 22nd day of November 2005
7. by Special Deputy Secretary of State, State of New York
8. No. NYC-10404952A
9. Seal/Stamp
10. Signature



James Bizzarri
Special Deputy Secretary of State

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

COLOMBIA

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

PFIZER PRODUCTS INC.,

domiciled in

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

PFIZER PRODUCTS INC.,

By:

Grover F. Fuller, Jr.

Vice President, Attorney-In- Fact

Date/Fecha:

17 November 2005

City, Country/Ciudad, País: New York, NY USA

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahín
Zaava Ravi
Jacqueline Chaparrón
Jose Luis Londoño
Camilo Alvarado
Felipe Mendoza
Canilo Rodríguez
Santiago Pardo
Of Comis
Guillermo Chahín
Graciela Mel

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

En esta fecha,

The undersigned Notary Public certifies:

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Grover F. Fuller, Jr.

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

Street 150 East 42nd Street

City New York

State New York 10017-5612 USA

signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Attorney-In-Fact of **PFIZER PRODUCTS INC.**

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

3. That **PFIZER PRODUCTS INC.**, having its principal place of business located in Groton, State of Connecticut 06340, United States of America

4. Que con sede principal ubicada en

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

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

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

NOTARY PUBLIC (Signature):

Susan Z. Killian



SUSAN Z. KILLIAN
Notary Public, State of New York
No. 01K16116521
Qualified in New York County
Commission Expires October 4, 2008

State of New York
County of New York
SWORN to and SUBSCRIBED before me
this 11 day of Nov. 2005
Susan Z. Killian

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 June 2008 (05.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/065508 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 491/107 (2006.01) A61P 5/00 (2006.01)
A61K 31/39 (2006.01)

(74) Agent: FULLER, Grover, F., Jr.; Pfizer Inc., 150 East
42nd Street, New York, NY 10017 (US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2007/003639

(22) International Filing Date:
16 November 2007 (16.11.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/861,779 29 November 2006 (29.11.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CORBETT, Jeffrey,
Wayne [US/US]; Pfizer Global Research & Development,
Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US). ELLIOTT,
Richard, Louis [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
BELL, Andrew, Simon [GB/GB]; Pfizer Global Research
and Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13
9NJ (GB).

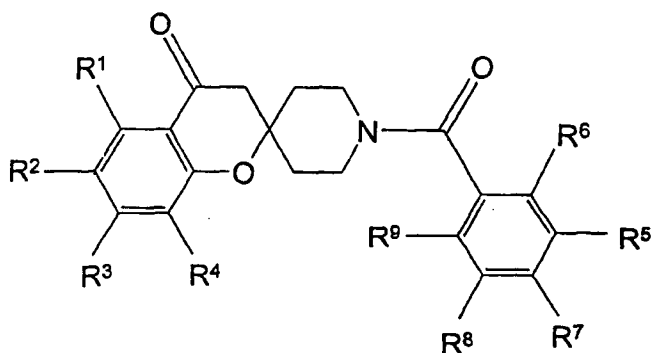
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, 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, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
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,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(54) Title: SPIROKETONE ACETYL-COA CARBOXYLASE INHIBITORS



(57) Abstract: The invention provides
compounds of Formula (1) or a pharmaceutically
acceptable salt of said compound, wherein R¹,
R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ and R⁹ are as described
herein; pharmaceutical compositions thereof;
and the use thereof in treating mammals suffering
from the condition of being overweight.

SPIROKETONE ACETYL-CoA CARBOXYLASE INHIBITORS

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates to substituted 1'-(benzoyl)spiro[chromene-2;4'-piperidin]-4(3H)-one compounds that act as inhibitors of acetyl-CoA carboxylases and their use in treating obesity.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Extreme obesity is a major illness in the United States and other countries. Its complications include hypertension, diabetes, coronary artery disease, stroke, congestive heart failure, venous disease, multiple orthopedic problems and pulmonary insufficiency with markedly decreased life expectancy. Medical management including dietary, psychotherapy, medications and behavioral modification techniques have yielded extremely poor results in multiple trials. Several surgical techniques have been tried which have bypassed the absorptive surface of the small intestine or have been aimed at reducing the stomach size by either partition or bypass. These procedures have been proven both hazardous to perform in morbidly obese patients and have been fraught with numerous life-threatening postoperative complications. Moreover such operative procedures are often difficult to reverse.

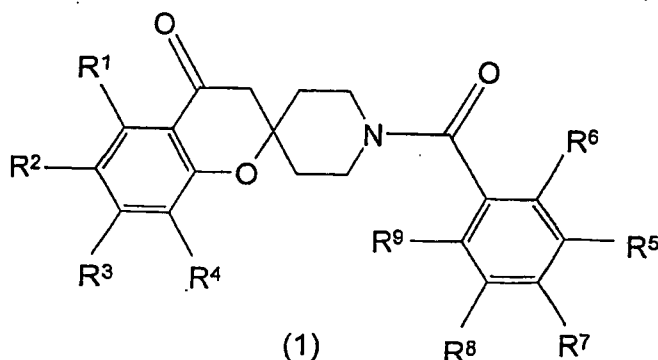
Acetyl-CoA carboxylases (ACC) are a family of enzymes found in most species and are associated with fatty acid synthesis and metabolism through catalyzing the production of malonyl-CoA from acetyl-CoA. In mammals, two isoforms of the ACC enzyme have been identified. ACC1, which is expressed at high levels 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 form malonyl-CoA, it is metabolized through the Krebs cycle. ACC2, which is a minor component of hepatic ACC but the predominant isoform in heart and skeletal muscle, and catalyzes the production of malonyl-CoA at the cystolic surface of mitochondria, 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-I may also deplete liver and adipose tissue TG stores in obese subjects consuming a high or low-fat diet, leading to selective loss of body fat.

Currently, no ACC1 or ACC2 inhibitors are being used as anti-obesity medicaments.

Therefore, there is a continuing need for medicaments containing ACC1 and ACC2 inhibitors to respectively treat obesity by inhibiting fatty acid synthesis and by increasing fatty acid oxidation.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds having the structure of Formula (1)



12

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- (a) R^1 is H, OH, halo, cyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} haloalkoxy, C_{1-3} alkylsulfonyl-, $-CO(O)H$, $-C(O)OC_{1-3}$ alkyl or phenyl, wherein said phenyl is optionally substituted with one to five R^{10} ;
- (b) each R^{10} is independently OH, halo, cyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl or C_{1-3} haloalkoxy;
- (c) R^2 and R^3 are each independently H, OH, halo, cyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} haloalkoxy, C_{1-3} alkylsulfonyl-, $-CO(O)H$, $-C(O)OC_{1-3}$ alkyl, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, or phenyl wherein said phenyl is optionally substituted with one to five R^{10} ;
- (d) R^{11} and R^{12} are taken separately and are each independently H or C_{1-3} alkyl, or R^{11} and R^{12} are taken together, with the nitrogen to which they are attached, to form a 4-7-membered heterocycloalkyl;
- (e) R^4 is H, halo, cyano, C_{1-3} alkyl or C_{1-3} haloalkyl;
- (f) R^6 is taken separately and is H, OH, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl or C_{1-3} haloalkoxy;
- (g) R^7 is taken separately and is H, OH, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl or C_{1-3} haloalkoxy;
- (h) R^5 is taken separately and is a 4-7-membered heteroaryl optionally substituted with halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkyl-OH, C_{1-3} haloalkyl or C_{1-3} ; or
- (i) R^5 is taken together with R^6 or R^7 , and with the phenyl to which R^5 and R^6 or R^7 are attached, to form a polycyclic heterocyclic radical, with a nitrogen-bearing ring wherein at least one nitrogen atom is bound to a carbon atom of said phenyl, wherein the nitrogen-bearing ring is optionally fused to cyclohexene, 5,6-dihydro-pyridine or 5,6-dihydro-1H-pyridin-2-one, and wherein the nitrogen-bearing ring is optionally substituted independently with one to two oxo, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkyl-OH, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} haloalkoxy, 4-7-membered heteroaryl, 4-7-membered heterocycloalkyl or phenyl, wherein said phenyl is optionally substituted with one to five R^{10} , provided that R^5 is not taken together with R^6 to form a benzotriazolyl or a benzooxadiazolyl and provided that R^5 is not taken together with R^7 to form a benzooxadiazolyl; and
- (j) R^8 and R^9 are independently H, OH, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl or C_{1-3} haloalkoxy, provided that said compound is not 1'-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ylcarbonyl)-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, 6-chloro-7-methyl-1'-[3-(1H-pyrazol-4-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, 6,7-dimethyl-1'-[3-(1H-pyrazol-4-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one or 6,7-dimethyl-1'-[3-(1H-pyrazol-4-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (1) or one of the compounds 1'-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ylcarbonyl)-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one; 6-chloro-7-methyl-1'-[3-(1H-pyrazol-4-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one; 6,7-dimethyl-1'-[3-(1H-pyrazol-4-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one; and 6,7-dimethyl-1'-[3-(1H-pyrazol-4-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound; and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle, diluent or excipient.

The present invention further relates to a method of treating a condition of being overweight in a mammal in need of such treatment, which comprises administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound of Formula (1) or 1'-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ylcarbonyl)-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one; 6-chloro-7-methyl-1'-[3-(1H-pyrazol-4-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one; 6,7-dimethyl-1'-[3-(1H-pyrazol-4-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one; and 6,7-dimethyl-1'-[3-(1H-pyrazol-4-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The compounds, salts and pharmaceutical compositions of the present invention are used to treat Type 2 diabetes, insulin resistance, metabolic syndrome, atherosclerosis, hyperlipidemia, dislipidemia, congestive heart failure, coronary heart disease, stroke and cancer. Preferably, the compounds, salts and pharmaceutical compositions of the present invention are used to treat an overweight or obese condition in a mammal.

DETAILED DESCRIPTION

The terms used to describe the present invention have the following meanings herein.

The compounds and intermediates of the present invention were generally named herein according to the IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry) recommendations on Nomenclature of Organic Chemistry and the CAS Index rules.

The carbon atom content of the various hydrocarbon-containing moieties herein may be indicated by a prefix designating the minimum and maximum number of carbon atoms in the moiety, for example, the prefixes (C_a-C_b)alkyl, and C_{a-b}alkyl, indicate an alkyl moiety of the integer "a" to "b" carbon atoms, inclusive. Thus, for example, (C₁-C₆)alkyl and C₁₋₆alkyl refer to an alkyl group of one to six carbon atoms inclusive.

The term "substituted" means that a hydrogen atom on a carbon, nitrogen or sulfur atom within the radical has been replaced with a different atom or radical. The atom or molecule replacing the hydrogen atom is denoted as a "substituent."

The term "radical" denotes a group of atoms that behaves as a single reactant in a chemical reaction, e. g., an organic radical is a group of atoms that imparts characteristic properties to a compound containing it, or which remains unchanged during a series of reactions, or transformations.

The term "alkyl" denotes a straight or branched, saturated chain of carbon atoms. Examples of alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl and *tert*-butyl.

The term "alkoxy" denotes a straight or branched, monovalent, saturated chains of carbon atoms bonded to an oxygen atom. Examples of alkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy, *iso*-butoxy, *tert*-butoxy, and the like.

The term "halo" refers to chloro, fluoro or bromo.

The term "haloalkyl" refers to an alkyl group wherein one or more carbons are substituted with halo groups. Examples of haloalkyl groups include, but are not limited to, difluoromethyl, trifluoromethyl, and 1,2-difluoroethyl.

The term, "4-7-membered heterocycloalkyl" means a radical having a non-aromatic ring containing four to seven ring atoms, which include one nitrogen, and, optionally, one to two additional heteroatoms selected from the group consisting of O, N and S. Examples of said 4-7 membered heterocycloalkyl ring include, but are not limited to, azetidine, pyrrolidine, piperidine, azepane, pyrroline, imidazoline, imidazolidine, pyrazolidine morpholine, thiomorpholine and piperazine.

The term "4-7-membered heteroaryl" refers to a radical having a monocyclic aromatic ring containing four to seven ring atoms consisting of carbon and one to three heteroatoms each selected from the group consisting of O, N and S. Examples of such heteroaryls include, but are not limited to, pyrrole, pyrazole, pyridine, imidazole, oxadiazole, pyrimidine, oxazole, isoxazole, triazole, tetrazole, pyridazine, pyrazine, thiazole and thiadiazole. A heteroaryl group of the present invention can be optionally substituted one to

14

two times with substituents independently selected from halo, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ alkyl-OH, C₁₋₃ haloalkyl and C₁₋₃ haloalkoxy.

The term "polycyclic heterocyclic radical" refers to a two or three ring heterocyclic radical comprising a benzene ring which is fused to an aromatic or non-aromatic 5-6-membered nitrogen-bearing ring wherein the nitrogen-bearing ring contains one nitrogen atom which is bound to a carbon atom on the benzene ring and optionally contains an additional one to two heteroatoms selected from N, O and S. The nitrogen-bearing ring of the polycyclic heterocycle may optionally be fused to a third ring selected from the group consisting of cyclohexene and 5,6-dihydro-1H-pyridin-2-one. Examples of polycyclic heterocycle groups include, but are not limited to, 1H-indazole, 1H-benzoimidazole, quinoline, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, quinoxaline, 1H-indole, 2,3-dihydro-1H-benzoimidazole and 1H-benzo[d][1,2,3]triazole, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-carbazole, 2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole and benzoxazole. In a polycyclic heterocycle of the present invention, the nitrogen-bearing ring is optionally substituted with one to two substituents independently selected from oxo, halo, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ alkyl-OH, C₁₋₃ haloalkyl, C₁₋₃ haloalkoxy, phenyl, 4-7-membered heterocyclic ring.

The phrase "related salts" as used herein means pharmaceutically acceptable salts of compounds of the present invention.

The phrase "pharmaceutically acceptable" indicates that the designated carrier, vehicle, diluent, excipient(s), and/or salt is generally chemically and/or physically compatible with the other ingredients comprising the formulation, and physiologically compatible with the recipient thereof.

The term "mammal" relates to an individual animal that is a member of the taxonomic class Mammalia. Examples of mammals include, but are not limited to, humans, dogs, cats, horses and cattle. In the present invention, the preferred mammals are humans, dogs and cats. More preferably, the mammal is a human.

The phrase "therapeutically effective amount" means an amount of a compound of the present invention 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 terms "treating", "treated", or "treatment" as employed herein includes preventing (e.g., prophylaxis), palliating, slowing progression and curing a disease, such as obesity.

In one embodiment of the compounds of Formula (1), and of the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R⁵ is taken together with R⁷, the optionally substituted nitrogen-bearing ring optionally contains a second N, O, or S heteroatom. Said nitrogen-bearing ring is optionally fused to cyclohexene, 5,6-dihydro-pyridine or 5,6-dihydro-1H-pyridin-2-one.

More preferably, for the compounds and salts wherein R⁵ and R⁷ are taken together, said polycyclic heterocyclic radical is 1H-indazolyl, 1H-benzoimidazolyl, quinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, quinoxalyl, 1H-indolyl, 2,3-dihydro-1H-benzoimidazolyl, 1H-benzo-[d][1,2,3]triazolyl, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-carbazolyl, 2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido-[3,4-b]indolyl or benzoxazolyl. The nitrogen-bearing ring of said polycyclic heterocyclic radical is optionally substituted.

In this embodiment, even more preferably, the polycyclic heterocyclic radical is optionally substituted 1H-indazolyl, 1H-benzoimidazolyl, 1H-indolyl or 2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indolyl. Yet even

13

more preferably, for the compounds and salts wherein R^5 and R^7 are taken together, R^1 is H, halo, CH_3 or OCH_3 ; R^3 is H, halo, CH_3 or OCH_3 ; and R^4 is H.

In another embodiment of the compounds of Formula (1), and of the pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R^5 is taken together with R^6 , the optionally substituted nitrogen-bearing ring optionally contains a second N, O, or S heteroatom. Said nitrogen-bearing ring is optionally fused to cyclohexene, 5,6-dihydro-pyridine or 5,6-dihydro-1H-pyridin-2-one.

More preferably, for the compounds and salts wherein R^5 and R^6 are taken together, said polycyclic heterocyclic radical is 1H-indazolyl, 1H-benzoimidazolyl, 1H-indolyl or 2,3-dihydro-1H-benzoimidazolyl. The nitrogen-bearing ring of said polycyclic heterocyclic radical is optionally substituted.

In this embodiment, even more preferably, the polycyclic heterocyclic radical is optionally substituted 1H-indazolyl. Yet even more preferably, for the compounds and salts wherein R^5 and R^7 are taken together, R^1 is H, halo, CH_3 or OCH_3 ; R^3 is H, halo, CH_3 or OCH_3 ; and R^4 is H.

Wherein R^5 is taken separately, it is preferred that R^5 is an optionally substituted heteroaryl selected from the group consisting of pyrazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl and pyrimidinyl. More preferably, R^5 is an optionally substituted heteroaryl selected from the group consisting of pyrazolyl and imidazolyl. Even more preferably, R^1 is H, halo, CH_3 or OCH_3 ; R^3 is H, halo, CH_3 or OCH_3 ; and R^4 is H.

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.

Certain compounds of Formula (1) may exist in different stable conformational forms which may be separable. Torsional asymmetry due to restricted rotation about an asymmetric 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 (1) and mixtures thereof.

Pharmaceutically acceptable salts, as used herein in relation to compounds of the present invention, include pharmaceutically acceptable inorganic and organic salts of said compound. These salts can be prepared in situ during the final isolation and purification of a compound, or by separately reacting the compound or prodrug 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,

(6)

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).

The compounds and salts of the invention may exist in both unsolvated and solvated forms. The term 'solvate' is used herein to describe a molecular complex comprising the compound of the invention and one or more pharmaceutically acceptable solvent molecules, for example, ethanol. The term 'hydrate' is employed when said solvent is water. Pharmaceutically acceptable solvates include hydrates and other solvates wherein the solvent of crystallization may be isotopically substituted, e.g. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO (dimethyl sulfoxide).

Certain compounds of Formula (1) and their salts may exist in more than one crystal form. Polymorphs of compounds represented by Formula (1) form part of this invention and may be prepared by crystallization of a compound of Formula (1) 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 Formula (1) 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 (1), 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, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³⁵S, ³⁶S, ¹²⁵I, ¹²⁹I, and ¹⁸F respectively. Compounds of the present invention, and pharmaceutically acceptable salts of the compounds which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labeled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ³H and ¹⁴C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated (i.e., ³H), and carbon-14 (i.e., ¹⁴C), 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 Formula (1) of this invention and salts thereof 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 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.

The present invention further includes prodrugs of compounds of Formula (1). A prodrug of a compound of Formula (1) may be one formed in a conventional manner with a functional group of the compound, such as with an amino, hydroxy or carboxy group. The term "prodrug" means a compound that is transformed *in vivo* to yield a compound of Formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt of the compound. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

For example, as many of the compounds of the present invention incorporate an amine functional group, a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as R-carbonyl, RO-carbonyl, NRR'-carbonyl where R and R' are each independently (C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α -aminoacyl or natural α -aminoacyl-natural α -aminoacyl, -C(OH)C(O)OY' wherein Y' is H, (C₁-C₆)alkyl or benzyl, -C(OY₀)Y₁ wherein Y₀ is (C₁-C₄) alkyl and Y₁ is (C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₄)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl, -C(Y₂)Y₃ wherein Y₂ is H or methyl and Y₃ is mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl.

Similarly, if a compound of the present invention contains an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁-C₆)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α -amino(C₁-C₄)alkanoyl, arylacyl and α -aminoacyl, or α -aminoacyl- α -aminoacyl, where each α -aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂- or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate).

If a compound of the present invention contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₁₂)alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms, alkoxycarbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxycarbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxycarbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl, gamma-butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (such as β -dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N,N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C₂-C₃)alkyl.

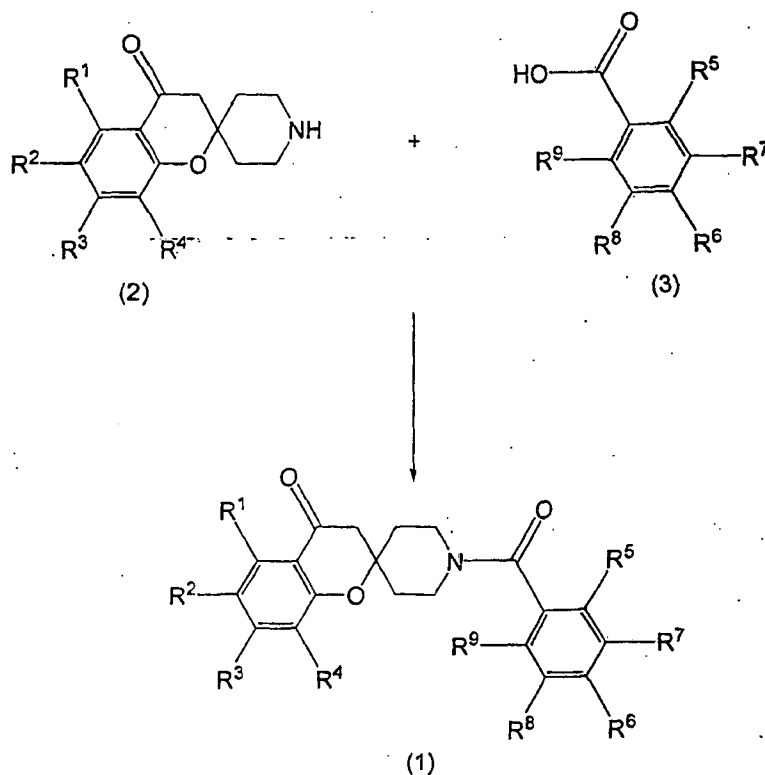
Synthesis

In general, the compounds of Formula (1) of this invention may be prepared by methods that include processes known in the chemical arts, particularly in light of the description contained herein. Certain processes for the manufacture of the compounds of Formula (1) of this invention are illustrated by the following reaction schemes. Other processes are described in the experimental section. Some of the

starting compounds for the reactions described in the schemes and Examples are prepared as illustrated herein.

The compounds of Formula (1), wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 and R^9 are as defined above, may be prepared, as shown below in Scheme A.

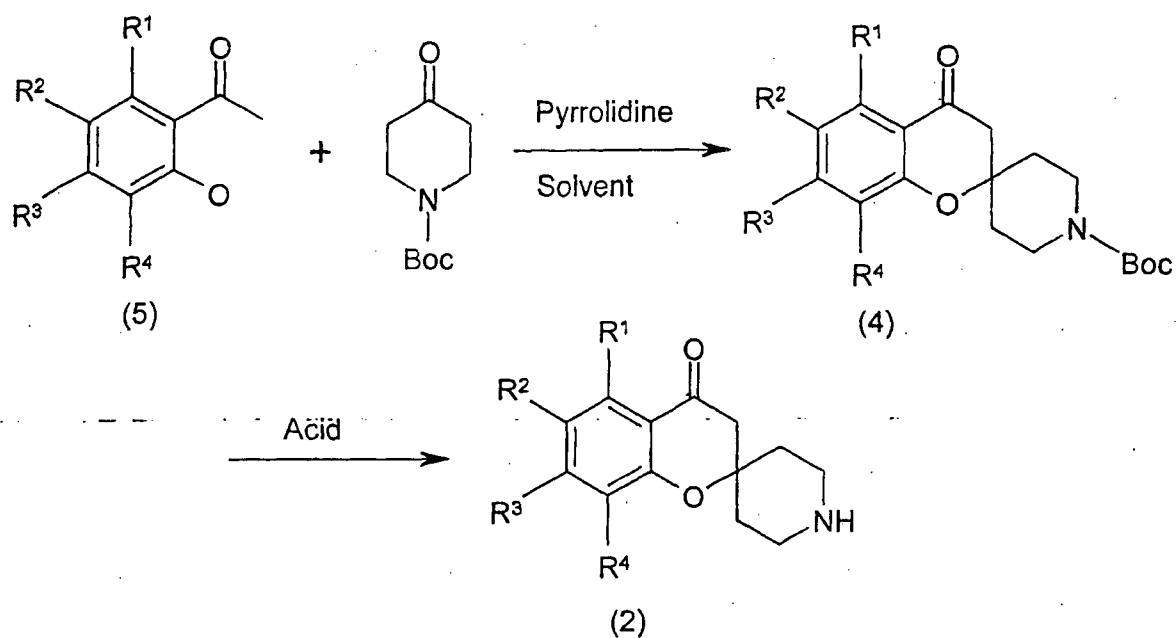
Scheme A



In Scheme A, a compound of Formula (1) is formed by coupling a spirocyclic ketone (2) with a carboxylic acid (3) while in solution. The spirocyclic ketone (2) and carboxylic acid (3) may be coupled by forming an activated carboxylic acid ester, such as by contacting the carboxylic acid (3) with a peptide coupling reagent, such as 2-(7-aza-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), in the presence of an activating agent, such as N,N-diisopropylethylamine (DIEA) and then contacting the activated carboxylic acid ester with the spirocyclic ketone (2) to form a compound of Formula (1). Alternately, compounds of Formula (1) can be formed by first converting the carboxylic acid (3) to an acid chloride, such as by reacting with thionyl chloride, and then reacting the acid chloride with the spirocyclic ketone (2) to form a compound of Formula (1).

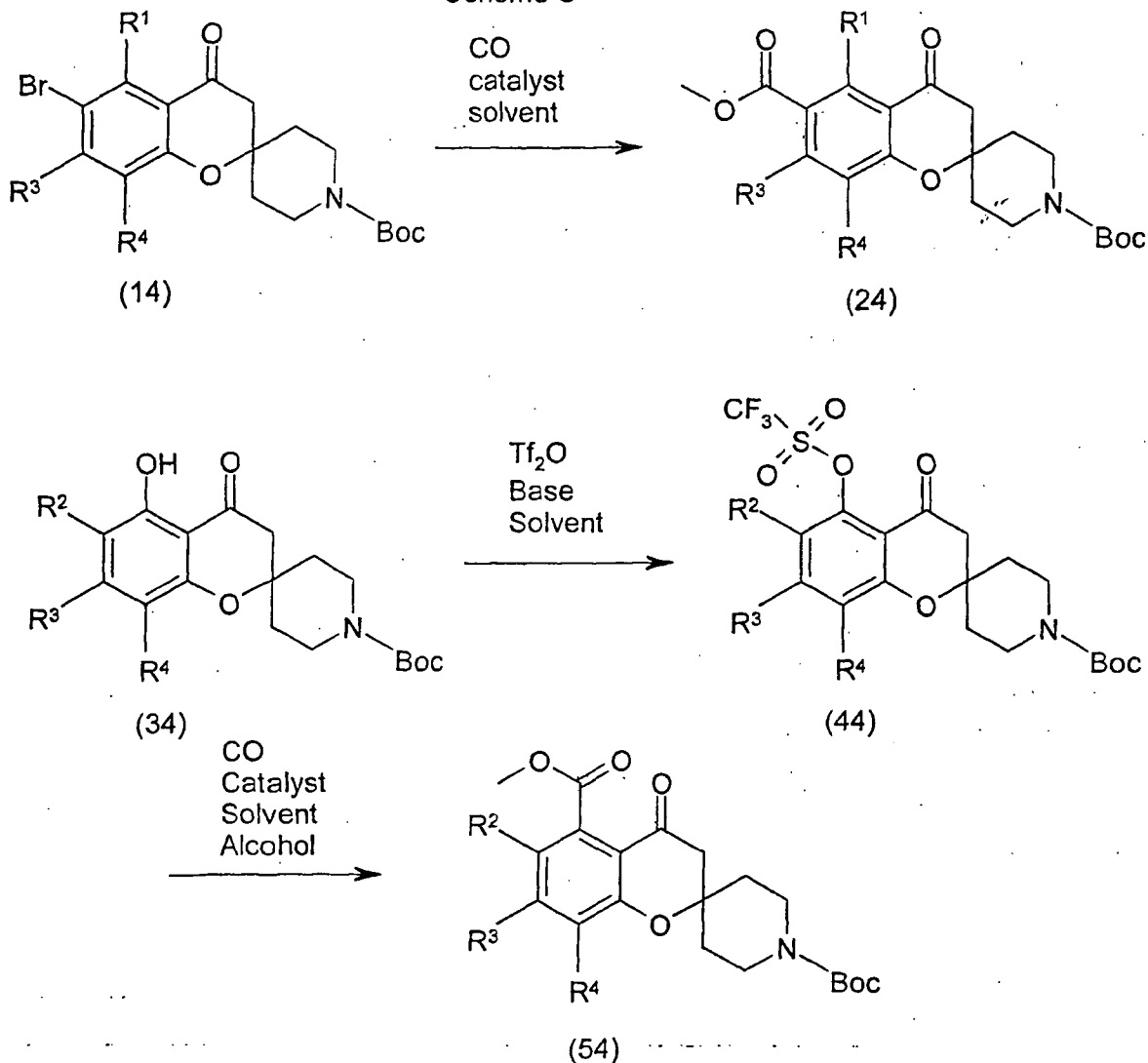
The synthesis of compounds of Formula (2), and their starting materials, may be prepared as described in Schemes B through E.

Scheme B



To prepare spiroketone (2), a solution of a substituted or unsubstituted 1-(2-hydroxyphenyl)ethanone (5), tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate and pyrrolidine (1:1:1 molar ratio) in a solvent, such as methanol, is stirred for 24 hours at a temperature ranging from room temperature to reflux and evaporated to afford an N-Boc-Spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one (4). An acid, such as HCl or trifluoroacetic acid is then added to a solution of the N-Boc-Spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one (4) in solvent, such as dichloromethane, isopropanol or dioxane, with subsequent stirring, to deprotect the amine by removing the Boc (*t*-butyloxycarbonyl) group to form a spirocyclic ketone (2).

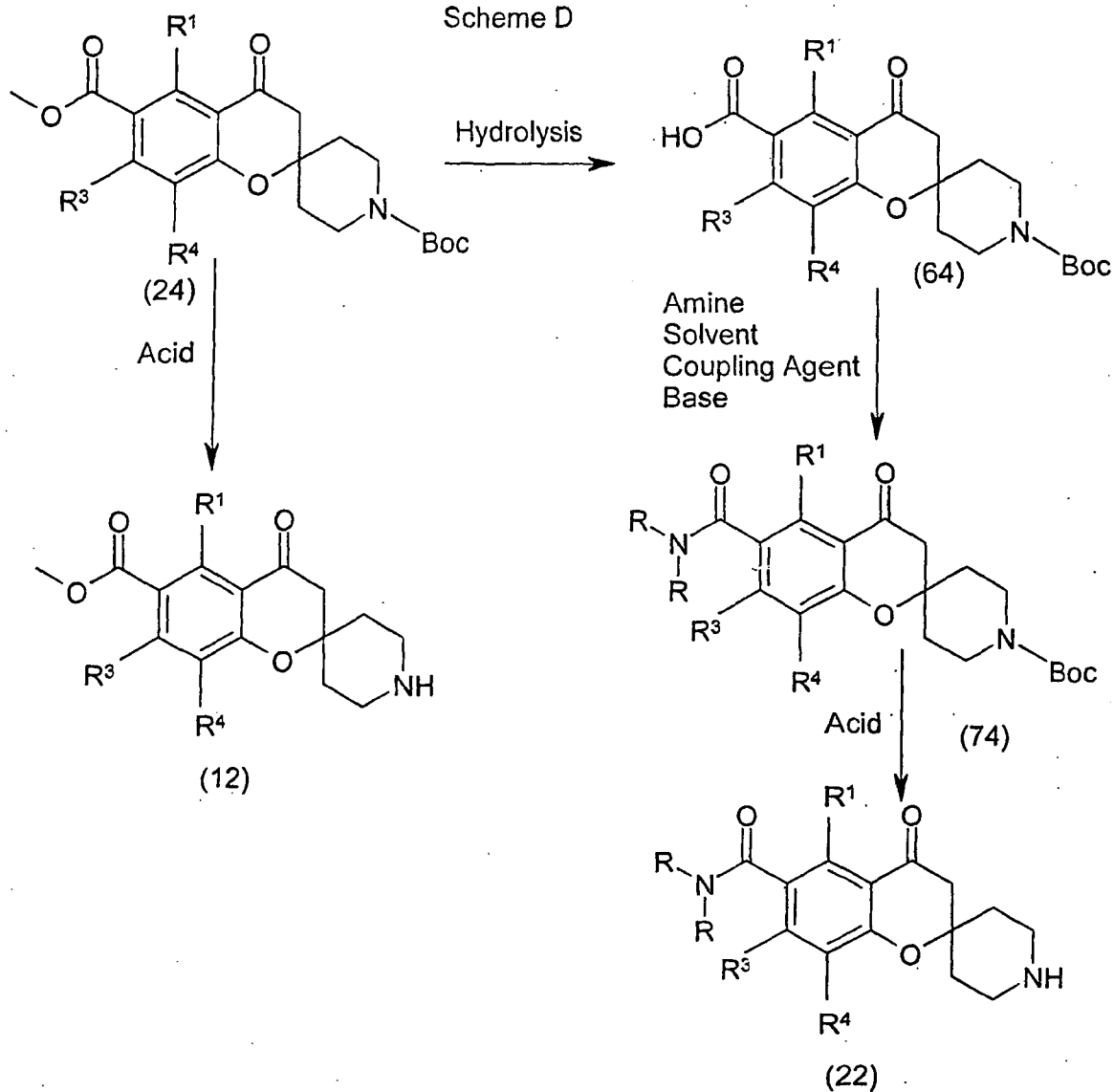
Scheme C



— Alternatively, an N-Boc-spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one may be derivatized as shown in Scheme C. For instance, treating a N-Boc-spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one wherein one of R¹, R², R³ or R⁴ is a bromo-group (14), with carbon monoxide in the presence of a suitable catalyst, such as dichlorobis(triphenylphosphine)palladium II, a base such as triethylamine and in the presence of an alcohol solvent, such as methanol, provides the methyl ester N-Boc-spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one derivatives (24). An alternate preparation entails subjecting a solution of a hydroxyl-N-Boc-spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one (34) derivative compound in an inert solvent, such as methylene chloride, to triflic anhydride in the presence of a suitable base, such as pyridine provides the desired triflate N-Boc-spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one derivative (44). Treating a solution of the triflate in a solvent such as dimethylformamide with a suitable catalyst mixture, such as palladium acetate and 1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene, in the presence of a suitable base, such as triethylamine in the presence of an alcohol, such as methanol, with carbon monoxide affords the desired methyl ester (54).

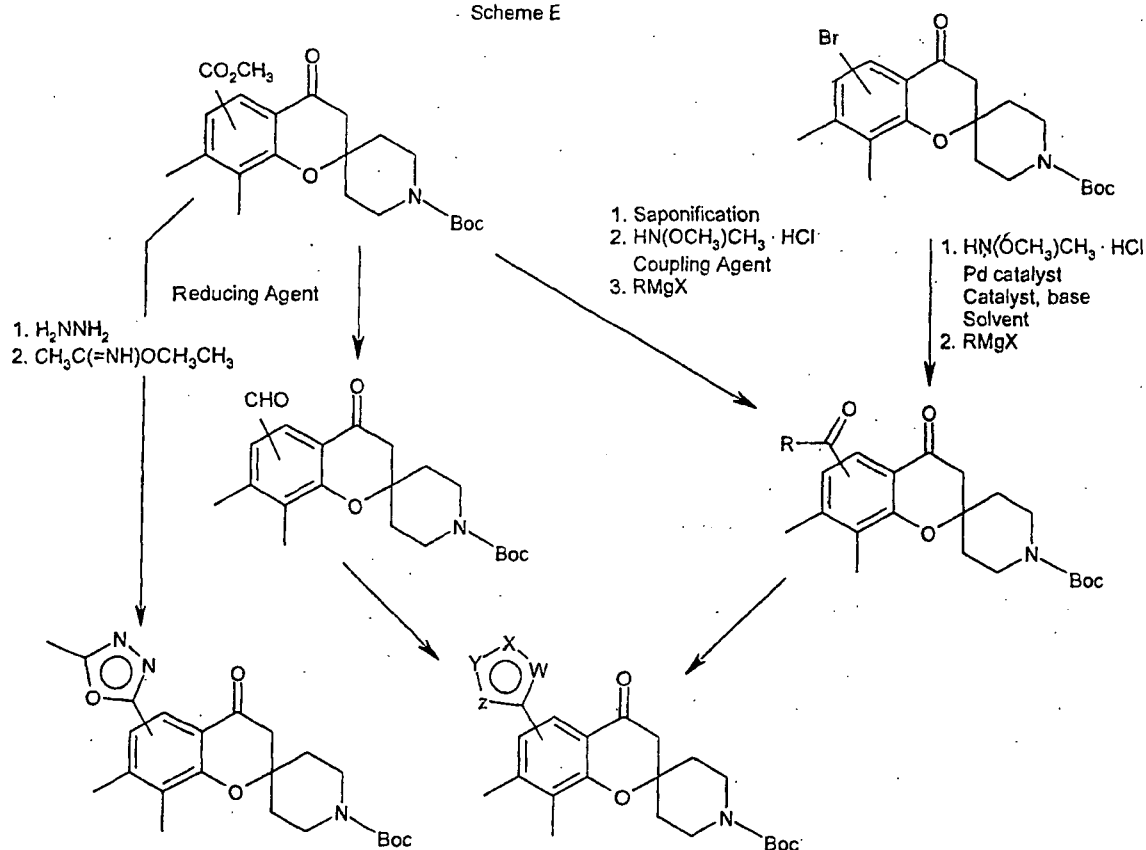
21

Scheme D



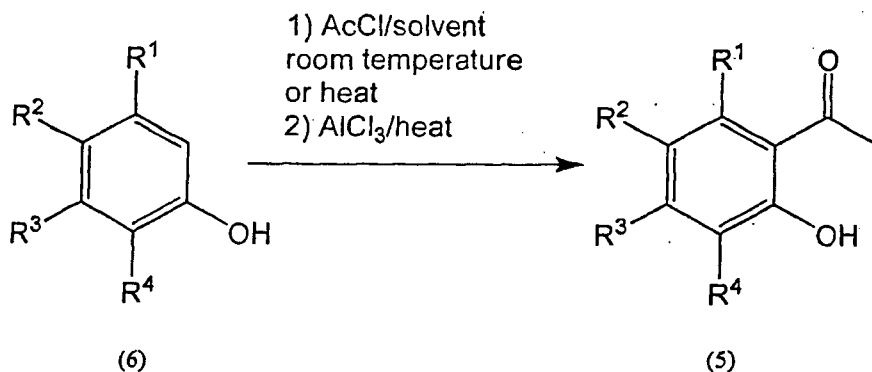
Spirocyclic esters prepared via methods described in Schemes B and C can be further derivatized to afford amides, esters and acids as shown in Scheme D. Acid mediated removal of the N-Boc protecting group from the methyl ester affords ester derivatized spirocycle (12). Alternatively, saponification of the N-Boc protected spirocycle provide the carboxylic acid intermediate (64). Amines can be coupled to the carboxylic acid utilizing methods known to those skilled in the art to provide amide derivatives (74) which, when treated with acid, afford the desired spirocyclic amines (22).

Scheme E



Spirocyclic esters prepared via methods described in Schemes B and C can be further derivatized into the corresponding aldehyde utilizing methods known to those skilled in the art as shown in Scheme E. The aldehyde can be converted into various five-membered heterocycles via methods described in Tanaka, A.; et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 2390 – 2410. Alternatively, an aryl bromide can be converted directly into a Weinreb amide utilizing a known protocol (Buchwald, S. L., et al., Org. Lett. 2006, online preprint). The resulting Weinreb amide can be converted into the desired ketone using methods known to those skilled in the art. The resultant ketones can be transformed into various five-membered heterocycles via methods described in Tanaka, A.; et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 2390 – 2410.

Scheme F



To prepare ortho-hydroxyacetophenone (5), an acetylation reagent, such as acetyl chloride or acetic anhydride, is added to phenol (6) and the reaction mixture stirred at a temperature between room temperature and reflux. Excess acetylation reagent is removed *in vacuo*, and then the O-acetylated

23

phenol is treated with AlCl_3 and heated to a high temperature, such as 180°C . The reaction mixture is then cooled, quenched with aqueous acid, such as dilute hydrochloric acid, and filtered to afford the desired ortho-hydroxyacetophenone.

A pharmaceutical composition of the present invention comprises a therapeutically effective amount of a compound of Formula (1), or a pharmaceutically acceptable salt of the compound, and a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle, diluent or excipient.

In one preferred embodiment of a pharmaceutical composition of the present invention wherein R^5 and R^7 are taken together, said polycyclic heterocyclic radical is 1H-indazolyl, 1H-benzoimidazolyl, quinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, quinoxalyl, 1H-indolyl, 2,3-dihydro-1H-benzoimidazolyl, 1H-benzo-[d][1,2,3]triazolyl, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-carbazolyl, 2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido-[3,4-b]indolyl or benzooxazolyl. The nitrogen-bearing ring of said polycyclic heterocyclic radical is optionally substituted.

In another preferred embodiment of a pharmaceutical composition of the present invention wherein R^5 and R^6 are taken together, said polycyclic heterocyclic radical is 1H-indazolyl, 1H-benzoimidazolyl, 1H-indolyl or 2,3-dihydro-1H-benzoimidazolyl fused to cyclohexene, 5,6-dihydro-pyridine or 5,6-dihydro-1H-pyridin-2-one. The nitrogen-bearing ring of said polycyclic heterocyclic radical is optionally substituted.

In yet another preferred embodiment of a pharmaceutical composition of the present invention wherein R^5 is taken separately and is optionally substituted pyrazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl or pyrimidinyl.

The pharmaceutical compositions formed by combining the compounds of this invention and the pharmaceutically acceptable carriers, vehicles or diluents are then readily administered in a variety of dosage forms such as tablets, powders, lozenges, syrups, injectable solutions and the like. These pharmaceutical compositions can, if desired, contain additional ingredients such as flavorings, binders, excipients and the like.

Thus, for purposes of oral administration, tablets containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and/or calcium phosphate, may be employed along with various disintegrants such as starch, alginic acid and/or certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and/or acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in soft and hard filled gelatin capsules. Preferred materials for this include lactose or milk sugar and high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions or elixirs are desired for oral administration, the active pharmaceutical agent therein may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes and, if desired, emulsifying or suspending agents, together with diluents such as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and/or combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of the compounds or compositions of this invention in sesame or peanut oil, aqueous propylene glycol, or in sterile aqueous solutions may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These particular aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. In this connection, the sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

For intranasal administration or administration by inhalation, the compounds or compositions of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container

24

that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of a compound of this invention. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound or compounds of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples of methods of preparing pharmaceutical compositions, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995).

The present invention also relates to therapeutic methods for treating or preventing overweight or obese conditions in a mammal, including a human, wherein a compound of Formula (1) of this invention, or a salt thereof, is administered as part of an appropriate dosage regimen designed to obtain the benefits of the therapy. The appropriate dosage regimen, the amount of each dose administered and the intervals between doses of the compound will depend upon the compound of Formula (1) of this invention being used, the type of pharmaceutical compositions being used, the characteristics of the subject being treated and the severity of the conditions.

In general, an effective dosage for the compounds, and salts, of the present invention is in the range of 0.001 milligram(mg)/kg/day to 100 mg/kg/day, preferably 0.01 mg/kg/day to 10 mg/kg/day of active compound in single or divided doses. Some variation in dosage will necessarily occur, however, depending on the condition of the subject being treated. The individual responsible for dosing will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject. Practitioners will appreciate that "kg" refers to the weight of the patient measured in kilograms. Doses currently envisaged for human use range from 10-300 mg/kg. Compounds with increased potency and or improved pharmacodynamics would possess lower dose requirements, typically 0.1 10 mg/kg.

The compounds or compositions of this invention may be administered in single (e.g., once daily) or multiple doses or via constant infusion. The compounds of this invention may also be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers, vehicles or diluents, in either single or multiple doses. Suitable pharmaceutical carriers, vehicles and diluents include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solutions and various organic solvents.

The compounds or compositions of the present invention may be administered to a subject in need of treatment by a variety of conventional routes of administration, including orally and parenterally, (e.g., intravenously, subcutaneously or intramedullary). Further, the pharmaceutical compositions of this invention may be administered intranasally, as a suppository, or using a "flash" formulation, i.e., allowing the medication to dissolve in the mouth without the need to use water.

EXEMPLIFICATION

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.

93

Unless noted otherwise, all reactants were obtained commercially.

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 either a 40M or 40S Biotage® column containing KP-SiL silica (40-63 µM, 60 Angstroms) (Bioatge 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 400 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).

The following preparations were used in the synthesis of compounds of the present invention which are further exemplified in the following examples.

Spirocyclic Ketones

Spirocyclic ketones, which were used to prepare exemplified compounds of the present invention, were prepared using the method of one of the following Spirocyclic Ketone Preparations 1-25.

Spirocyclic Ketone Preparation 1

7-Methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

To a solution of 1-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethanone (Acros Organics USA, Morris Plains, NJ) (83 milligrams ("mg"), 0.5 millimoles ("mmol")) in methanol (1 milliliter ("mL")) was added tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (111 mg, 0.56 mmol) and pyrrolidine (42.5 microliters ("µL"), 0.51 mmol). The mixture was heated at reflux overnight. The mixture was cooled to room temperature, concentrated and purified by Biotage chromatography (8% acetone/heptane) to afford N-Boc-7-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one as a yellow solid (89 mg, 51%), 248(M-Boc, ES+).

To a solution of N-Boc-7-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one (58 mg, 0.17 mmol) in methanol (1 mL) was added 4 N HCl in dioxane (0.40 mL). The mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was concentrated to afford 7-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one hydrochloride which was used without further purification (45 mg, 95%), 248 (ES+).

Spirocyclic Ketone Preparation 2

6-Methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

To a solution of 1-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)ethanone (831 mg, 5.0 mmol) in toluene (5 mL) was added tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (1.20 grams ("g"), 6.0 mmol) and pyrrolidine (356 mg, 5.0 mmol). The mixture was heated at reflux overnight. The mixture was cooled to room temperature, concentrated and purified by Biotage chromatography (8% acetone/heptane) to afford N-Boc-6-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one as a yellow solid (1.27 g, 70%).

26

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.27 (d, $J=3$, 1H), 7.10 (dd, $J=9$, 3, 1H), 6.91 (d, $J=9$, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.18 (t, $J=12$, 2H), 2.68 (br s, 2H), 2.01 (d, $J=13$, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

To a solution of N-Boc-6-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one (42 mg, 0.12 mmol) in methanol (1 mL) was added 4 N HCl in dioxane (0.30 mL). The mixture was stirred at room temperature for 90 minutes. The mixture was concentrated to afford 6-chloro-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one which was used without further purification (34 mg, 100%).

Spirocyclic Ketone Preparation 3

6-Chloro-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

To a solution of 1-(5-chloro-2-hydroxy-4-methylphenyl)ethanone (371 mg, 2.0 mmol) in benzene (2 mL) was added tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate. The mixture was heated at reflux overnight. The mixture was cooled to room temperature, concentrated and purified by Biotage chromatography (10% acetone/heptane) to afford N-Boc-6-chloro-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one as a yellow solid (670 mg, 91%). N-Boc-6-Chloro-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, 91%, ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

To a solution of N-Boc-6-chloro-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one (60 mg, 0.16 mmol) in MeOH (1 mL) was added 4 N HCl in dioxane (0.40 mL). The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The mixture was concentrated to afford 6-chloro-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one hydrochloride which was used without further purification (50 mg, 100%), 266 (ES+)

Spirocyclic Ketone Preparation 4

5,6,7-Trimethoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

To a solution of 1-(6-hydroxy-2,3,4-trimethoxyphenyl)ethanone (452 mg, 2.0 mmol) in benzene (2 mL) was added tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (438 mg, 2.2 mmol) and pyrrolidine (0.2 mL, 2 mmol). The mixture was heated at reflux overnight. The mixture was cooled to room temperature, concentrated and purified by Biotage chromatography (15% acetone/heptane) to afford N-Boc-5,6,7-trimethoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one as a yellow-brown solid (203 mg, 33%), 308 (ES+).

To a solution of N-Boc-5,6,7-trimethoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one (60 mg, 0.15 mmol) in methanol (1 mL) was added 4 N HCl in dioxane (0.40 mL). The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The mixture was concentrated to afford 5,6,7-trimethoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one hydrochloride which was used without further purification (53 mg, 100%), 308 (ES+).

Spirocyclic Ketone Preparation 5

6-Chloro-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

To a solution of 2-hydroxy-6-methoxyacetophenone (500 mg, 3.0 mmol) in diethyl ether (4.5 mL) at 0 °C was added sulfuryl chloride (0.27 mL, 3.4 mmol) drop wise. The resulting mixture was heated at reflux for 4 hours before cooling to room temperature. The diethyl ether solution was washed twice with water, the organic phase was separated and concentrated. The material was purified by Biotage chromatography (40 S column, 6% acetone/heptane) to provide 1-(3-chloro-6-hydroxy-2-methoxyphenyl)ethanone as a yellow liquid (563 mg, 93%). ES- m/z 199 (M^- , 100%), ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.68 (s, 1H), 7.41 (d, $J=9.2$, 1H), 6.72 (d, $J=9.2$, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.74 (s, 3H).

To a solution of 1-(3-chloro-6-hydroxy-2-methoxyphenyl)ethanone (563 mg, 2.8 mmol) in methanol (3 mL) was added tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (623 mg, 3.13 mmol) and pyrrolidine (0.24 mL, 2.9 mmol). The mixture was heated at reflux overnight. The mixture was cooled to room temperature, concentrated and purified by Biotage chromatography (7 - 10% acetone/heptane) to afford N-Boc-6-chloro-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one as a red solid (670 mg, 63%), ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.45 (d, J=9, 1H), 6.74 (d, J=9, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.18 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.43 (t, J=5, 1H), 1.97 (br d, J=13, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

To a solution of N-Boc-6-chloro-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one (64 mg, 0.17 mmol) in MeOH (1 mL) was added 4 N HCl in dioxane (0.40 mL). The mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was concentrated to afford 6-chloro-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one which was used without further purification (56 mg; 100%), 282 (ES+).

Spirocyclic Ketone Preparation 6

Methyl 4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidin]-6-carboxylate hydrochloride

(Step 1) To a solution 1-(5-bromo-2-hydroxyphenyl)ethanone (2.0 g, 9.3 mmol) in methanol (20 mL) was added pyrrolidine (0.8 mL, 9.6 mmol) and tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (1.91 g, 9.6 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated and purified by Biotage chromatography (40M column, 8% - 20% ethyl acetate/heptane gradient) to provide tert-butyl 6-bromo-4-oxo-3,4-dihydro-1 H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1-carboxylate as a yellow solid (3.09 g, 84%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.96 (d, J=2.5, 1H), 7.56 (dd, J=8.7, 2.5, 1H), 6.89 (d, J=8.7, 1H), 2.70 (s, 2H), 1.44 (s, 9H).

(Step 2) To a solution of tert-butyl 6-bromo-4-oxo-3,4-dihydro-1 H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1-carboxylate (0.8 g, 2 mmol) in methanol (60 mL) was added triethylamine (0.32 mL) and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium II (144 mg, 0.21 mmol). The mixture was heated at 80 °C under 50-psi carbon-monoxide-for-2-days. The mixture was cooled to room temperature, filtered through diatomaceous earth and purified by Biotage chromatography (40 S column, 15% EtoAc/heptane) to yield N-Boc Methyl 4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidin]-6-carboxylate as a yellow solid (677 mg, 90%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.55 (d, J=2.1, 1H), 8.16 (dd, J=8.8, 2.1, 1H), 7.04 (d, J=8.7, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

(Step 3) To a solution of N-Boc Methyl 4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidin]-6-carboxylate (225 mg, 0.60 mmol) in methanol (4 mL) was added 4 N HCl in dioxane (1.5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 3 hours, concentrated to yield the title compound as a yellow solid (195 mg, 100%). MS (ACPI) m/z 276 (M+H)⁺, HPLC Retention Time ("RT") 1.0 minutes.

Spirocyclic Ketone Preparation 7

1-(Tert-butoxycarbonyl)-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidin]-6-carboxylic acid

To a solution of N-Boc methyl 4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidin]-6-carboxylate, from Spiroketone Preparation 6, (375 mg, 1.0 mmol) in methanol/water (1:1 ratio, 5 mL) was added lithium hydroxide (49 mg). The mixture was heated at 50 °C for 2 hours before cooling to room temperature. The mixture was concentrated, diluted with water and acidified with KHSO₄ to pH 3. The precipitate that formed was extracted with EtOAc, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to provide the title

compound as a yellow solid (260 mg, 72%). MS (ACPI) m/z 360 (M-H)⁻, HPLC RT 2.4 minutes. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.63 (2.0, 1H), 8.20 (dd, J=8.7, 2.5, 1H), 6.69 (d, J=8.8, 1H), 2.76 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

Spirocyclic Ketone Preparation 8

6-(Pyrrolidin-1-ylcarbonyl)spiro[chromene-2,4-piperidin]-4(3H)-one

(Step 1) To a solution of 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidin]-6-carboxylate (54 mg, 0.15 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) was added pyrrolidine (17 mg, 20 μ L, 0.24 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) (60 mg, 0.16 mmol) and triethylamine (50 μ L, 0.36 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was then concentrated and the crude material was dissolved in EtOAc, washed with water and the organic extract was concentrated to yield the title compound as a sticky gum that was used as is without further purification (79 mg). MS (ACPI) m/z 415 (M+H)⁺, HPLC RT 2.3 minutes.

(Step 2) To a solution of tert-butyl 4-oxo-6-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-3,4-dihydro-1 H-spiro[chromene-2,4-piperidine]-1-carboxylate (62 mg, 0.15 mmol) in methanol (0.5 mL) was added 4 N HCl in dioxane (0.15 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 hr and triethylamine (80 μ L) was added to neutralize the acid and the mixture was concentrated to provide the crude product which was used without further purification. MS (ACPI) m/z 315 (M+H)⁺, HPLC RT 0.3 minutes.

Spirocyclic Ketone Preparation 9

N-Isopropyl-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4-piperidine]-6-carboxylate

Following the procedure described in Spirocyclic Ketone Preparation 8, substituting isopropylamine, afforded tert-butyl 6-[(isopropylamino)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydro-1 H-spiro[chromene-2,4-piperidine]-1-carboxylate as a gum that was used without further purification (89 mg). MS (ACPI) m/z 403 (M+H)⁺, HPLC RT 2.5 minutes.

The title compound was prepared from tert-butyl 6-[(isopropylamino)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydro-1 H-spiro[chromene-2,4-piperidine]-1-carboxylate as described in Spirocyclic Ketone Preparation 8 (step 2). MS (ACPI) m/z 303 (M+H)⁺, HPLC RT 0.6 minutes.

Spirocyclic Ketone Preparation 10

N,N-Dimethyl-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4-piperidine]-6-carboxylate hydrochloride

Following the procedure described in Spirocyclic Ketone Preparation 8, substituting dimethylamine, afforded tert-butyl 6-[(dimethylamino)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydro-1 H-spiro[chromene-2,4-piperidine]-1-carboxylate as a yellow solid that was used without further purification (58 mg). MS (ACPI) m/z 389 (M+H)⁺, HPLC RT 2.2 minutes.

The title compound was prepared from tert-butyl 6-[(dimethylamino)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydro-1 H-spiro[chromene-2,4-piperidine]-1-carboxylate as described in Spirocyclic Ketone Preparation 8 (step 2), except no triethylamine was added. MS (ACPI) m/z 289 (M+H)⁺, HPLC RT 0.2 minutes.

Spirocyclic Ketone Preparation 11

6-(Morpholin-4-ylcarbonyl)spiro[chromene-2,4-piperidin]-4(3H)-one

Following the procedure described in Spirocyclic Ketone Preparation 8, substituting morpholine, afforded tert-butyl 6-(morpholin-4-ylcarbonyl)-4-oxo-3,4-dihydro-1 H-spiro[chromene-2,4-piperidine]-1-

carboxylate as a yellow solid that was used without further purification (56 mg). MS (ACPI) m/z 431 (M+H)⁺, HPLC RT 2.3 minutes.

The title compound was prepared from tert-butyl 6-(morpholin-4-ylcarbonyl)-4-oxo-3,4-dihydro-1 H-spiro[chromene-2,4 -piperidine]-1 -carboxylate as described in Spirocyclic Ketone Preparation 8 (step 2), except no triethylamine was added. MS (ACPI) m/z 331 (M+H)⁺, HPLC RT 0.3 minutes.

Spirocyclic Ketone Preparation 12

N-Methyl-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4 -piperidine]-6-carboxylamide

Following the procedure described in Spirocyclic Ketone Preparation 8, substituting methylamine, afforded tert-butyl 6-[(methylamino)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydro-1 H-spiro[chromene-2,4 -piperidine]-1 -carboxylate as a yellow solid that was used without further purification (52 mg). MS (ACPI) m/z 375 (M+H)⁺, HPLC RT 1.8 minutes.

The title compound was prepared from tert-butyl 6-[(methylamino)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydro-1 H-spiro[chromene-2,4 -piperidine]-1 -carboxylate as described in Spirocyclic Ketone Preparation 8 (step 2). MS (ACPI) m/z 275 (M+H)⁺, HPLC RT 0.3 minutes.

Spirocyclic Ketone Preparation 13

4-Oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4 -piperidine]-6-carboxylamide

A vial was charged with N-Boc methyl 4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidin]-6-carboxylate (56 mg, 0.15 mmol), prepared as described in Spirocyclic Ketone Preparation 6 (step 2), and ammonium hydroxide (1 mL). The mixture was heated at 65 °C overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated to yield tert-butyl 6-(aminocarbonyl)-4-oxo-3,4-dihydro-1 H-spiro[chromene-2,4 -piperidine]-1 -carboxylate (56 mg, 100%). MS (ACPI) m/z 361 (M+H)⁺.

The title compound was prepared from tert-butyl 6-(aminocarbonyl)-4-oxo-3,4-dihydro-1 H-spiro[chromene-2,4 -piperidine]-1 -carboxylate as described in Spirocyclic Ketone Preparation 8. MS (ACPI) m/z 261 (M+H)⁺, HPLC RT 1.1 minutes.

Spirocyclic Ketone Preparation 14

6-Isopropoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one hydrochloride

A solution of 1-(2,5-dihydroxyphenyl)ethanone (3.82 g, 25.1 mmol), tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (5.0 g, 25.1 mmol) and pyrrolidine (2.1 mL, 25.1 mmol) in methanol (100 mL). The mixture was heated at 60 °C for 2 days before concentrating and purifying by Biotage chromatography to provide tert-butyl 6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate as a yellow solid (7.80 g, 93%).

A mixture of tert-butyl 6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate (1.00 g, 3.00 mmol), acetone (5.0 mL), isopropyl iodide (3.06 g, 1.80 mL, 18 mmol), and K₂CO₃ (1.24 g, 9.0 mmol) was heated in a sealed tube at 70 °C overnight. The solids were removed by vacuum filtration and the filtrate was concentrated. The residue was purified by Biotage chromatography to provide tert-butyl 6-isopropoxy-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate (890 mg, 79%).

A mixture of tert-butyl 6-isopropoxy-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate (890 mg, 2.37 mmol), methanol (5.0 mL), and conc. HCl was stirred at room temperature overnight to provide 6-isopropoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one hydrochloride (750 mg, 100%).

30

Spirocyclic Ketone Preparation 156-Ethoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one hydrochloride

A mixture of tert-butyl 6-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate (1.00 g, 3.00 mmol), prepared as described in Spirocyclic Ketone Preparation 14, acetone (5.0 mL), iodoethane (2.81 g, 1.45 mL, 18 mmol), and K₂CO₃ (1.24 g, 9.0 mmol) was heated in a sealed tube at 70 °C overnight. The solids were removed by vacuum filtration and the filtrate was concentrated. The residue was purified by Biotage chromatography to provide tert-butyl 6-ethoxy-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate (1.00 g, 92%).

A mixture of tert-butyl 6-ethoxy-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate (1.00 g, 2.77 mmol), methanol (5.0 mL), and conc. HCl was stirred at room temperature overnight to provide 6-ethoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one hydrochloride (830 mg, 100%).

Spirocyclic Ketone Preparation 165-Chloro-7-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one Hydrochloride

To 3-chloro-5-methoxyphenol (4.00 g, 25.2 mmol) was added acetyl chloride (9.0 mL, 5.0 mmol) and the mixture was heated at 60 °C overnight. The acetyl chloride was removed under reduced pressure and AlCl₃ (1.96 g, 14.7 mmol) was added and the mixture was heated at 180 °C for 1 hour. The reaction mixture was cooled to room temperature. To this was slowly added 38% HCl/water (30 mL/100 mL) and stirred vigorously for 4 h. The mixture was filtered to obtain a mixture of 1-(2-chloro-6-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethanone and 1-(4-chloro-2-hydroxy-6-methoxyphenyl)ethanone (5.38 g).

To a mixture of 1-(2-chloro-6-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethanone and 1-(4-chloro-2-hydroxy-6-methoxyphenyl)ethanone (5.38 g, 26.8 mmol), tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (5.34 g, 26.8 mmol), methanol (100 mL), pyrrolidine (1.9 g, 2.2 mL, 27 mmol). The mixture was heated at 60 °C overnight. The solvents were removed under reduced pressure and purified by CombiFlash® [Silica chromatography] to obtain tert-butyl 7-chloro-5-methoxy-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate (2.32 g) and tert-butyl 5-chloro-7-methoxy-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate (1.40 g).

A mixture of tert-butyl 5-chloro-7-methoxy-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate (500 mg, 1.31 mmol) in methanol (5.0 mL) and conc. HCl (6.6 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated to obtain the title product (425 mg, 100%).

Spirocyclic Ketone Preparation 177-Chloro-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

A solution of tert-butyl 7-chloro-5-methoxy-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate (prepared as described in Spirocyclic Ketone Preparation 16) (500 mg, 1.31 mmol) in methanol (5.0 mL) containing concentrated HCl (6.6 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated to provide the title compound (420 mg, 100%).

37

Spirocyclic Ketone Preparation 187-Methoxy-5-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one hydrochloride

To a solution 1-(2-hydroxy-4-methoxy-6-methylphenyl)ethanone (0.81 g, 4.5 mmol) in methanol (15 mL) was added pyrrolidine (0.38 mL, 4.5 mmol) and tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (896 mg, 4.5 mmol). The mixture was stirred at 60 °C overnight. The solvents were removed and the residue was purified by CombiFlash® [Silica chromatography] to obtain tert-butyl 7-methoxy-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate (960 mg, 59%).

To a mixture of tert-butyl 7-methoxy-5-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate (960 mg, 2.66 mmol) in methanol (5.0 mL) was added 2 M HCl (13.3 mL). The mixture was stirred at room temperature overnight and then concentrated to obtain the title product (780 mg, 99%).

Spirocyclic Ketone Preparation 19Spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

A solution of 1-(2-hydroxyphenyl)ethanone (100 g, 0.74 mol), tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (146 g, 0.74 mol) and pyrrolidine (61 mL, 0.74 mol) in methanol (600 mL) was stirred for 24 hours and evaporated. The residue was subjected to chromatography (hexane/ethyl acetate 100:0→90:10) on silica gel to afford N-Boc-Spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one in 97% (225 g) yield, 218 (M-Boc; ES+).

Neat trifluoroacetic acid (80 mL) was added to a solution of [N-Boc-Spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one or tert-Butyl 4-Oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate] (40 g, 0.126 mol) in dichloromethane (250 mL). The solution was then stirred overnight and then evaporated. Water (about 300 mL) was added to the residue, and the obtained solution was made alkaline with 10 N NaOH to pH about 14. The product was then extracted with chloroform. The extract was dried over Na₂SO₄ and evaporated to give spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one in 93.7% (25.6 g) yield, 218 (ES+).

Spirocyclic Ketone Preparation 207-Fluorospiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one Hydrochloride Hydrate

A solution of 1-(4-fluoro-2-hydroxyphenyl)ethanone (200 g, 1.3 mol), tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (258 g, 1.3 mol) and pyrrolidine (108 mL, 1.3 mol) in methanol (800 mL) was stirred for 24 hours and then evaporated. Next the residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water, 0.5 N HCl, NaHCO₃ solution and saturated aqueous NaCl and passed through a thin layer of SiO₂ and Na₂SO₄.

The filtrate was evaporated, and the residue was washed with hexane/ethyl acetate (9:1) mixture and subjected to chromatography (hexane/ethylacetate 90:10→80:20) to afford N-Boc-7-Fluorospiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one in 33% (144 g) yield, 236 (M-Boc; ES+).

HCl (90 mL) was added to a solution of N-Boc-7-Fluorospiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one (44.2 g, 0.132 mol) in isopropanol (150 mL), and the obtained mixture was refluxed for 3 hours. After this, the mixture was evaporated, and the residue was co-evaporated twice with isopropanol, washed with ether and dried to give 7-fluorospiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one hydrochloride hydrate in 99% (35.8 g) yield, 236 (API+).

Spirocyclic Ketone Preparation 216-Methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

32

A solution of 1-(2-hydroxy-5-methylphenyl)ethanone (100 g, 0.67 mol), tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (133 g, 0.67 mol) and pyrrolidine (55.8 mL, 0.67 mol) in methanol (600 mL) was stirred for 24 hours and filtered. The separated crystals were washed with hexane/ethyl acetate (9:1) mixture, then refluxed with hexane (150 mL) and separated by filtration again. The crystals were finally dried to give tert-butyl 6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate in 89% (195.5 g) yield. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.48 (s, 1H), 7.36 (dd, J=3, 8, 1H), 6.94 (d, J=8, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

Neat trifluoroacetic acid (80 mL) was added to a solution of tert-butyl 6-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate (40 g, 0.12 mol) in dichloromethane (300 mL). The obtained solution was stirred overnight and then evaporated. Water (200 mL) and chloroform (200 mL) were then added to the residue, and the obtained solution was made alkaline with 19 N NaOH to about pH 12. The product was then extracted with chloroform. The extract was passed through a layer of SiO₂ and Na₂SO₄ and evaporated to give 6-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one in 96% (26.7 g) yield, 232 (ES+).

Spirocyclic Ketone Preparation 22

6,7-Dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

1-(2-Hydroxy-4,5-dimethylphenyl)ethanone (150 g, 0.914 mol) and pyrrolidine (76.3 mL, 0.914 mol) in methanol (1 L) were stirred for 15 minutes. Then tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (182.2 g, 0.914 mol) was added and the mixture was stirred for 24 hours. The formed precipitate was separated by filtration, washed with hexane and dried to give 245 g of pure tert-butyl 6,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate. The combined filtrates were evaporated, and the residue was crystallized from some hexane to give an additional portion (21 g) of product. The total yield was 77.1% (266 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.84 (br d, J=13, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.99 (br d, J=12, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 344 (API-).

Neat trifluoroacetic acid (80 mL) was added under cooling with cold water to tert-butyl 6,7-dimethyl-4-oxo-3,4-dihydro-1'H-spiro[chromene-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate (50 g, 0.145 mol) in dichloromethane (300 mL). The mixture was stirred at room temperature overnight and then the volatiles were evaporated. The residue was dissolved in water and the aqueous layer washed twice with ether, then made alkaline with NaOH to about pH 14. The product was extracted with CHCl₃, dried (Na₂SO₄), and concentrated to afford the product (27.9 g; 78.6%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.49 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.34 (br s, 6H), 3.95 (br d, J=12, 1H), 3.82 (t, J=12, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.59 (d, J=15, 1H), 2.34 (t, J=11, 1H). LC/MS API+ 246 (MH+).

Spirocyclic Ketone Preparation 23

6-Chlorospiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

A solution of 1-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)ethanone (ASDI Inc., Newark, DE) (103.9 g, 0.609 mol), tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (2; 121.2 g, 0.609 mol) and pyrrolidine (50.8 mL, 0.609 mol) in methanol (500 mL) was stirred for 24 h, and then the precipitated crystals were separated by filtration and washed with hexane/ethyl acetate (9:1) mixture. Then hexane (150 mL) was added, and the obtained mixture was refluxed and then filtered. The separated crystals were dried to give N-Boc-6-chlorospiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one in 72% (153 g) yield.

33

Neat trifluoroacetic acid (80 mL) was added to a solution of N-Boc-6-chlorospiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one (50 g, 0.14 mol) in dichloromethane (300 mL). The mixture was stirred for 24 hours and then evaporated. Water (200 mL) and chloroform (200 mL) were added to the residue, and the obtained mixture was made alkaline with 19 N NaOH to about pH 12. The product was extracted with chloroform. The extract was passed through a thin layer of SiO₂ and Na₂SO₄ to give 6-chlorospiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one in 88% (30.8 g) yield, 252/254 (ES+).

Spirocyclic Ketone Preparation 24

5-Methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

1-(2-Hydroxy-6-methoxyphenyl)ethanone (40.5 g, 0.244 mol) and pyrrolidine (20.3 mL, 0.244 mol) in methanol (250 mL) were stirred for 15 minutes, and then tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (48.6 g, 0.244 mol) was added. The mixture was stirred for a further 24 hours and filtered. The separated precipitate was washed with hexane and dried to give N-Boc-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one in 83.5% (70.7 g) yield, 248 (M-Boc; ES+)

Neat trifluoroacetic acid (80 mL) was added to N-Boc-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one (50 g, 0.144 mol) in dichloromethane (200 mL), and the mixture was stirred at room temperature overnight and then evaporated. The residue was diluted with water (500 mL) and made alkaline with 10 N NaOH to pH 14. The product was extracted with chloroform, and the extract was dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was subjected to chromatography (chloroform/methanol/triethylamine 100:0:0→91:9→0:86:14) on silica gel to give 5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one in 84.7% (30 g) yield, 248 (ES+).

Spirocyclic Ketone Preparation 25

To a mixture of an ortho-hydroxyacetophenone or 2-hydroxybenzamide and pyrrolidine (0.75 to 1 equivalents) in a suitable solvent, such as methanol, benzene or toluene, was added tert-butyl 4-oxopiperidine-1-carboxylate (1 equivalent) and the mixture stirred 18-48 hours at a temperature between room temperature and reflux. Product was isolated by filtration, optionally purified via silica chromatography following an aqueous workup.

At room temperature, a solution of N-Boc-spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one in a suitable solvent, such as dichloromethane, dioxane or methanol, was treated with a suitable acid, such as trifluoroacetic acid or 4 N HCl in dioxane, until the reaction was complete. The volatiles were evaporated to provide the salt of the desired product. The product was carried on as the salt form or, when the free base was prepared, it was done by dissolving the residue in water washing the aqueous layer with ether, rendering the aqueous phase basic with NaOH to pH about 14. The product was extracted with CHCl₃, dried (Na₂SO₄), and concentrated afford the free base of the desired product.

Using this method, spirocyclic ketones were prepared from the following commercially available ortho-hydroxyacetophenones: 2'-hydroxy-4'-methylacetophenone (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 1-(4-chloro-2'-hydroxy-phenyl)ethanone (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan), 1-(3-hydroxy-biphenyl-4-yl)ethanone (Bradsher, C. K.; et al, J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 2357-2362), 1-(2-hydroxy-3,5-dimethyl-phenyl)ethanone (Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC), 1-(2-hydroxy-5-trifluoromethoxy-phenyl)ethanone (Apollo Scientific Ltd., Cheshire, UK), 3-acetyl-4-hydroxy-benzonitrile (Ramidus AB; Lund, Sweden), 4',5'-dimethoxy-2'-hydroxyacetophenone (Indofine Chemical Company, Inc.,

34

Hillsborough, NJ), 1-(3,5-dichloro-2-hydroxyphenyl)ethanone (ASDI Inc., Newark, DE), 3-acetyl-4-hydroxybenzoic acid (Princeton BioMolecular Research Inc., Monmouth Junction, NJ), 1-(2-hydroxy-5-(methylsulfonyl)phenyl)ethanone (CiventiChem, Research Triangle Park, NC), and 1-(2-hydroxy-5-isopropylphenyl)ethanone (AstaTech, Inc., Bristol, PA).

In addition, the following ortho-hydroxyacetophenones, which were prepared as described below, were used to prepare spirocyclic ketones, using the method of Spirocyclic Ketone Preparation 25:

4'-chloro-2'-hydroxy-5'-methylacetophenone, 4'-chloro-2'-hydroxyacetophenone, 4',5'-dichloro-2'-hydroxyacetophenone, 4-acetyl-3-hydroxy-benzonitrile, 1-(2-hydroxy-5-trifluoromethyl-phenyl)ethanone, 1-(5-chloro-4-fluoro-2-hydroxyphenyl)ethanone, 1-(4-chloro-5-fluoro-2-hydroxyphenyl)ethanone, 1-(5-bromo-2-hydroxy-4-methylphenyl)ethanone, 1-(2,4-dichloro-6-hydroxyphenyl)ethanone, 1-(3-chloro-6-hydroxy-2,4-dimethylphenyl)ethanone, and 1-(2-fluoro-6-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethanone.

Ortho-Hydroxyacetophenones

Ortho-hydroxyacetophenones, which were used to prepare exemplified compounds of the present invention, were prepared using the method of one of the following Hydroxyacetophenone Preparations 1-6.

Ortho-Hydroxyacetophenone Preparation 1

1-(4-chloro-2-hydroxy-5-methylphenyl)ethanone

To 3-chloro-4-methylphenol (1.97 g, 13.8 mmol) was added acetyl chloride (1.15 g, 1.04 mL, 14.6 mmol) and the resulting mixture was heated at 60° C for 2 hours. To this was added AlCl_3 (1.84 g, 13.8 mmol) and the mixture was heated at 180° C for 30 minutes. The reaction mixture was then cooled to room temperature and slowly quenched with 38% HCl/water (8 mL/17 mL) and stirred for 30 minutes.

The solids were removed by filtration, with water, concentrated and dried to afford the title compound as a yellow solid (1.97 g, 77%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 11.21 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H).

Ortho-Hydroxyacetophenone Preparation 2

1-(2-Hydroxy-5-trifluoromethyl-phenyl)ethanone

A mixture of 4-trifluoromethyl-2-bromophenol (1.00 g, 4.15 mmol), toluene (20 mL), (1-ethoxyvinyl)tributyl stannane (1.65 g, 4.56 mmol) and dichlorobis (triphenylphosphine)palladium (146 mg, 0.207 mmol) was heated at 100 °C overnight before cooling to room temperature. To this mixture was added 1 N HCl (6 mL) and the mixture was then vigorously stirred for about 90 minutes. The organic phase was washed with water (30 mL), saturated aqueous NaCl, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to obtain a black oil. The product was purified by Biotage chromatography (EtOAc/heptane gradient) to obtain the title compound as a pale yellow oil (335 mg, 39.5%).

Ortho-Hydroxyacetophenone Preparation 3

1-(2-hydroxy-6-methoxy-4-methylphenyl)ethanone

To a solution of 5-methyl-cyclohexane-1,3-dione (1.01 g, 8.0 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) was added triethylamine (1.2 mL, 8.6 mmol) followed by acetyl chloride (0.6 mL, 8.4 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 hours before washing with water (2x). The aqueous phase was back extracted

with EtOAc. The combined organic extracts were concentrated and purified by Biotage (40S column, 15% acetone/heptane) to provide 5-methyl-3-oxocyclohex-1-enyl acetate (1.2 g, 89%).

A mixture of 5-methyl-3-oxocyclohex-1-enyl acetate (1.2 g, 7.1 mmol), CH₃CN (15 mL), triethylamine (2.1 mL) and sodium cyanide (7 mg, 0.1 mmol) was stirred at room temperature overnight. The mixture was concentrated, re-dissolved in EtOAc and acidified with 1 N HCl. The organic phase was isolated, concentrated and purified by Biotage chromatography (40S column, 8% acetone/heptane) to afford 2-acetyl-5-methylcyclohexane-1,3-dione (0.96 g, 96%).

A solution of 2-acetyl-5-methylcyclohexane-1,3-dione (0.96 g, 5.7 mmol) in methanol (28 mL) containing iodine (2.90 g, 11.4 mmol) was heated at reflux overnight. The mixture was cooled to room temperature and concentrated. The material was dissolved in CH₂Cl₂ and washed with aqueous Na₂S₂O₃ and the aqueous phase was back extracted with CH₂Cl₂ (2x). The combined organic extracts were concentrated and purified by Biotage chromatography (40 M column, 10% acetone/heptane) to provide the title compound as a pale yellow solid (550 mg, 53%).

Ortho-Hydroxyacetophenone Preparation 4

1-(2-fluoro-6-hydroxy-3-methoxyphenyl)ethanone

To a -78 °C solution of 1,4-dimethoxy-2-fluorobenzene (1.56 g, 10 mmol) in THF (15 mL) was added n-BuLi (5.0 mL of 2.5 M hexanes solution, 12 mmol). The mixture was stirred for 30 minutes before slow addition of acetaldehyde (0.79 mL, 14 mmol). The reaction mixture was stirred for an additional 30 minutes before the reaction was quenched by addition of methanol and saturated aqueous NH₄Cl. The reaction mixture was warmed to room temperature and extracted with EtOAc. The organic extract was concentrated and purified by Biotage chromatography (40 S column, 15% acetone/heptane) to afford 1-(2-fluoro-3,6-dimethoxyphenyl)ethanol (1.57 g, 79%).

To an ice cooled solution of 1-(2-fluoro-3,6-dimethoxyphenyl)ethanol (1.57 g, 7.84 mmol) in acetone (23 mL) was slowly added Jones reagent (prepared by addition of 1.57 g CrO₃ in 1.6 mL of concentrated H₂SO₄ to 4.7 mL of ice cold water). The mixture was stirred for 30 minutes before the cooling bath was removed and addition of isopropanol (2 mL). The resultant green precipitate was removed by filtration through diatomaceous earth, and the diatomaceous earth was washed with ethyl acetate ("EtOAc"). The filtrate was concentrated and redissolved in EtOAc, washed with saturated aqueous NaHCO₃, saturated aqueous NaCl, concentrated, and purified by Biotage chromatography (40 S column, 8% acetone/heptane) to provide the title compound as a yellow oil (1.06 g, 68%).

Ortho-Hydroxyacetophenone Preparation 5

To a phenol was added an acetylation reagent, such as acetyl chloride (1.0-2.0) or acetic anhydride, and the reaction mixture stirred for 2-18 hours at a temperature between room temperature and reflux. Excess acetylation reagent was removed in vacuo, then the O-acetylated phenol was treated with AlCl₃ (1.0-1.25 eq) and heated to a high temperature, such as 180° C for 30-60 minutes. The reaction mixture was then cooled, quenched with aqueous acid, and filtered to afford the desired ortho-hydroxyacetophenone.

Hydroxyacetophenones were prepared, using the method of Hydroxyacetophenone Preparation 5, from commercially available reagents as follows: 4-Acetyl-3-hydroxy-benzonitrile from 3-hydroxybenzonitrile, 1-(5-chloro-4-fluoro-2-hydroxyphenyl)ethanone from 4-chloro-3-fluorophenol,

3/6

1-(4-chloro-5-fluoro-2-hydroxyphenyl)ethanone from 3-chloro-4-fluorophenol, 1-(5-bromo-2-hydroxy-4-methylphenyl)ethanone from 4-bromo-3-methylphenol, 1-(2,4-dichloro-6-hydroxyphenyl)ethanone from 3,5-dichlorophenol, 1-(3-chloro-6-hydroxy-2,4-dimethylphenyl)ethanone from 4-chloro-3,5-dimethylphenol.

Ortho-Hydroxyacetophenone Preparation 6

1-(4,5-Dichloro-2-hydroxyphenyl)ethanone

To 3,4-dichlorophenol (2.00 g; 12.3 mmol) was added acetyl chloride (1.02 g, 13 mmol) at room temperature, and after 30 minutes the reaction mixture was heated to 60° C for 45 minutes. AlCl₃ (1.64 g, 12.3 mmol) was then added and the reaction mixture heated at 180° C for 30 minutes. The reaction mixture was allowed to cool and slowly quenched with 38% HCl/H₂O (30 mL/100 mL), then stirred for 2.5 hours. The resultant precipitate was filtered, washed with water, and dried under high vacuum to obtain the product as an off-white solid (2.07 g; 82% yield). ¹H NMR (CDCl₃) δ 12.16 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.61 (s, 3H); LC-MS m/z @ 203, 205, 207 (ES-).

Carboxylic Acids

The following commercially available carboxylic acids were used to prepare exemplified compounds of Formula (1) of the present invention: 2-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (DiscoveryLab Ltd., Russia), 1H-Indazole-5-carboxylic acid (Tyger Scientific, Inc., Ewing, NJ), 1H-Indazole-6-carboxylic acid (Sinova Inc., Bethesda, MD), 1-Methyl-1H-indole-5-carboxylic acid (ASDI Inc., Newark, DE), 1H-Benzimidazole-5-carboxylic acid (Infarmatik, Inc., Newark, DE), 2-Pyridin-2-yl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (Aurora Fine Chemicals Ltd., Graz, Austria), 2-Trifluoromethyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC), 2-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (Acros Organics USA, Morris Plains, NJ), 1H-indazole-4-carboxylic acid; 1H-indole-7-carboxylic acid (J & W PharmLab LLC, Morrisville, PA), 1H-indole-6-carboxylic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 1-methyl-1H-indole-4-carboxylic acid (Maybridge, Cornwall, UK), 2-Pyridin-4-yl-3H-benzimidazole-5-carboxylic acid (Infarmatik, Inc., Newark, DE), 2-hydroxymethyl-1H-benzimidazole-4-carboxylic acid (Matrix Scientific, Columbia, SC), 1H-benzimidazole-4-carboxylic acid (Infarmatik, Inc., Newark, DE), 2-methyl-1H-benzimidazole-4-carboxylic acid (Infarmatik, Inc., Newark, DE), 1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (Chemstep, Carbon Blanc, France), quinoline-6-carboxylic acid (Alfa Aesar, Ward Hill, MA), 1H-benzotriazole-5-carboxylic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 1-methyl-1H-benzotriazole-5-carboxylic acid (Ryan Scientific, Mt. Pleasant, SC), 3-(1H-pyrazol-3-yl)-benzoic acid (Maybridge, Cornwall, UK), 3-pyrazol-1-yl-benzoic acid (ASDI Inc., Newark, DE), 1H-indole-4-carboxylic acid (Matrix Scientific, Columbia, SC), 1-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (Ambinter Sarl, Paris, France), 3-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-benzoic acid (ASDI Inc. Newark, DE), 1-oxo-2,3,4,4a,9,9a-hexahydro-1H-beta-carboline-6-carboxylic acid (J & W PharmLab LLC, Morrisville, PA), 2-phenyl-1H-benzimidazole-6-carboxylic acid (Fluorochem Ltd., Derbyshire, UK), 1-(2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-6-yl)ethanone (Matrix Scientific, Columbia, SC), 1H-benzimidazole-6-carboxylic acid (ASDI Inc., Newark, DE), 2,3-dimethyl-1H-indole-5-carboxylic acid (Matrix Scientific, Columbia, SC), benzotriazole-5-carboxylic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 2,3-dimethyl-1H-indole-5-carboxylic acid (Matrix Scientific, Columbia, SC), 5-carboxyindole (Apollo Scientific Ltd., Cheshire, UK), 1,2-dimethyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic

acid (Matrix Scientific, Columbia, SC), 5-Benzimidazolecarboxylic acid Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), Benzotriazole-5-carboxylic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 1-iso-Propylbenzotriazole-5-carboxylic acid (Fluorochem Ltd., Derbyshire, UK), 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-6-carboxylic acid (Aurora Fine Chemicals Ltd., Graz, Austria) and quinoxaline-6-carboxylic acid (Ryan Scientific, Inc., Mount Pleasant, SC).

The following carboxylic acids, which were used to prepare compounds of the present invention as described in the Examples, were prepared by previously published means: 2-methyl-1H-indole-6-carboxylic acid (Journal of Organic Chemistry (1980), 45(8), 1546-7, example 7, page 1547), 1-isopropyl-1H-benzimidazole-4-carboxylic acid (US 2005/020626, page 17, Preparation 11), 3-(1H-imidazol-2-yl)-benzoic acid (US 2003/0232860, page 14, example 14) and 1,3-benzoxazole-5-carboxylic acid (Sawada, Y.; et al., Pest Management Science (2003), 59(1), 25-35).

In addition, carboxylic acids, which were used to prepare compounds of the present invention as described in the Examples, were prepared as described in the following Acid Preparations:

Acid Preparation 1

7-Methyl-1H-indazole-5-carboxylic acid

To a solution of 5-bromo-7-methylindazole, (purchased from PharmaLab, Morrisville, PA) (2.00 g, 9.47 mmol) in anhydrous THF (50 ml) was added NaH (570 mg, 14.25 mmol; 60% suspension in mineral oil) at room temperature. After 20 minutes the mixture was cooled to -78 °C and sec-butyllithium (1.4 M in cyclohexane, 17 ml; 23.8 mmol) was added drop wise and the resulting mixture was stirred for 4 hours. Dry CO₂ was then bubbled through the reaction mixture for 1 hour while allowing warming to room temperature. It was then stirred at room temperature overnight. 1 N HCl was added and the solution extracted with EtOAc. The organic layer was washed with saturated aqueous NaCl, dried (MgSO₄), then filtered and concentrated. The residue was re-dissolved in MeOH, filtered, then concentrated to provide the product as a brown solid (1.445 g, 86.6%). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 2.46 (s, 3H). LC/MS ES+ 177 (MH+).

Acid Preparation 2

1H-Indazole-7-carboxylic acid

A mixture of 2-amino-3-methylbenzoic acid (15.2 g, 0.10 mol), dimethylformamide (333 mL) and CsCO₃ (49 g, 0.15 mol) was stirred at room temperature for about 40 minutes before drop wise addition of iodomethane (14.2 g, 6.2 mL, 0.10 mol) in dimethylformamide ("DMF") (115 mL). The mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with water (1 L), and extracted with diethyl ether. The aqueous phase was back extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The resultant material was dried at room temperature/0.5 mmHg to afford methyl 2-amino-3-methylbenzoate (17 g, 100%).

To a solution methyl 2-amino-3-methylbenzoate (16.5 g, 0.10 mol) in CHCl₃ (286 mL) was added acetic anhydride (23.5 g, 21.7 mL, 0.23 mol) so as to maintain the internal temperature <40 °C. The mixture was stirred at room temperature for 1 hour before addition of potassium acetate (2.94 g, 30 mmol) and isoamyl nitrite (25.8 g, 30 mL, 0.22 mol). The resultant mixture was heated at reflux overnight. To this was then added methanol (94 mL) and 6 N HCl (94 mL) and the mixture was stirred overnight. The reaction mixture was concentrated to provide an orange solid which was subsequently triturated with ethyl

38

acetate and the solids were isolated by vacuum filtration. The solids were dried at room temperature/0.5 mmHg to afford methyl 1H-indazole-7-carboxylate (15.4 g, 88%).

A solution of methyl 1H-indazole-7-carboxylate (14.96 g, 84.9 mmol) in methanol (180 mL) was cooled to 0 °C before addition of 29% aqueous potassium hydroxide (36 mL). The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The pH was adjusted to 5.5 using concentrated HCl. The volatiles were removed by vacuum filtration and the resultant material was suspended in water (100 mL) and ethyl acetate (200 mL). The resultant precipitate was isolated by vacuum filtration and rinsed with ethyl acetate. The solids were dried at room temperature/0.5 mmHg to afford the title compound (7.54 g, 55%).

Acid Preparation 3

2-Methyl-2H-indazole-6-carboxylic acid

Methyl 1H-indazole-6-carboxylate was prepared according to the procedure disclosed in J. Med. Chem. 2000, 43 (1), 41-58 (example 12b, page 49). Alkylation under standard conditions (sodium hexamethyldisilazide, THF, iodomethane, reflux) provided methyl 2-methyl-2H-indazole-6-carboxylate (44%). Saponification under standard conditions (1 N NaOH) afforded the title product (53%).

Acid Preparation 4

3-(5-Trifluoromethyl-1H-pyrazol-3-yl)-benzoic acid

Sodium hydride (60% in oil, 2.20 g, 55 mmol) was placed in an oven dried reaction flask under nitrogen and washed twice with 10 mL portions of hexane, removing the hexane by decantation. The sodium hydride was then suspended in 30 mL of dry 1,2-dimethoxyethane ("DME") with stirring. A solution of 9.0 mL (75 mmol) of purified ethyl trifluoroacetate and 3.63 g (25 mmol) of 3-cyanoacetophenone (Aldrich) in 40 mL of DME was added drop wise over 40 minutes. The reaction mixture was stirred for an additional 60 minutes, after which excess hydride was destroyed by addition of methanol (about 3 mL). The volatile components were removed by evaporation under vacuum and the residue was suspended in 30 mL of water. The mixture was acidified with 70 mL of 1 M hydrochloric acid and extracted with ether. The ether was washed with water, saturated aqueous NaCl, dried (MgSO₄) and evaporated to 7.02 g a solid residue of 3-(4,4,4-trifluoro-3-oxo-butyl)-benzoic acid containing some residual-trifluoroacetic acid.

The product of Step 1 (3.71 g, 15 mmol) was dissolved in 30 mL of ethanol and heated to reflux, at which point 0.97 mL of anhydrous hydrazine (31 mmol) was added in one portion. Heating was continued for 90 minutes, after which the mixture was concentrated under vacuum. The residue was treated with water and ether; the ether was washed with 1 M hydrochloric acid, water, saturated aqueous NaCl, dried (MgSO₄) and evaporated. Acetonitrile was added and the evaporation was repeated to afford a white solid, which was dissolved in 15 mL of glacial acetic acid, heated at reflux for 20 minutes and concentrated under vacuum to afford 3.12 g of 3-(5-trifluoromethyl-2H-pyrazol-3-yl)-benzonitrile as a white solid.

The product of Step 2 (3.12 g, 13 mmol) was dissolved in 20 mL of 1-propanol. A solution of 4.33 g of potassium hydroxide in 8 mL of water was added and the mixture was heated at reflux for 2 hours. The mixture was cooled and evaporated under vacuum. The residue was dissolved in 75 mL of water, heated to boiling, and acidified with concentrated hydrochloric acid. The mixture was allowed to cool and the

precipitate was filtered, washed with water and dried to afford 3.21 g of the title compound as a white solid.

Acid Preparation 5

7-Chloro-1H-indazole-5-carboxylic acid,

To a solution of 4-amino-3-chloro-5-methylbenzonitrile (3.00 g, 18.0 mmol) in CHCl_3 (50 mL) was added acetic anhydride (3.9 mL, 41.4 mmol). The mixture was stirred at room temperature overnight and then heated at reflux for 5 hr. The reaction mixture was cooled to room temperature and potassium acetate (530 mg, 5.40 mmol) and isoamyl nitrite (5.28 mL, 39.6 mmol) were added. The mixture was heated at reflux for 3 days. The reaction mixture was washed with saturated aqueous NaHCO_3 , dried over Na_2SO_4 and concentrated. To this was added methanol followed by water (25 mL) and 38% HCl (25 mL). The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated and the pH was adjusted to about 7. The solids were isolated by filtration and then washed with water (2 x 30 mL) and heptane (2 x 30 mL). Purify by Biotage chromatography (CH_2Cl_2 -heptane (1:1)/MeOH gradient to afford 7-chloro-1H-indazole-5-carbonitrile was isolated as a white solid (585 mg, 18%).

To a solution of 7-chloro-1H-indazole-5-carbonitrile (250 mg, 1.41 mmol) in ethanol/water (3:1 ratio, 15 mL) was added potassium hydroxide (395 mg, 7.04 mmol) and the mixture was heated at reflux. After 3 hours, the majority of the ethanol was allowed to distill off, additional potassium hydroxide (614 mg) was added and heating was continued for overnight. The reaction mixture was cooled to room temperature, washed with Et_2O (3 x 20 mL) and the organic extract was acidified with 1 N HCl . The resultant precipitate was isolated by vacuum filtration, washed with water (about 15 mL) and heptane (about 15 mL), dried at room temperature/0.5 mmHg to provide the title compound (221 mg, 79.7%).

Acid Preparation 6

5-Bromo-1H-indazole-7-carboxylic acid

To a solution of 2-amino-3-methylbenzoic acid (5.00 g, 33.1 mmol) in acetic acid (110 mL) at 0 °C was added drop wise a mixture of bromine (1.7 mL, 33 mmol) in acetic acid (50 mL) over about 5 minutes. Following addition, the cooling bath was removed and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes before removal of acetic acid under reduced pressure. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with saturated aqueous Na_2CO_3 . The aqueous phase was back extracted with CH_2Cl_2 . The aqueous phase was acidified using concentrated HCl to pH 7.2, with intense foaming observed. Copious amounts of precipitate formed and were isolated by vacuum filtration. The filtrate was further acidified with concentrated HCl to pH 6.3 and a second crop of precipitate was collected. The combined solids were dried at 65 °C /0.5 mmHg to provide 2-amino-5-bromo-3-methylbenzoic acid (6.43 g, 85%).

A solution of 2-amino-5-bromo-3-methylbenzoic acid (6.43 g, 27.9 mmol) in DMF (93 mL) containing cesium carbonate (13.7 g, 41.9 mmol) was stirred at room temperature for 40 minutes before drop wise addition of a solution of iodomethane (1.7 mL, 28 mmol) in DMF (21 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 days. The mixture was diluted with water (300 mL) and extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to afford a brown oil that solidified into a beige solid after drying at room temperature/0.5 mmHg to provide methyl 2-amino-5-bromo-3-methylbenzoate (5.45 g, 80%).

To a solution of methyl 2-amino-5-bromo-3-methylbenzoate (5.45 g, 22.3 mmol) in CHCl_3 (64 mL) was added acetic anhydride (4.9 mL) at such rate as to maintain the internal temperature below 40 °C. The

resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour and then potassium acetate (0.66 g, 6.7 mmol) and isoamyl nitrite (6.6 mL, 49 mmol) were added. The reaction mixture was heated at reflux overnight and then cooled to room temperature and concentrated. The residue was dissolved in methanol (22 mL) and 6 N HCl (22 mL) and stirred at room temperature for about 4 hours. A yellow solid was isolated by vacuum filtration and rinsed with water. The solids were dried at 65 °C/0.5 mmHg to provide methyl 5-bromo-1H-indazole-7-carboxylate (4.90 g, 86%).

To a solution of 5-bromo-1H-indazole-7-carboxylate (250 mg, 0.98 mmol) in methanol (2 mL) at 0 °C was added 30% aqueous KOH (0.15 g KOH in 0.5 mL water). The mixture was stirred at room temperature for 2 days. The resultant solids were isolated by vacuum filtration and rinsed with MeOH. The solid material was dried at 65 °C /0.5 mmHg to provide the title compound as a light yellow solid (182 mg, 67 %).

Acid Preparation 7

3-Methyl-1H-indazole-6-carboxylic acid

A solution of 2-fluoro-4-methoxyacetophenone (2.0 g, 12 mmol) in hydrazine (30 mL) was heated at reflux for 2 days. The mixture was cooled to room temperature, poured into water and extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were concentrated, dissolved in a minimum amount of CH₂Cl₂, filtered to provide 6-methoxy-3-methyl-1H-indazole as a yellow solid (620 mg, 32%).

To a solution of 6-methoxy-3-methyl-1H-indazole (620 mg, 3.82 mol) in CH₂Cl₂ (25 mL) at 0 °C was added a dichloromethane solution of boron tribromide (17 mL of 1 M solution). The mixture was stirred at room temperature overnight. The solution was carefully quenched by pouring slowly into iced saturated aqueous NaHCO₃. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were concentrated and the crude material was purified by Biotage chromatography (40S column, acetone/heptane 45% 500 mL and 60% 150 mL) to provide 3-methyl-1H-indazol-6-ol as an orange solid (458 mg, 81%).

A solution of 3-methyl-1H-indazol-6-ol (458 mg, 3.1 mmol) in THF (30 mL) was treated with sodium hydride (0.50 g of 60% oil dispersion). After the initial effervescence had subsided, the solution was heated to 50 °C for 1 hour before cooling to room temperature and adding N-phenyltrifluoromethanesulphonimide (2.50 g, 7.0 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours before pouring into water. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were concentrated and the crude material was purified by Biotage chromatography (40M column, 12% acetone/heptane). To provide 3-methyl-1-(trifluoromethylsulfonyl)-1H-indazol-6-yl trifluoromethanesulfonate (1.13 g, 89%).

A solution of 3-methyl-1-(trifluoromethylsulfonyl)-1H-indazol-6-yl trifluoromethanesulfonate (0.61 g, 1.5 mmol) in DMF (6 mL) was flushed with carbon dioxide for 5 minutes. To this was added palladium acetate (68 mg, 0.30 mmol), 1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene (167 mg, 0.30 mmol), triethylamine (0.33 g, 0.45 mL, 3.2 mmol), and methanol (4 mL). The solution was stirred at room temperature overnight under one atmosphere of CO. The solution was poured into water and extracted with EtOAc (3x). The combined organic extracts were concentrated and purified by Biotage chromatography (40S column, 8% EtOAc/heptanes) to provide methyl 3-methyl-1-(trifluoromethylsulfonyl)-1H-indazole-6-carboxylate (330 mg, 69%).

To a solution of 3-methyl-1-(trifluoromethylsulfonyl)-1H-indazole-6-carboxylate (590 mg, 1.83 mmol) in MeOH/water (3:1, 72 mL) was added potassium carbonate (1.01 g, 7.31 mmol) and the mixture was heated at reflux for 2 hours. The mixture was cooled to room temperature and methanol was removed under reduced pressure. The aqueous solution was acidified with KHSO₄ to pH 3 – 3.5. The white precipitate that formed was isolated by vacuum filtration, dissolved in EtOAc and washed with water. The organic extract was dried over MgSO₄, filtered, concentrated and dried to yield the title compound as a white solid (259 mg, 80%).

Acid Preparation 8

7-Ethyl-1H-indazole-5-carboxylic acid

To a solution of 2-ethyl-6-methylaniline (2.03 g, 15 mmol) in DMF (50 mL) at 0 °C was added N-bromosuccinimide (2.66 g, 14.9 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes before addition to saturated aqueous NaCl. The mixture was extracted with EtOAc, the organic phase was washed with sat aqueous NaCl (2x), concentrated and the crude material was purified by Biotage chromatography (40M, 15% EtOAc/heptane) to provide 4-bromo-2-ethyl-6-methylbenzenamine as a red brown liquid (3.21 g, 100%).

A solution of 4-bromo-2-ethyl-6-methylbenzenamine (3.21 g, 15 mmol) in acetic acid (50 mL) was stirred for 3 hours before addition of a 2 M solution of sodium nitrite (11 mL, 22.5 mmol). The resulting mixture was stirred overnight at room temperature. The solution was concentrated and the solid was dissolved in EtOAc and washed with saturated aqueous NaCl (3x). The organic extract was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude material was purified by Biotage chromatography (40M, 15-30% EtOAc/heptane) to provide 5-bromo-7-ethyl-1H-indazole (1.11 g, 33%) and 5-bromo-3,7-dimethyl-1H-indazole (0.84 g, 25%).

To a solution of 5-bromo-7-ethyl-1H-indazole (225 mg, 1.00 mmol) in dioxane (1.5 mL), hexacarbonylmolybdenum (132 mg, 0.50 mmol), Herrmann's catalyst (trans-Bis(acetato)bis[o-(di-o-tolylphosphino)benzyl]dipalladium) (46.9 mg, 0.05 mmol) and a solution of sodium carbonate (318 mg, 3.00 mmol) in water (2 mL). The suspension was sealed and irradiated in a microwave at 165 °C for 15 minutes (high absorption setting). The vial was vented, filtered through diatomaceous earth, washed with EtOAc and concentrated to provide the title compound (140 mg, 74%).

Acid Preparation 9

3-Chloro-1H-indole-5-carboxylic acid

To a solution of indole-6-carboxylic acid in dichloromethane (40 mL) and DMF (4 mL) was added N-chlorosuccinimide and allowed to stir at room temperature 3 hours. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and the crude material was stirred in dichloromethane (100 mL) for 2 hours, filtered dried overnight to obtain the title compound (1.15 g, 95%).

Acid Preparation 10

3,7-Dimethyl-1H-indazole-5-carboxylic acid

To a reaction vessel containing a re-purified solution of 5-bromo-3,7-dimethyl-1H-indazole (prepared as described for Acid Preparation 8, 285 mg, 1.27 mmol) in dioxane (1.3 mL) was added hexacarbonylmolybdenum (264 mg, 1.0 mmol), Herrmann's catalyst (93 mg, 0.1 mmol) and a solution of

Na₂CO₃ in water (636 mg in 2 mL water). The suspension was heated in a microwave at 165 °C for 15 minutes (high absorption). The vial was vented, acidified with 1 N HCl (to pH 2). The reaction mixture was filtered through diatomaceous earth, washed with EtOAc and the organic layer was washed with saturated aqueous NaCl (3x). The organic extract was concentrated to yield the title compound as a pink solid (65 mg, 17%).

Acid Preparation 11

1-methyl-1H-indole-6-carboxylic acid

To N-methylindole-6-carboxylic acid methyl ester in 3 mL 1:1:1:1 acetonitrile/THF/water/MeOH was added LiOH and allowed to stir at room temperature over the weekend. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure before adding EtOAc and water. The organic phase was separated and the water acidified with 1N HCl and extracted into EtOAc (3x50 mL), washed with water, saturated aqueous NaCl, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The material was dried under reduced pressure to afford the title product (0.16 g, 86%).

Acid Preparation 12

1-Methyl-2-pyrrolidin-1-yl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid

Methyl 3-nitro-4-chlorobenzoate (72.01 g, 0.334 mol) was suspended in freshly distilled acetonitrile (360 mL) under stirring. Anhydrous sodium acetate (41.1 g, 0.5 mol) and 30% aqueous solution of methylamine (69 mL, 0.67 mol) were added to this suspension under vigorous stirring. The obtained mixture was refluxed for 7 hours and then kept overnight with TLC monitoring (chloroform/CCl₄ 1:2). The yellow precipitate was separated by filtration and mixed with a solution of K₂CO₃ (25 g) in water (500 mL). The mixture was stirred for 30 minutes and filtered. The yellow precipitate was washed with water to attain pH 7. The filtrate was concentrated under a reduced pressure to a volume of about 200 mL and mixed with a solution of K₂CO₃ (5 g) in water (100 mL). The mixture was stirred for 30 minutes and filtered. The yellow precipitate was washed with water to attain pH 7. Two above precipitates were combined and dried to give methyl 4-(methylamino)-3-nitrobenzoate as a yellow powder in (67.63 g, 96%).

4-(Methylamino)-3-nitrobenzoate (63.06 g, 0.3 mol) was suspended under vigorous stirring in methanol (700 mL). A suspension of Raney nickel (15 g, freshly prepared by treatment of nickel-aluminum 50/50 alloy with the 2N NaOH solution) in methanol (30 mL) was added to the suspension. The obtained mixture was heated to 40-45 °C under vigorous stirring, and hydrazine monohydrate (60 mL, 1.2 mol) was added drop wise to the suspension for 3 hours at a temperature below 55 °C. The mixture was stirred at 50-55 °C for 3 hours and kept overnight at room temperature. The reaction mixture was heated again to 40-45 °C under vigorous stirring, and an additional amount of hydrazine hydrate (5 mL) was added to the mixture. The suspension was refluxed for 2 hours under vigorous stirring, cooled, and diluted with chloroform (1 L). The mixture was passed through diatomaceous earth (upper layer 2 cm, diameter 17 cm) and silica gel (lower layer 5 cm) to remove Raney nickel. The layers were washed with chloroform/methanol mixture (1:1, 5 × 600 mL). The filtrate was concentrated under a reduced pressure. The residue was diluted with benzene (100 mL), and the mixture was concentrated under a reduced pressure to remove water. This operation was repeated to give methyl 3-amino-4-(methylamino)benzoate

as a brown crystalline solid in (53.6 g, 99%) which was used in the next stage without additional purification.

Methyl 3-amino-4-(methylamino)benzoate (53.6 g, 0.3 mol) was dissolved in anhydrous dichloromethane (700 mL). 1,1 Carbonyldiimidazole (CDI, 62.59 g, 0.386 mol) was added to this solution in several small portions under stirring for 2 hours. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The formed precipitate was separated by filtration, washed with cold ether (3 × 50-mL), and dried to give methyl 1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylate as light-pink crystals in (49.75 g, 81%).

Phosphoryl bromide (POBr₃, 102.4 g, 0.357 mol) was dissolved in dichloroethane (400 mL). Methyl 1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylate (36.7 g, 0.178 mol) was added to this solution in several small portions under stirring, and the obtained suspension was refluxed with TLC monitoring (chloroform/1,2-dimethoxyethane 10:1). After the reaction was completed (about 19 hour), the reaction mixture was cooled in an ice-bath and carefully neutralized for 3 hours with water (50 mL), and then with a solution of Na₂CO₃ (100 g) in water (800 mL) intense foaming observed. The quenched mixture was extracted with chloroform (2 L). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted again with chloroform (500 mL). The organic layers were combined, washed with water (3 × 250 mL), and dried over CaCl₂. The organic solution was concentrated under a reduced pressure. The resulting pale-gray solid was recrystallized from acetonitrile to give methyl 2-bromo-1-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylate as a white solid in (37.1 g, 77.5%).

A mixture of methyl 2-bromo-1-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylate (40.0 g, 0.149 mol), pyrrolidine (25.37 g, 30 mL, 0.357 mol), cesium fluoride CsF (31.61 g, 0.208 mol), and DMSO (240 mL) was placed into a microwave reactor (MILESTONE Microwave Labstation; Shelton, CT). The reaction mixture was treated with microwave radiation under stirring at an internal temperature of 115 °C for 8 h, cooled, and poured into ice-cold water (1 L). The formed precipitate was separated by filtration, washed with cold water (2 × 50 mL), hexane (2 × 100 mL), and dried. The product was mixed with ether (250 mL) and acetonitrile (20 mL), and the mixture was placed into an ultrasonic bath for 1.5 hours. The precipitate was separated by filtration, washed with ether (2 × 50 mL), and dried to give methyl 1-methyl-2-pyrrolidin-1-yl-1H-benzimidazole-5-carboxylate in (28.82 g, 75%).

A suspension of methyl 1-methyl-2-pyrrolidin-1-yl-1H-benzimidazole-5-carboxylate (28.8 g, 0.111 mol) in methanol (200 mL) was mixed with a solution of KOH (12.44 g, 0.222 mol) in water (200 mL). The mixture was refluxed for 3 hours and kept overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated under a reduced pressure to remove methanol. The residue was mixed with a solution of KHSO₄ (30.21 g, 0.222 mol) in water (200 mL), and the mixture was stirred for 1 hours. The reaction mixture was concentrated under a reduced pressure to dryness, and the product was extracted from the solid residue with a warm mixture of chloroform and isopropanol (1:1, about 7 L). The obtained extract was concentrated under a reduced pressure, and the residue was dissolved in a boiling mixture of dichloromethane and isopropanol (1:1, 500 mL). The solution was refluxed for 30 minutes and cooled in a freezer. The formed precipitate was separated by filtration and dried to give 1-methyl-2-pyrrolidin-1-yl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid as a pale-yellow crystalline solid in (18.3 g, 67%).

Acid Preparation 133-chloro-1H-indole-6-carboxylic acid

To a solution of 1H-indole-5-carboxylic acid in dichloromethane (20 mL) and DMF (2 mL) was added N-chlorosuccinimide and allowed to stir at room temperature for 3 hours. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The crude material was stirred in dichloromethane (100 mL) overnight, filtered and dried to provide the title compound (0.439 g, 72%).

Acid Preparation 141-Methyl-1H-indazole-6-carboxylic acid

Methyl 1H-indazole-6-carboxylate was prepared according to the procedure disclosed in J. Med. Chem. 2000, 43 (1), 41-58 (example 12b, page 49). Alkylation was done under standard conditions (sodium hexamethyldisilazide, THF, iodomethane, reflux) provided methyl 1-methyl-1H-indazole-6-carboxylate (43%). Saponification was done under standard conditions (1 N NaOH) afforded the title product (96%).

Acid Preparation 151,3-Dimethyl-1H-indazole-6-carboxylic acid

Methanesulfonic acid 2-acetyl-5-bromophenyl ester was prepared as described in International Application Publication Number WO 2005/090305 (Example 40a). Methanesulfonic acid 2-acetyl-5-bromophenyl ester was then treated with methylhydrazine and ammonium acetate at reflux for 6 days to provided 6-bromo-1,3-dimethyl-1H-indazole (60%). A solution of 6-bromo-1,3-dimethyl-1H-indazole in THF was treated with n-BuLi followed by carbon dioxide to afford the title compound (1.23 g, 60%).

Acid Preparation 163-Ethyl-1-methyl-1H-indazole-6-carboxylic acid

5-bromo-2-propionylphenyl methanesulfonate was treated with methylhydrazine and ammonium acetate at reflux for 6 days provided 6-bromo-3-ethyl-1-methyl-1H-indazole (33%). A solution of 6-bromo-3-ethyl-1-methyl-1H-indazole in THF was treated with n-BuLi followed by carbon dioxide to afford the title compound (66%).

Acid Preparation 172-Fluoro-5-(1H-pyrazol-3-yl)-benzoic acid

5-Bromo-2-fluorobenzoic acid (100 g, 0.457 mol) was added to a solution of HCl in methanol (400 mL; about 11%). The suspension was refluxed for 8 hours, and then evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in benzene (500 mL), and the solution was washed with aqueous K₂CO₃ solution (2 × 50 mL) and water (3 × 100 mL), dried over Na₂SO₄ and evaporated *in vacuo* to give methyl 5-bromo-2-fluorobenzoate as a yellow oil in 88% (93.7 g) yield.

Methyl 5-bromo-2-fluorobenzoate (154.2 g, 0.66 mol), dry benzene (450 mL), ethynyl(trimethyl)silane (78.0 g, 0.79 mol), diisopropylamine (100 g, 0.99 mol) and tetra(triphenylphosphine)palladium (20.0 g, 0.017 mol) were placed under an atmosphere of argon in a three-necked round-bottomed 1 liter flask, equipped with a magnetic stirrer and a thermometer. The mixture was stirred for 30 minutes and then cooled to 10 °C. Copper iodide (12.5 g, 0.066 mol) was added, and the obtained suspension was stirred

VS

for 2.5 hours at 20 °C and then at 60 °C for 3 hours and finally left to stand at room temperature overnight. After this, the mixture was diluted with ether (200 mL), and the precipitate was separated by filtration and washed with ether (2 × 100 mL). The obtained organic solution (800 mL) was washed with saturated aqueous solutions of NH₄Cl and NaCl, dried over Na₂SO₄ and evaporated. The crude product was purified by chromatography (hexane/ethylacetate 10:1) on a silica gel column to give methyl 2-fluoro-5-(2-trimethylsilyl)ethynyl)benzoate containing about 13% of methyl 5-bromo-2-fluorobenzoate, in about 80% (148.1 g) yield.

A suspension of 2-fluoro-5-(2-trimethylsilyl)ethynyl)benzoate (171.1 g, 0.684 mol), mercury(2+) diacetate (12.0 g, 0.051 mol) in THF (400 mL) and concentrated H₂SO₄ (74 mL, 1.37 mol) was stirred at 50-60 °C for 2 h. Then the mixture was cooled, and THF (350 mL) was evaporated in vacuo. The residue was diluted with ether (700 mL) and filtered to remove mercury salts, which were washed from acid. The ether solution was then dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude product (125 g) was purified by chromatography on a silica gel column, eluting at first with hexane/ethyl acetate (10:1) mixture to remove admixture of methyl 5-bromo-2-fluorobenzoate, and then with hexane/ethyl acetate (1:1) to give methyl 5-acetyl-2-fluorobenzoate in 75% (90.0 g) yield.

(Dimethoxymethyl)dimethylamine (92 mL, 0.69 mol) was added to a suspension of methyl 5-acetyl-2-fluorobenzoate (90.0 g, 0.46 mol) in toluene (90 mL). The mixture was refluxed for 7 hours, during which time forming methanol was distilled off. The solution was then concentrated in vacuo, and the residue (115.2 g) was purified by crystallization to give methyl 5-(3-(dimethylamino)acryloyl)-2-fluorobenzoate as yellow prisms in 80% (93.9 g) yield.

A mixture of methyl 5-(3-(dimethylamino)acryloyl)-2-fluorobenzoate (50 g, 0.2 mol), hydrazine hydrate (11.0 g, 0.22 mol) in methanol (500 mL) was allowed to stand at 20 °C for 48 hours. Then solvent was evaporated, and the residue was purified by chromatography (ethylacetate/hexane 1:2) on a silica gel column to afford 22.0 g of methyl 2-fluoro-5-(1H-pyrazol-3-yl)benzoate, containing an impurity. The product was purified by crystallization from ethanol to give methyl 2-fluoro-5-(1H-pyrazol-3-yl)benzoate as yellow prisms in 45% (19.9 g) yield.

A solution of methyl 2-fluoro-5-(1H-pyrazol-3-yl)benzoate (25.2 g, 0.115 mol) was refluxed for 2 hours in concentrated HCl (150 mL). Then the reaction mixture was cooled and filtered. The separated precipitate was washed with ethanol, dried and then refluxed in water (200 mL) for 30 minutes to remove traces of methyl ester and HCl, cooled and filtered. The separated precipitate was washed with water and dried to give the title compound in 90.7% (21.4 g) yield.

Acid Preparation 18

2-Chloro-5-(1H-pyrazol-3-yl)-benzoic acid

Ethyl 5-bromo-2-chlorobenzoate (100 g, 0.38 mol), dry benzene (450 mL), ethynyl(trimethyl)silane (44.7 g, 0.45 mol), piperidine (38.3 g, 0.45 mol) and tetra(triphenylphosphine)palladium (22.0 g, 0.019 mol) were placed under an atmosphere of Ar in a three-necked round-bottomed 1 liter flask, equipped with a magnetic stirrer and a thermometer. The mixture was stirred for 30 minutes and then cooled to 0 °C. Copper iodide (7.23 g, 0.038 mol) was added, and the obtained suspension was stirred for a further 2.5 hours at 30-35 °C and filtered. The separated precipitate was washed with benzene, and the combined filtrate was washed with saturated aqueous solutions of NH₄Cl and NaCl, dried over Na₂SO₄

and evaporated. The crude product was purified by chromatography (hexane/ethylacetate 10:1) on a silica gel column to give ethyl 2-chloro-5-(2-(trimethylsilyl)ethynyl)benzoate in 95% (101 g) yield.

A suspension of ethyl 2-chloro-5-(2-(trimethylsilyl)ethynyl)benzoate (101 g; 0.36 mol), mercury(2+) diacetate (8.6 g, 0.027 mol) in THF (250 mL) and concentrated H₂SO₄ (40 mL) was stirred at 60 °C for 3 hours. Then the mixture was cooled, diluted with ether (500 mL) and washed to obtain neutral medium. Then the solution was dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by chromatography (hexane/ethylacetate 4:1) on a silica gel column to give ethyl 5-acetyl-2-chlorobenzoate in 70% (57 g) yield.

(Dimethoxymethyl)dimethylamine (40 mL) was added to a suspension of ethyl 5-acetyl-2-chlorobenzoate (57 g, 0.25 mol) in toluene (60 mL). The mixture was refluxed for 9 hours, during which time forming methanol was distilled off. The solution was then concentrated in vacuo, and the residue was purified by chromatography (ethyl acetate) on a silica gel column to afford ethyl 2-chloro-5-(3-(dimethylamino)acryloyl)benzoate as yellow prismatic crystals in 80% (57.6 g) yield.

Hydrazine hydrate (5.5 g, 0.11 mol) was added to a suspension of ethyl 2-chloro-5-(3-(dimethylamino)acryloyl)benzoate (28 g, 0.1 mol) in ethanol (100 mL). The reaction mixture was left to stand at 20 °C overnight and then concentrated. The residue was purified by chromatography (ethylacetate/hexane 1:2) on a silica gel column to afford ethyl 2-chloro-5-(1H-pyrazol-3-yl)benzoate in 94% (22.9 g) yield.

A suspension of compound ethyl 2-chloro-5-(1H-pyrazol-3-yl)benzoate (22.9 g, 0.091 mol), sodium methylate (7.4 g, 0.14 mol) in ethanol (250 mL) was refluxed for 10 minutes. The formed precipitate was separated and dissolved in water (1 L). The obtained aqueous solution was acidified with concentrated HCl to pH about 2 that caused precipitation. The precipitate was separated by filtration, washed with water and dried to give 2-chloro-5-(1H-pyrazol-3-yl)benzoic acid as yellowish crystals in 92% (18.9 g) yield.

Acid Preparation 19

2-Hydroxy-5-(1H-pyrazol-3-yl)benzoic acid

A mixture of methyl 5-acetyl-2-hydroxybenzoate (1; 20 g, 0.1341 mol), (chloromethyl)benzene (17.82 g, 0.1410 mol) and Na₂CO₃ (17.1 g, 0.1613 mol) in DMF (50 mL) was heated (110-115 °C) under stirring for 2 hours. Then the reaction mixture was cooled, and the residue was removed by filtration and washed with DMF (15 mL). The combined filtrate was evaporated in vacuo, and water (100 mL) was added to the residue. The obtained mixture was evaporated in vacuo to remove (chloromethyl)benzene. Next water traces were removed by co-evaporation with toluene (2 × 100 mL) in vacuo. The residue was triturated with hexane (100 mL), separated by filtration and dried to give methyl 5-acetyl-2-(benzyloxy)benzoate in 84.7% (27.17 g) yield.

(Dimethoxymethyl)dimethylamine (28.70 g, 32.0 mL, 0.241 mol) was added to a suspension of methyl 5-acetyl-2-(benzyloxy)benzoate (27.17 g, 0.1135 mol) in DMF (30 mL). The mixture was heated (110 - 115 °C) under stirring for 8 hours, during which time the forming methanol was distilled off. Next the solution was concentrated in vacuo, and the residue was treated with dry ether (150 mL), separated by filtration and washed with dry ether (30 mL) again to give methyl 2-(benzyloxy)-5-(3-(dimethylamino)acryloyl)benzoate as yellow prisms in 82.1% (31.63 g) yield.

A mixture of methyl 2-(benzyloxy)-5-(3-(dimethylamino)acryloyl)benzoate (68.1 g, 0.20 mol) and hydrazine hydrate (11.0 g, 0.22 mol) in methanol (600 mL) was left to stand at room temperature for 48 hours. Then the solvent was removed, and the residue was purified by chromatography (ethylacetate) on a silica gel column to afford methyl 2-(benzyloxy)-5-(1H-pyrazol-3-yl)benzoate in 70% (43.0 g) yield.

A suspension of methyl 2-(benzyloxy)-5-(1H-pyrazol-3-yl)benzoate (43.0 g, 0.139 mol) was refluxed in concentrated HCl (250 mL) for 2.5 hours, removing benzyl chloride. The reaction mixture was then cooled, and the formed precipitate was separated by filtration, washed with water and dried to give the title compound in 75.4% (27.0 g) yield.

Acid Preparation 20

2-Chloro-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-benzoic acid

A mixture of ethyl 2-chloro-5-(3-(dimethylamino)acryloyl)benzoate, prepared as described in Preparation 15, (31.7 g, 0.13 mol), methylhydrazine (12.44 g, 0.32 mol) in methanol (120 mL) was allowed to stand at room temperature for 24 hours. Then solvent was evaporated, and the residue was purified by chromatography (ethylacetate/hexane 1:2) on a silica gel column to afford ethyl 2-chloro-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzoate in 28% (9.6 g) yield.

A suspension of ethyl 2-chloro-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzoate (9.6 g, 0.046 mol), sodium methylate (4.8 g, 0.07 mol) in ethanol (150 mL) was refluxed for 30 minutes. The precipitate was separated by filtration and dissolved in water. The aqueous solution was acidified with concentrated HCl to pH about 2 that caused precipitation. The precipitate was separated by filtration, washed with water and dried to give the title compound as crystals in 92% yield.

Acid Preparation 21

3-Pyrimidin-4-yl-benzoic acid

Methyl 3-bromobenzoate (110 g, 0.51 mol), dry acetonitrile (500 mL), ethynyl(trimethyl)silane (60.0 g, 0.61 mol), diisopropylamine (62.0 g, 0.61 mol) and tetra(triphenylphosphine)palladium (23.6 g, 0.02 mol) were placed under an atmosphere of argon in a three-necked round-bottomed 1 liter flask, equipped with a magnetic stirrer and a thermometer. The mixture was stirred for 30 minutes and then cooled to 10 °C. Copper iodide (9.7 g, 0.06 mol) was added, and the obtained suspension was stirred for a further 2.5 hours at 20 °C and finally for 3 hours at 60 °C. Then the mixture was left to stand at room temperature overnight and filtered. The precipitate of hydrobromide was washed with ether, and the combined filtrate was washed with saturated aqueous solutions of NH₄Cl and NaCl, dried over Na₂SO₄ and evaporated. The crude product was purified by chromatography (hexane) on a silica gel column to give methyl 3-(2-(trimethylsilyl)ethynyl)benzoate in 95% (112.8 g) yield.

A suspension of methyl 3-(2-(trimethylsilyl)ethynyl)benzoate (112.8 g, 0.48 mol), mercury(2+) diacetate (16.2 g, 0.005 mol) in THF (350 mL) and concentrated H₂SO₄ (40 mL) was stirred at 60 °C for 3 hours. Then the mixture was cooled, diluted with ether (500 mL), filtered to remove precipitated mercury salts and washed to obtained neutral medium. Then the solution was dried over Na₂SO₄ and evaporated. The residue was purified by chromatography (hexane/ethyl acetate 4:1) on a silica gel column to give methyl 3-acetylbenzoate in 75% (65.2 g) yield.

(Dimethoxymethyl)dimethylamine (90 mL) was added to a suspension of methyl 3-acetylbenzoate (65.2 g, 0.27 mol) in toluene (90 mL). The mixture was refluxed for 9 hours, during which time forming

yf

methanol was distilled off. The solution was then concentrated in vacuo, and the residue was purified from ether by crystallization to give methyl 3-(3-(dimethylamino)acryloyl)benzoate as yellow prismatic crystals in 80% (68.1 g) yield.

Imidoformamide acetate (20.3 g, 0.19 mol) was added to a suspension of methyl 3-(3-(dimethylamino)acryloyl)benzoate (30.3 g, 0.13 mol) in toluene (300 mL). The reaction mixture was refluxed for 20 hours, during which time toluene and dimethylamine acetate were distilled off. Then imidoformamide acetate (6.7 g) and toluene (175 mL) were added again, and after 8 hours the mixture was evaporated in vacuo. The residue was purified by chromatography (ethylacetate/hexane 3:1) on a silica gel column to afford methyl 3-(pyrimidin-4-yl)benzoate in 70% (19.5 g) yield.

A suspension of methyl 3-(pyrimidin-4-yl)benzoate (19.5 g, 0.091 mol), sodium methylate (7.6 g, 0.14 mol) in ethanol (250 mL) was refluxed for 30 minutes. Then the reaction mixture was cooled, and the formed precipitate was separated by filtration was dissolved in water. The obtained solution was acidified with concentrated HCl to pH about 2 that caused precipitation. The precipitate was separated by filtration, washed with water and dried to give the title compound as crystals in 94% (17.2 g) yield.

Acid Preparation 22

1-Methyl-2-pyrrolidin-1-yl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid

Methyl 3-nitro-4-chlorobenzoate (72.01 g, 0.334 mol) was suspended in freshly distilled acetonitrile (360 mL) under stirring. Anhydrous sodium acetate (41.1 g, 0.5 mol) and 30% aqueous solution of methylamine (69 mL, 0.67 mol) were added to this suspension under vigorous stirring. The obtained mixture was refluxed for 7 hours and then kept overnight with TLC monitoring (chloroform/CCl₄ 1:2). The yellow precipitate was separated by filtration and mixed with a solution of K₂CO₃ (25 g) in water (500 mL). The mixture was stirred for 30 minutes and filtered. The yellow precipitate was washed with water to attain pH 7. The filtrate was concentrated under a reduced pressure to a volume of about 200 mL and mixed with a solution of K₂CO₃ (5 g) in water (100 mL). The mixture was stirred for 30 minutes and filtered. The yellow precipitate was washed with water to attain pH 7. Two above precipitates were combined and dried to give methyl 4-(methylamino)-3-nitrobenzoate as a yellow powder in 96% (67.63 g) yield.

Methyl 4-(methylamino)-3-nitrobenzoate (63.06 g, 0.3 mol) was suspended under vigorous stirring in methanol (700 mL). A suspension of Raney nickel (15 g, freshly prepared by treatment of nickel-aluminum 50/50 alloy with the 2N NaOH solution) in methanol (30 mL) was added to the suspension. The obtained mixture was heated to 40–45 °C under vigorous stirring, and hydrazine monohydrate (60 mL, 1.2 mol) was added drop wise to the suspension for 3 hours at a temperature below 55 °C. The mixture was stirred at 50–55 °C for 3 hours and kept overnight at room temperature. The reaction mixture was heated again to 40–45 °C under vigorous stirring, and an additional amount of hydrazine hydrate (5 mL) was added to the mixture. The suspension was refluxed for 2 hours under vigorous stirring, cooled, and diluted with chloroform (1 L). The mixture was passed through diatomaceous earth (upper layer 2 cm, diameter 17 cm) and silica gel (lower layer 5 cm) to remove Raney nickel. The layers were washed with chloroform/methanol mixture (1:1, 5 × 600 mL). The filtrate was concentrated under a reduced pressure. The residue was diluted with benzene (100 mL), and the mixture was concentrated under a reduced pressure to remove water. This operation was repeated to give methyl 3-amino-4-(methylamino)benzoate as a brown crystalline solid in 99% (53.6 g) yield. Methyl 3-amino-4-(methylamino)benzoate was used at the next stage without additional purification.

Methyl 3-amino-4-(methylamino)benzoate (53.6 g, 0.3 mol) was dissolved in anhydrous dichloromethane (700 mL). 1,1-Carbonyldiimidazole (CDI, 62.59 g, 0.386 mol) was added to this solution in several small portions under stirring for 2 h. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The formed precipitate was separated by filtration, washed with cold ether (3 × 50 mL), and dried to give methyl 1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylate as light-pink crystals in 81% (49.75 g) yield.

Phosphoryl bromide (POBr₃, 102.4 g, 0.357 mol) was dissolved in dichloroethane (400 mL). Methyl 1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazole-5-carboxylate (36.7 g, 0.178 mol) was added to this solution in several small portions under stirring, and the obtained suspension was refluxed with TLC monitoring (chloroform/1,2-dimethoxyethane 10:1). After the reaction was completed (about 19 hours), the reaction mixture was cooled in an ice-bath and carefully neutralized for 3 hours with water (50 mL), and then with a solution of Na₂CO₃ (100 g) in water (800 mL) with intense foaming observed. The obtained mixture was extracted with chloroform (2 L). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted again with chloroform (500 mL). The organic layers were combined, washed with water (3 × 250 mL), and dried over CaCl₂. The organic solution was concentrated under a reduced pressure. The resulting pale-gray solid was recrystallized from acetonitrile to give methyl 2-bromo-1-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylate as a white solid in 77.5% (37.1 g) yield.

A mixture of methyl 2-bromo-1-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylate (40.0 g, 0.149 mol), pyrrolidine (25.37 g, 30 mL, 0.357 mol), cesium fluoride CsF (31.61 g, 0.208 mol), and DMSO (240 mL) was placed into a microwave reactor. The reaction mixture was treated with microwave radiation under stirring at an internal temperature of 115 °C for 8 h, cooled, and poured into ice-cold water (1 L). The formed precipitate was separated by filtration, washed with cold water (2 × 50 mL), hexane (2 × 100 mL), and dried. The product was mixed with ether (250 mL) and acetonitrile (20 mL), and the mixture was placed into an ultrasonic bath for 1.5 hours. The precipitate was separated by filtration, washed with ether (2 × 50 mL), and dried to give methyl 1-methyl-2-pyrrolidin-1-yl-1H-benzimidazole-5-carboxylate in 75% (28.82 g) yield.

A suspension of methyl 1-methyl-2-pyrrolidin-1-yl-1H-benzimidazole-5-carboxylate (28.8 g, 0.111 mol) in methanol (200 mL) was mixed with a solution of KOH (12.44 g, 0.222 mol) in water (200 mL). The mixture

was refluxed for 3 hours and kept overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated under a reduced pressure to remove methanol. The residue was mixed with a solution of KHSO_4 (30.21 g, 0.222 mol) in water (200 mL), and the mixture was stirred for 1 hour. The reaction mixture was concentrated under a reduced pressure to dryness, and the product was extracted from the solid residue with a warm mixture of chloroform and isopropanol (1:1, about 7 L). The obtained extract was concentrated under a reduced pressure, and the residue was dissolved in a boiling mixture of dichloromethane and isopropanol (1:1, 500 mL). The solution was refluxed for 30 minutes and cooled in a freezer. The formed precipitate was separated by filtration and dried to give 1-methyl-2-pyrrolidin-1-yl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid as a pale-yellow crystalline solid in 67% (18.3 g) yield.

Acid Preparation 23

7-Chloro-4-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid

To concentrated sulfuric acid (10 mL) cooled in an ice/acetone bath was added commercially available methyl 4-(acetylamino)-5-chloro-2-methoxybenzoate (500 mg, 2.0 mmol) and stirred for 5 minutes. To this was added drop wise fuming nitric acid (2 mL) over 10 minutes while keeping the temperature below 10 °C. The reaction mixture was stirred for an additional 20 minutes at 0 °C. The reaction mixture was carefully poured onto ice (30 mL), the resulting solid was isolated by filtration and dried in vacuo to provide methyl 4-(acetylamino)-5-chloro-2-methoxy-3-nitrobenzoate (497 mg, 85%).

A mixture of methyl 4-(acetylamino)-5-chloro-2-methoxy-3-nitrobenzoate (5.53 g, 18.3 mmol) and Raney nickel (500 mg) in ethanol (95 mL) and water (5 mL) was stirred under 30 pounds per square inch (psi) of hydrogen for 5 hours at room temperature. The reaction mixture was filtered through arboceel and the filtrate was concentrated in vacuo to afford methyl 4-(acetylamino)-3-amino-5-chloro-2-methoxybenzoate (4.60 g, 92%).

Methyl 4-(acetylamino)-3-amino-5-chloro-2-methoxybenzoate (4.60 g, 16.9 mmol) and p-toluenesulfonic acid (290 mg, 1.69 mmol) was dissolved in toluene and heated at reflux for 1 hour. The solvents were evaporated and portioned between CH_2Cl_2 and saturated aqueous NaHCO_3 . The organic extract was concentrated to give methyl 7-chloro-4-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylate (4.21 g, 98%).

A mixture of methyl 7-chloro-4-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylate (2.00 g, 7.85 mmol) in THF containing 1 M NaOH (12 mL) was heated at reflux for 3 hours. The reaction was not complete, so additional 1 M NaOH (6 mL) was added and the reaction mixture was heated at reflux for an additional 4 hours. The THF was evaporated and the resulting solution was carefully neutralized with concentrated HCl (1.4 mL). A white precipitate appeared after stirring for 10 minutes. Stirring continued at room temperature for 10 minutes before collecting by vacuum filtration and washing with water. The solid was dried under vacuum, with residual water azeotroped with methanol, to afford 7-chloro-4-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (1.89 g, 100%).

Examples

Preparation of Compounds of Formula (1)

The compounds of Formula (1) were prepared by one of the following six methods using the appropriate carboxylic acids and spiro ketones:

51

Method A: To 10x75 mm culture tubes was added 500 μ L (1 equivalent ("eq")) of a 0.2 M solution of the appropriate carboxylic acid in anhydrous DMF. To this was added 500 μ L (0.10 mmol) of a 0.2 M solution of spirocyclic amine 6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one in anhydrous dimethylformamide (DMF). To this was added 200 μ L (1 eq) of a 0.5 M solution of triethylamine in anhydrous DMF. To this was added 200 μ L (1 eq) of a 0.5 M O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU) solution in anhydrous DMF. The tubes were capped and the reaction mixtures were stirred for 16 hours at room temperature. The volatiles from the tubes were removed using a rotary evaporator system at 55 °C for 4 hours. Dimethylsulfoxide (1540 μ L containing 0.01% 2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenol (BHT)) was added to each tube (final theoretical concentration 0.05 M). The tubes were covered with cellophane and agitated for 5 minutes or until the product in each tube was dissolved. Product was analyzed by LC/MS.

Alternately in Method A, the following analysis and purification method was used (hereinafter, "Method A1"). Throughout Method A1, the solvents used were: A: water, B: acetonitrile and C: 1% aqueous trifluoroacetic acid.. [percent by volume]

Pre-purification analysis was conducted on a 4.6 x 30 mm Waters (Waters Corp.) X-Bridge C18, 5 μ m column at a flow rate of 2.5 mL/minute in an injection volume of 2 μ L in DMSO at the following gradient: 5% acetonitrile/95% water to 95% acetonitrile/5% water over 3.0 minutes, 1% aq. trifluoroacetic acid/99% water were held at 1%. Detectors used included: diode array detector (DAD), evaporative light scattering detector (ELSD), and time of flight mass spectrometry: electrospray positive mode (TOF MS: ES (+)).

Preparative chromatography was conducted on a 19 x 50 Waters X-Bridge C-18, 5 μ m at a flow rate of 25 mL/minutes in an injection volume of 900 μ L in DMSO (10 – 30 mg) using a gradient that was determined based upon the retention time in pre-purification analyses using DAD, MS: ES (+) detectors with fraction collection triggered by selection ion recording MS; one tube per injection.

---Pre-Purification--- Purification Method

Retention Time (min)

0.4 – 0.7	Focused Gradient 1
0.7 – 1.0	Focused Gradient 2
1.0 – 1.4	Focused Gradient 3
1.4 – 1.8	Focused Gradient 4
1.8 – 2.4	Focused Gradient 5
2.4 – 3.0	Focused Gradient 6

	Time (min)	% A / B / C
Focused Gradient 1	0.0	90 / 5 / 5
	2.0	85 / 10 / 5
	4.0	5 / 90 / 5
Focused Gradient 2	0.0	90 / 5 / 5
	2.0	70 / 25 / 5



	4.0	5 / 90 / 5
	0.0	85 / 10 / 5
Focused Gradient 3	2.0	55 / 40 / 5
	4.0	5 / 90 / 5
	0.0	70 / 25 / 5
Focused Gradient 4	2.0	40 / 55 / 5
	4.0	5 / 90 / 5
	0.0	55 / 40 / 5
Focused Gradient 5	2.0	25 / 70 / 5
	4.0	5 / 90 / 5
	0.0	40 / 55 / 5
Focused Gradient 6	2.0	10 / 85 / 5
	4.0	5 / 90 / 5

Post-purification analysis was conducted on a 4.6 x 30 mm Waters X-Bridge C8, 5µm column at a flow rate of 2.5 mL/minutes using an injection volume of 2 µL in DMSO using a gradient of 4% B to 95% B over 3.0 minutes, C held at 1%. Detectors used included: DAD, ELSD, TOF MS: ES (+) mode.

Method B: To a flask was added the appropriate amine or amine hydrochloride (1 equivalents), DMF or CH₂Cl₂ (about 0.1 M), carboxylic acid, N,N-diisopropylethylamine (DIEA) (4-6 equivalents) or triethylamine (TEA) (4-6 equivalents) and HATU (1-1.3 equivalents). The mixture was stirred at room temperature until the reaction was complete as determined by LC/MS. The mixture was diluted with ethyl acetate and washed with saturated aqueous NaHCO₃ (2x) and then saturated aqueous NaCl. The organic extract was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude material was purified by liquid chromatography to afford product. Alternately, (hereinafter, "Method B1"), the crude reaction mixture was concentrated and directly purified by chromatography as described in Method A1.

Method C: To a solution of a spiro ketone, made by Method B, in MeOH/water (about 0.1 M; V:V 2:1), was added LiOH (1-5 eq.). The solution was heated at 50 °C for 3 hours. The reaction mixture was then cooled, concentrated, and purified by column chromatography.

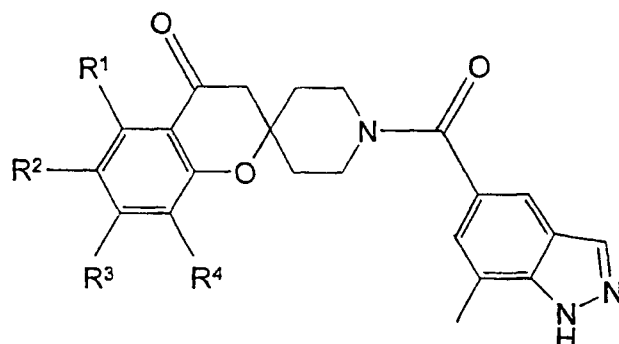
Method D: Into 1 dram vials was added 260 µL of 0.25 M solution of amines dissolved in a 1 M triethylamine solution in CH₂Cl₂. Into this was added 260 µL of a 0.25 M solution of the carboxylic acid in CH₂Cl₂. The mixture was vortexed and into this mixture was added 260 µL of HATU in CH₂Cl₂. The vial was vortexed and then shaken at room temperature for 16 hours. The crude reaction mixture was purified by liquid chromatography to provide the desired product.

Method E: Into a 2.2 mL well in a 96 deep-well plate was added a solution of the carboxylic acid (0.5 mL of 0.5 M DMF solution), a solution of the amine (0.5 mL of 0.5 M DMF solution), and a solution of HATU (0.5 mL of 0.5 M DMF solution). To this was added triethylamine (3 equivalents). The plate was sealed and agitated for 16 hours. The solvents were removed by centrifugal evaporation at reduced pressure. The residues were dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL), and washed sequentially with K₂CO₃ (2 x 0.7 mL of 0.5 M solution) and water (0.7 mL) before being transferred to a collection plate. The final aqueous waste was re-extracted with CH₂Cl₂ (0.5 mL), combined with the first CH₂Cl₂ extract and evaporated to dryness.

Method F: To a solution of a spiro ketone in MeOH/water (about 0.1 M; V:V 2:1), was added LiOH (1-5 eq.). The solution was heated at 50 °C for 3 hours. The reaction mixture was then cooled down, concentrated, and purified by column chromatography.

Trifluoroacetic acid salts were obtained for the final products upon HPLC chromatography using an aqueous phase that contained TFA.

Examples A1-A35



Ex.	Method	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 IC ₅₀ (nM)	ACC1 n*	ACC2 IC ₅₀ (nM)	ACC2 n*
A1	B1	H	CH ₃	CH ₃	H	23.5	31	36.4	2
A2	A	H	CH ₃	CH ₃	H	30.1	1		
A3	B	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	14.5	1	17.2	1
A4	B	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	19.5	1	29.9	1
A5	B	H	C(O)NHCH ₃	H	H	29.5	1		
A6	B	Cl	H	OCH ₃	H	31.9	1		
A7	B	H	OCH ₃	H	H	32.5	2	138	2
A8	B	H	Br	CH ₃	H	32.6	2		
A9	B	F	OCH ₃	H	H	37.4	2		
A10	B	H	C(O)NH ₂	H	H	38.2	1		
A11	B	H	C(O)OCH ₃	H	H	40.0	1		
A12	B	H	OCF ₃	H	H	41.9	2		
A13	B	H	Cl	CH ₃	H	45.0	3		
A14	B	H	Cl	Cl	H	52.0	1		
A15	B	H	CH ₃	H	H	53.6	3		
A16	B	H	OCH ₃	H	H	55.1	1		
A17	B	H	H	Cl	H	70.5	1		
A18	B	CH ₃	Cl	CH ₃	H	72.0	1		
A19	B	OCH ₃	H	Cl	H	81.5	1		
A20	B	H	CF ₃	H	H	96.6	2		
A21	B	H	Cl	F	H	96.6	2		
A22	B	H	F	Cl	H	104	1		
A23	B	H	i-propyl	H	H	109	1		
A24	B	H	H	OCH ₃	H	122	1		
A25	B	OCH ₃	H	H	H	112	1		
A26	B	H	Cl	H	H	113	1		
A27	B	H	C(O)N(CH ₃) ₂	H	H	125	1		
A28	B	CH ₃	H	OCH ₃	H	138	1		
A29	B	CH ₃	H	CH ₃	H	146	1		
A30	B	Cl	H	Cl	H	209	1		
A31	B	H	-CN	H	H	234	1		
A32	B	H	H	-CN	H	277	1		
A33	C	H	C(O)OH	H	H	303	1		
A34	B	H	H	phenyl	H	395	1		
A35	B	H	-S(O) ₂ CH ₃	H	H	1110	1		

* - n is the number of times the assay was performed.

54

Ex. A1: Method B1 was used to form 6,7-dimethyl-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one as follows. A solution of 6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one (300 mg, 0.83 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was treated with triethylamine (0.70 mL, 5.0 mmol) and O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate ("HATU") (317 mg, 0.84 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 6 hours before removing the solvents under reduced pressure and purified by chromatography to afford the titled compound (50 mg, 48%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.24 (br s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.66 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

Ex. A2: Method A was used to form 6,7-dimethyl-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt as follows. To 10x75 mm culture tubes was added 400 µL (0.08 mmol) of a 0.2 M solution of 6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one in anhydrous dimethylformamide (DMF) followed by a stir bar. To this was added 400 µL (1 eq) of a 0.2 M solution of the appropriate carboxylic acid in anhydrous DMF. To this was added 160 µL (1 eq) of a 0.5 M solution of triethylamine in anhydrous DMF. To this was added 160 µL (1 eq) of a 0.5 M HATU solution in anhydrous DMF. The tubes were covered with cellophane and the reaction mixtures were stirred for 16 hours. The volatiles from the tubes were removed using a rotary evaporator system with medium heating. Dimethylsulfoxide (1540 µL containing 0.01% 2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenol (BHT)) was added to each tube (final theoretical concentration 0.05 M). The tubes were covered with cellophane and agitated for 5 minutes or until the product in each tube was dissolved. MS(ACPI) *m/z* 404 (M+H)⁺, HPLC RT 1.56 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.24 (br s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.66 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

Ex. A3: 6-isopropoxy-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* (M+H)⁺ 434, HPLC RT 2.4. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.27-7.28 (m, 2H), 7.10-7.12 (dd, 1H), 6.94-6.96 (d, 1H), 4.49-4.54 (m, 1H), 2.75 (br s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.32-1.33 (d, 6H)

Ex. A4: 6-ethoxy-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* (M+H)⁺ 420 HPLC RT 2.4. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.30-7.31 (d, 1H), 7.12-7.14 (dd, 1H), 6.95-6.97 (d, 1H), 4.01-4.05 (m, 2H), 2.75 (br s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.40-1.43 (t, 3H)

Ex. A5: N-methyl-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxamide, MS(ACPI) *m/z* (M+H)⁺ 433 HPLC RT 1.7

Ex. A6: 5-chloro-7-methoxy-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* (M+H)⁺ 440. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.53-6.54 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.58 (s, 3H)

Ex. A7: 6-methoxy-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) *m/z* 406 (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (d, J=3, 1H), 7.15 (dd, J=3, 8.8, 1H), 6.96 (d, J=8.8, 1H), 2.77 (br s, 2H), 2.63 (s, 3H)

Ex. A8: 6-bromo-7-methyl-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 486 (M+H)⁺, HPLC RT 2.64 minutes

Ex. A9: 5-fluoro-6-methoxy-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 424 (M+H)⁺, HPLC RT 2.1 minutes

Ex. A10: 1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxamide, MS(ACPI) *m/z* (M+H)⁺ 419 HPLC RT 1.6

Ex. A11: methyl 1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxylate, MS(ACPI) m/z 434 (M+H)⁺, HPLC RT 2.15 minutes

Ex. A12: 1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-6-(trifluoromethoxy)spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 460 (M+H)⁺, HPLC RT 2.5 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.69-7.74 (m, 2H), 7.38 (dd, J=2.6, 9.3, 1H), 7.07 (d, J=8.8, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)

Ex. A13: 6-chloro-7-methyl-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 424 (M+H)⁺, HPLC RT 2.5 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.72 (s, 2H)

Ex. A14: 6,7-dichloro-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 444 (M+H)⁺, HPLC RT 2.6 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.65 (s, 3H)

Ex. A15: 6-methyl-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 390 (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.68-7.69 (m, 2H), 7.34 (dd, J=2.6, 8.3, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.8), 2.75 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)

Ex. A16: 6-methoxy-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 406 (M+H)⁺, HPLC RT 2.1 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.27 (d, J=3.1, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (d, J=3.3, 1H), 7.16 (d, J=3.1, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)

Ex. A17: 7-chloro-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 410 (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.2, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02-7.03 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.58 (s, 3H)

Ex. A18: 6-chloro-5,7-dimethyl-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 438 (M+H)⁺, HPLC RT 2.7 minutes

Ex. A19: 7-chloro-5-methoxy-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z (M+H)⁺ 440. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.43-6.44 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)

Ex. A20: 1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-6-(trifluoromethyl)spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 444 (M+H)⁺, HPLC RT 2.5 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76 (dd, J=2.0, 8.8, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.8, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)

Ex. A21: 6-chloro-7-fluoro-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 426 (M-H), HPLC RT 2.4 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.3, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.85 (d, J=3.1, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)

Ex. A22: 7-chloro-6-fluoro-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 428 (M+H)⁺, HPLC RT 2.4 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.3, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, J=5.7, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)

Ex. A23: 6-isopropyl-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 418 (M+H)⁺, HPLC RT 2.5 minutes

Ex. A24: 7-methoxy-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 406 (M+H)⁺, HPLC RT 2.0 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.8, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.59 (dd, J=8.8, 2.6, 1H), 6.47 (dd, J=2.0, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)



Ex. A25: 5-methoxy-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 406 (M+H)⁺, HPLC RT 1.9 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.41 (t, J=8.3, 1H), 6.62 (d, J=8.8, 1H), 6.53 (d, J=8.3, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.75 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)

Ex. A26: 6-chloro-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 410 (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.84 (d, J=2.6, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (dd, J=8.8, 3.1, 1H), 7.00 (d, J=8.8, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.61 (s, 3H)

Ex. A27: N,N-dimethyl-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxamide, MS(ACPI) m/z (M+H)⁺ 447 HPLC RT 1.7.

Ex. A28: 7-methoxy-5-methyl-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z (M+H)⁺ 420 HPLC RT 2.3. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.36-6.38 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)

Ex. A29: 5,7-dimethyl-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 404 (M+H)⁺, HPLC RT 2.5 minutes

Ex. A30: 5,7-dichloro-1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 444 (M+H)⁺, HPLC RT 2.5 minutes

Ex. A31: 1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carbonitrile, MS(ACPI) m/z 401 (M+H)⁺, HPLC RT 1.9 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.21-8.23 (m, 2H), 7.77 (dd, J=8.8, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.8, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.66 (s, 3H)

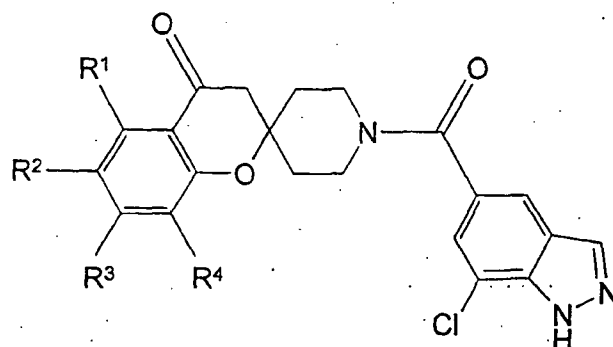
Ex. A32: 1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-7-carbonitrile, MS(ACPI) m/z 401 (M+H)⁺, HPLC RT 2.3 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, J=7.7, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.62 (s, 3H)

Ex. A33: Method C was used to prepare 1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxylic acid trifluoroacetic acid salt. To a solution of methyl 1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene], prepared by Method B, in MeOH/water (1.4 mL, 2:1), was added LiOH (7.5 mg). The solution was heated at 50 °C for 3 hours. The reaction mixture was then cooled down, concentrated, and purified by column chromatography. MS(ACPI) m/z 420 (M+H)⁺, HPLC RT 2.0 minutes. MS(ACPI) m/z 420 (M+H)⁺, HPLC RT 1.85 minutes.

Ex. A34: 1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-7-phenylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 452 (M+H)⁺, HPLC RT 2.6 minutes

Ex. A35: 1'-[(7-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-6-(methylsulfonyl)spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 454 (M+H)⁺, HPLC RT 1.85 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.47 (d, J=2.6, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (dd, J=1.3, 8.8, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.8, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.60 (s, 3H)

Examples B1-B14



Ex.	Method	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 IC ₅₀ (nM)	ACC1 n*	ACC2 IC ₅₀ (nM)	ACC2 n*	MS(ACPI) m/z (M+H) ⁺	HPLC RT (min)
B1	B	H	CH ₃	CH ₃	H	24.1	1			424	2.3
B2	B	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	16.1	1	31.1	1	454	2.5
B3	B	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	21.4	1	34.3	1	440	2.4
B4	B	H	Cl	CH ₃	H	56.8	2	127	1	444	2.5
B5	B	H	OCH ₃	H	H	81.0	1	231	1	426	2.3
B6	B	OCH ₃	H	H	H	109	1			426	1.9
B7	B	H	H	OCH ₃	H	166	1			426	2.1
B8	B	H	Cl	H	H	166	1			428	2.5
B9	B	Cl	H	Cl	H	180	1			465	2.6
B10	B	H	F	Cl	H	209	1			448	2.4
B11	B	F	OCH ₃	H	H	217	1			444	2.1
B12	B	H	CF ₃	H	H	257	3			464	2.5
B13	B	H	Cl	F	H	287	1			446	2.5
B14	B	H	CN	H	H	331	1			421	2.2

* - n is the number of times the assay was performed.

Ex. B1: 1'-[(7-chloro-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.29 (s, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)

Ex. B2: 1'-[(7-chloro-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-6-isopropoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32-7.33 (d, 1H), 7.10-7.12 (dd, 1H), 6.94-6.96 (d, 1H), 4.49-4.54 (m, 1H), 2.84 (br s, 2H), 2.75 (br s, 2H), 1.32-1.34 (d, 6H)

Ex. B3: 1'-[(7-chloro-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-6-ethoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.30-7.31 (d, 1H), 7.12-7.15 (dd, 1H), 6.95-6.97 (d, 1H), 4.01-4.05 (q, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.40-1.43 (t, 3H)

Ex. B4: 6-chloro-7-methyl-1'-[(7-chloro-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)

Ex. B5: 1'-[(7-chloro-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-6-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 6.91-6.95 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.73 (s, 2H)

Ex. B6: 1'-[(7-chloro-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 6.63 (d, J=8.3, 1H), 6.54 (d, J=8.3, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.75 (s, 2H)

Ex. B7: 1'-[(7-chloro-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-7-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.83 (d, J=5.2, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.59-6.62 (m, 1H), 6.47-6.48 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.73 (s, 2H)

Ex. B8: 6-chloro-1'-[(7-chloro-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.85 (d, J=3.1, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (dd, J=8.8, 2.5, 1H), 7.00 (d, J=8.8, 1H), 2.78 (s, 2H)

Ex. B9: 5,7-dichloro-1'-[(7-chloro-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.08 (d, J=2.1, 1H), 7.01 (d, J=1.5, 1H), 2.81 (s, 1H)

Ex. B10: 7-chloro-1'-[(7-chloro-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-6-fluorospiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.15 (d, J=5.7, 1H), 2.78 (s, 2H)

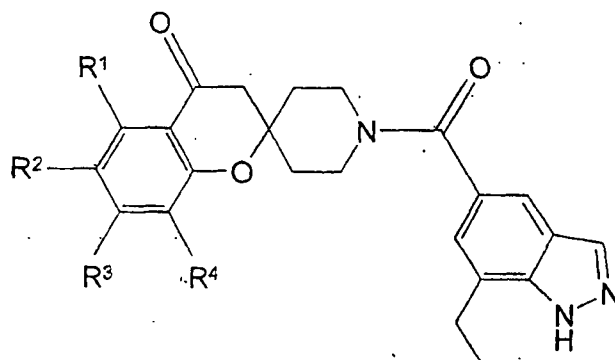
Ex. B11: 1'-[(7-chloro-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-5-fluoro-6-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. B12: 1'-[(7-chloro-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-6-(trifluoromethyl)spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.19 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (dd, J=8.3, 2.1, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.9, 1H), 2.84 (s, 2H)

Ex. B13: 6-chloro-1'-[(7-chloro-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-7-fluorospiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.75 (d, J=1.2, 1H), 7.47 (d, J=1.2, 1H), 6.83 (d, J=9.6, 1H), 2.75 (s, 2H)

Ex. B14: 1'-[(7-chloro-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carbonitrile

Examples C1-C5



Ex.	Method	R1	R2	R3	R4	ACC1 IC ₅₀ (nM)	ACC1 n*	MS(ACPI) m/z (M+H) ⁺	HPLC RT (min)
C1	B	H	CH ₃	CH ₃	H	17.5	2	418	2.5
C2	B	H	OCH ₃	H	H	22.6	2	420	2.2
C3	B	OCH ₃	H	CH ₃	H	29.5	2	434	2.2
C4	B	H	Cl	CH ₃	H	30.6	2	438	2.7
C5	B	H	CO(O)CH ₃	H	H	49.8	2	448	2.3

* - n is the number of times the assay was performed.

Ex. C1: 1'-[(7-ethyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

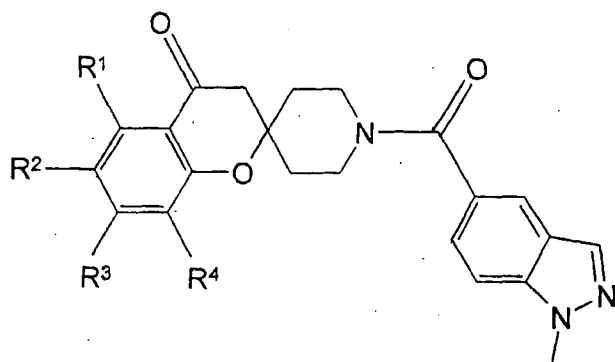
Ex. C2: 1'-[(7-ethyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-6-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. C3: 1'-[(7-ethyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-5-methoxy-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. C4: 6-chloro-1'-[(7-ethyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. C5: methyl 1'-[(7-ethyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxylate

Examples D1-D3



Ex.	Method	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 IC ₅₀ (nM)	ACC1 n*	MS(ACPI) m/z (M+H) ⁺	HPLC RT (min)
D1	B	H	CH ₃	CH ₃	H	57.9	1	404	2.5
D2	B	H	OCH ₃	H	H	216	1	406	2.2
D3	B	H	Cl	CH ₃	H	250	1	424	2.7

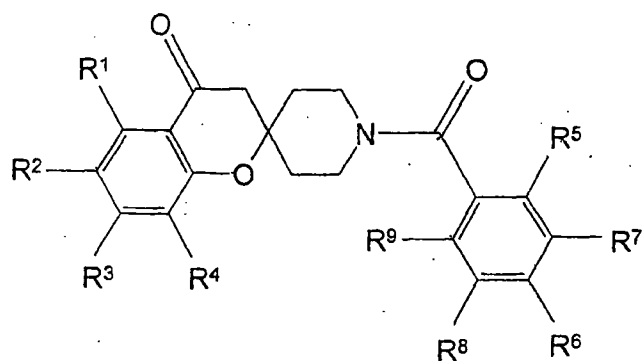
* - n is the number of times the assay was performed.

Ex. D1: 6,7-dimethyl-1'-[(1-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. D2: 6-methoxy-1'-[(1-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. D3: 6-chloro-7-methyl-1'-[(1-methyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Examples E1-E4



Ex.		Method	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 IC ₅₀ (nM)	ACC1 n*
E1		B	H	CH ₃	CH ₃	H	96.5	2
E2		B	H	Cl	CH ₃	H	108	2
E3		B	H	CH ₃	CH ₃	H	9.8	1
E4		B	H	C(O)OCH ₃	H	H	54.3	1

* - n is the number of times the assay was performed.

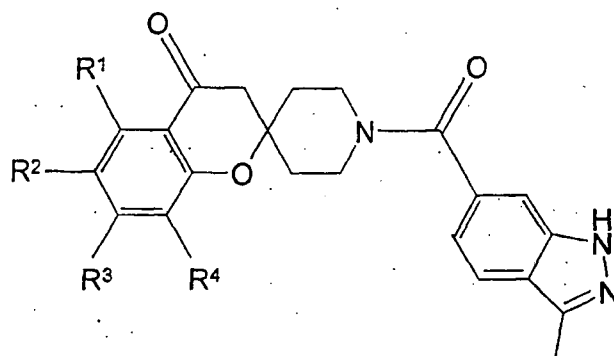
Ex. E1: 1'-[(1H-indazol-5-yl)carbonyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 390 (M+H)⁺, HPLC RT 2.2 minutes

Ex. E2: 6-chloro-1'-[(1H-indazol-5-yl)carbonyl]-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 410 (M+H)⁺, HPLC RT 2.3 minutes

Ex. E3: 1'-[(3,7-dimethyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z (M+H)⁺ 418, HPLC RT 2.4

Ex. E4: methyl 1'-[(3,7-dimethyl-1H-indazol-5-yl)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxylate, MS(ACPI) m/z (M+H)⁺ 448 HPLC RT 2.3

Examples F1-F5



Ex.	Method	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 IC ₅₀ (nM)	ACC1 n*	MS(ACPI) m/z (M+H) ⁺	HPLC RT (min)
F1	B	H	CH ₃	CH ₃	H	35.7	1	404	2.5
F2	B	H	OCH ₃	H	H	49.2	1	406	2.1
F3	B	H	Cl	CH ₃	H	107	1	424	2.5
F4	B	H	C(O)OCH ₃	H	H	126	1	434	2.3
F5	C	H	C(O)OH	H	H	586	1	420	2.0

* - n is the number of times the assay was performed.

Ex. F1: 6,7-dimethyl-1'-[(3-methyl-1H-indazol-6-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

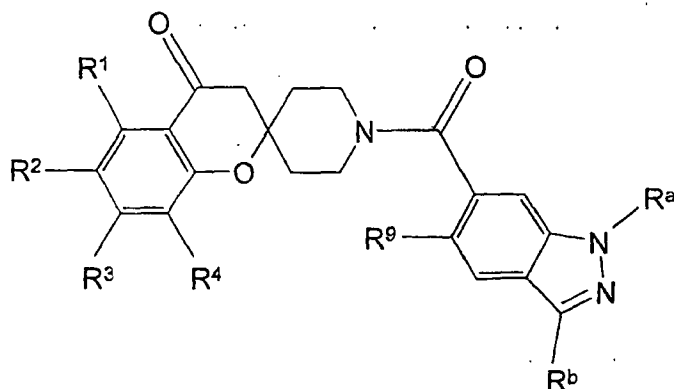
Ex. F2: 6-methoxy-1'-[(3-methyl-1H-indazol-6-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. F3: 6-chloro-7-methyl-1'-[(3-methyl-1H-indazol-6-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. F4: methyl 1'-[(3-methyl-1H-indazol-6-yl)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxylate

Ex. F5: Method C was used to form 1'-[(3-methyl-1H-indazol-6-yl)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxylic acid trifluoroacetic acid salt. Method B was used to prepare methyl 1'-[(3-methyl-1H-indazol-6-yl)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxylate. To a solution of methyl 1'-[(3-methyl-1H-indazol-6-yl)carbonyl]-4-oxo-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxylate in MeOH/water (1.4 mL, 2:1), was added LiOH (7.5 mg). The solution was heated at 50 °C for 3hrs. The reaction mixture was then cooled down, concentrated, and purified by column chromatography (16.6 mg, 33%).

Examples G1-G5



Ex.	Method	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ^a	R ^b	ACC1 IC ₅₀ (nM)	ACC1 n*	MS(ACPI) m/z (M+H) ⁺	HPLC RT (min)
G1	A1	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	271	1	390	1.56
G2	A1	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	167	2	404	1.67
G3	A1	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	75.4	2	418	1.71
G4	A1	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	80.1	2	432	1.84
G5	A	H	Cl	H	H	Br	H	H	>1,000	1	475	1.77

* - n is the number of times the assay was performed.

Ex. G1: 1'-[(1H-indazol-6-ylcarbonyl)-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt

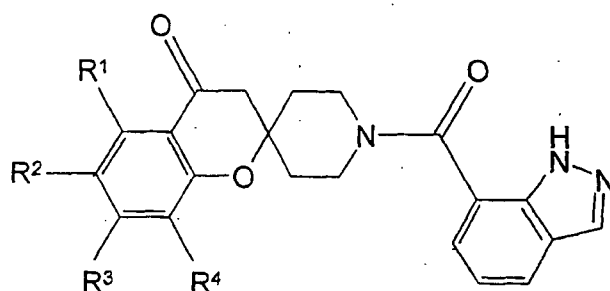
Ex. G2: 6,7-dimethyl-1'-[(1-methyl-1H-indazol-6-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. G3: 1'-[(1,3-dimethyl-1H-indazol-6-yl)carbonyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. G4: 1'-[(3-ethyl-1-methyl-1H-indazol-6-yl)carbonyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. G5: 1'-[(7-bromo-1H-indazol-6-yl)carbonyl]-6-chlorospiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Examples H1-H24



Ex.	Method	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 IC ₅₀ (nM)	ACC1 n*	MS(ACPI) m/z (M+H) ⁺	HPLC RT (min)
H1	D	H	CH ₃	CH ₃	H	163	2	390	2.5
H2	B	H	CH ₃	Cl	H	226	1	410	2.55
H3	B	H	Br	CH ₃	H	264	1	454	2.65
H4	B	OCH ₃	H	CH ₃	H	279	1	406	2.1
H5	B	H	Cl	CH ₃	H	321	1	410	2.5
H6	B	F	OCH ₃	H	H	381	1	410	2.15
H7	B	H	OCH ₃	H	H	562	1	392	2.25
H8	B	CH ₃	Cl	CH ₃	H	590	1	424	2.7
H9	B	H	CH ₃	H	H	634	1	376	3.2
H10	B	H	i-propyl	H	H	693	1	404	2.6
H11	B	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	756	1	452	2
H12	B	H	H	CH ₃	H	850	2	376	2.3
H13	E	H	CH ₃	H	CH ₃	1320	1	390	3.4
H14	E	H	Cl	H	H	1390	1	396	3.4
H15	B	Cl	H	Cl	H	1480	1	400	2.6
H16	E	OCH ₃	H	H	H	1620	1	392	2.7
H17	B	OCH ₃	Cl	H	H	1830	1	426	2.3
H18	B	H	H	phenyl	H	2210	1	438	2.65
H19	D	H	H	F	H	2350	2	380	2.2
H20	D	OCH ₃	H	H	H	2430	2	392	2.0
H21	B	H	H	OCH ₃	H	2530	1	392	2.1
H22	B	H	Cl	H	Cl	2660	1	430	2.6
H23	B	H	H	H	H	>3000	1	362	2.2
H24	B	H	H	H	H	3540	1	362	2.2

* - n is the number of times the assay was performed.

Ex. H1: Method D was used to form 1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one. Specifically, into a 1 dram vial was added 260 μ L of 0.25 M solution of 6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one dissolved in a 1 M triethylamine solution in CH₂Cl₂. Into this was added 260 μ L of a 0.25 M solution of 1H-indazole-7-carboxylic acid in CH₂Cl₂. The mixture was vortexed and into this mixture was added 260 μ L of HATU in CH₂Cl₂. The vial was vortexed and then

shaken at room temperature for 16 hours. The crude reaction mixture was purified by liquid chromatography to provide the title product.

Ex. H2: 7-chloro-1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-6-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H3: 6-bromo-1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H4: 1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-5-methoxy-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H5: 6-chloro-1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H6: 5-fluoro-1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-6-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H7: 1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-6-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H8: 6-chloro-1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-5,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H9: 1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-6-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H10: 1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-6-isopropylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H11: 1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-5,6,7-trimethoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H12: 1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H13: Method E was used to form 1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-6,8-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one. Into a 2.2 mL well in a 96 deep-well plate was added a solution of 1H-indazole-7-carboxylic acid (0.5 mL of 0.5 M DMF solution), a solution of 6,8-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one (0.5 mL of 0.5 M DMF solution), and a solution of HATU (0.5 mL of 0.5 M DMF solution). To this was added triethylamine (3 equivalents). The plate was sealed and agitated for 16 hours. The solvents were removed by centrifugal evaporation at reduced pressure. The residues were dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL), and washed sequentially with K₂CO₃ (2 x 0.7 mL of 0.5 M solution) and water (0.7 mL) before being transferred to a collection plate. The final aqueous waste was re-extracted with CH₂Cl₂ (0.5 mL), combined with the first CH₂Cl₂ extract and evaporated to dryness. MS(ACPI) *m/z* 390. (M+H)⁺, HPLC RT 3.4 minutes.

Ex. H14: 6-chloro-1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H15: 5,7-dichloro-1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H16: 1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H17: 6-chloro-1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H18: 1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-7-phenylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H19: 7-fluoro-1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H20: 1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.9, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 6.61 (d, J=8.3, 1H), 6.52 (d, J=8.3, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.72 (s, 2H)

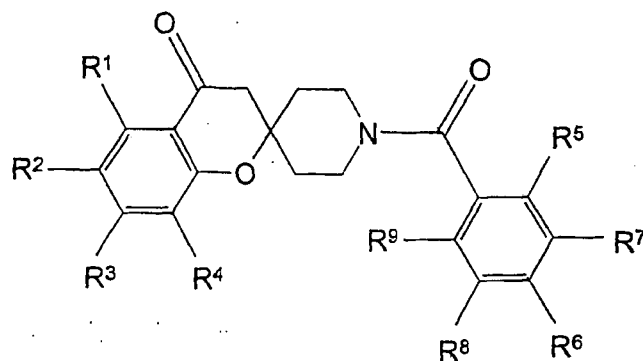
Ex. H21: 1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)-7-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H22: 6,8-dichloro-1'-(1H-indazol-7-ylcarbonyl)spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H23: 1'-[(1H-indazol-7-yl)carbonyl]-6-chloro-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. H24: 1'-[(1H-indazol-7-yl)carbonyl]-6-chloro-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Examples J1-J3



Ex.		Method	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 IC ₅₀ (nM)	ACC1 n*
J1		B	H	Cl	CH ₃	H	345	1
J2		B	H	Cl	CH ₃	H	375	1
J3		B	H	CH ₃	CH ₃	H	353	1

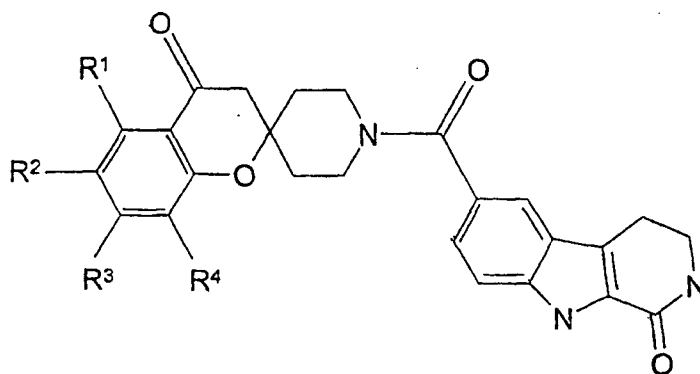
* - n is the number of times the assay was performed.

Ex. J1: 1'-[(5-bromo-1H-indazol-7-yl)carbonyl]-6-chloro-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 488 (M+H)⁺, HPLC RT 2.8 minutes

Ex. J2: 6-chloro-1'-[(1H-indazol-4-yl)carbonyl]-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 410 (M+H)⁺, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.3, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.23 (d, J=6.8, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)

Ex. J3: 6,7-dimethyl-1'-[(2-methyl-2H-indazol-6-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 404 (M+H)⁺, HPLC RT 2.4 minutes

Examples K1-K3



Ex.	Method	R1	R2	R3	R4	ACC1 IC ₅₀ (nM)	ACC1 n*	MS(ACPI) m/z (M+H) ⁺	HPLC RT (min)
K1	A	H	CH ₃	CH ₃	H	9.98	1	458	1.62
K2	A	OCH ₃	H	H	H	28.8	1	460	1.28
K3	A	H	Cl	H	H	106	1	464	1.66

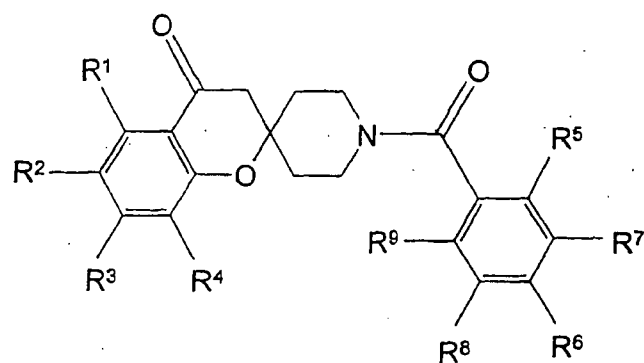
* - n is the number of times the assay was performed.

Ex. K1: 6,7-dimethyl-1'-[(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-6-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. K2: 5-methoxy-1'-[(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-6-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

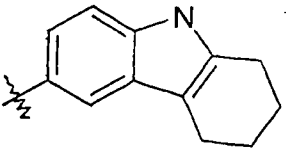
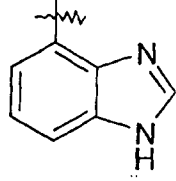
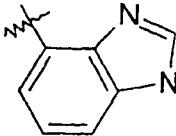
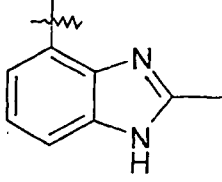
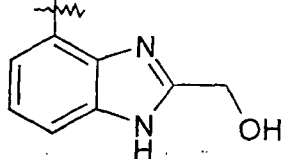
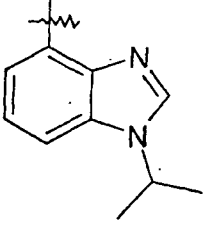
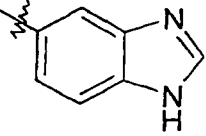
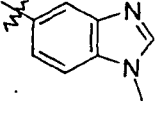
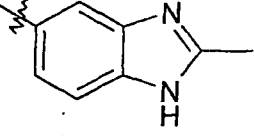
Ex. K3: 6-chloro-1'-[(1-oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1H-beta-carbolin-6-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

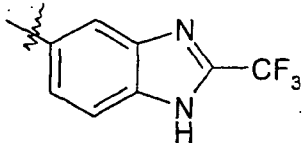
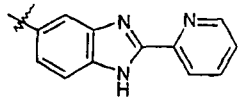
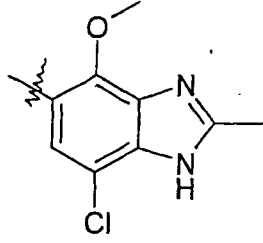
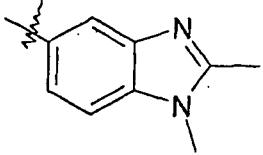
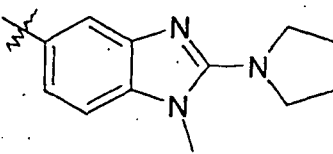
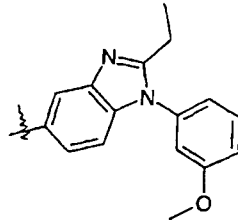
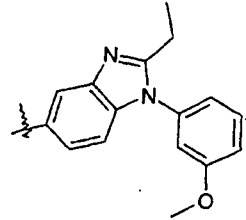
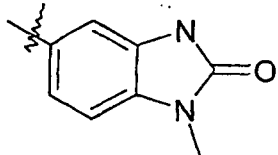
Examples L1-L48

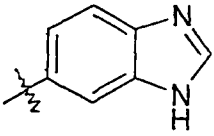
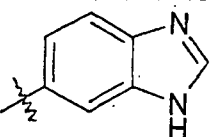
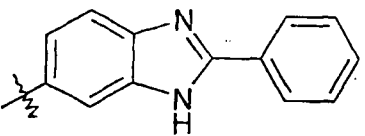
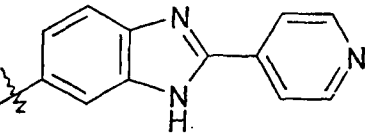
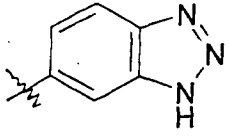
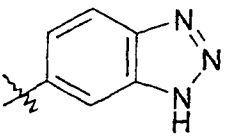
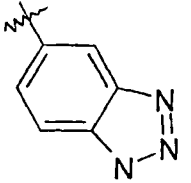
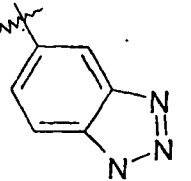
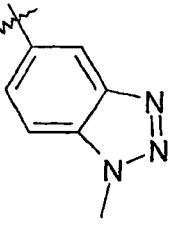


Ex.		Method	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 IC ₅₀ (nM)	ACC1 n [*]
L1		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	190	1
L2		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	155	2
L3		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	368	2
L4		A	H	CH ₃	CH ₃	H	83.3	1
L5		A	H	Cl	H	H	<1,000	1
L6		A	OCH ₃	H	H	H	47.3	1

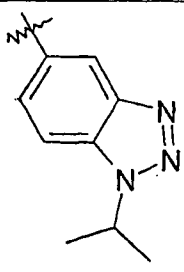
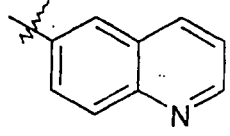
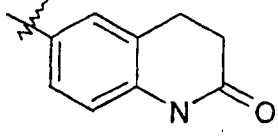
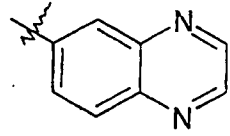
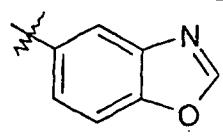
L7		A	H	Cl	H	H	183	1
L8		B	H	Cl	CH ₃	H	456	1
L9		A	H	CH ₃	CH ₃	H	43.8	1
L10		A	OCH ₃	H	H	H	101	1
L11		A	OCH ₃	H	H	H	113	1
L12		A	H	Cl	H	H	<1,000	1
L13		A	H	CH ₃	CH ₃	H	<3,000	1
L14		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	479	2
L15		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	415	2

L16		A	OCH ₃	H	H	H	65.0	1
L17		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	885	1
L18		B	H	Cl	CH ₃	H	2010	1
L19		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
L20		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	919	2
L21		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	670	2
L22		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	164	2
L23		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	1170	2
L24		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	825	2

L25		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	613	2
L26		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	63.5	1
L27		A	H	Cl	H	H	>1,000	1
L28		A	H	CH ₃	CH ₃	H	3150	1
L29		A	H	CH ₃	CH ₃	H	130	1
L30		B	H	H	H	H	390	2
L31		B	OCH ₃	H	H	H	1140	1
L32		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	190	1

L33		A	H	CH ₃	CH ₃	H	99.9	1
L34		A	H	Cl	H	H	>1,000	1
L35		A1	OCH ₃	H	H	H	15.5	1
L36		A	H	CH ₃	CH ₃	H	50.7	1
L37		A	H	CH ₃	CH ₃	H	151	1
L38		A	H	Cl	H	H	<1,000	1
L39		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	362	1
L40		B	H	Cl	CH ₃	H	4860	1
L41		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1

73

L42		A	H	Cl	H	H	>1,000	1
L43		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	121	1
L44		A	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
L45		A	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
L46		B	H	Cl	CH ₃	H	369	1

* - n is the number of times the assay was performed

Ex. L1: 1'-[(1H-indol-7-ylcarbonyl)-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) m/z 389 (M+H)⁺, HPLC RT 1.9 minutes

Ex. L2: 1'-[(1H-indol-6-ylcarbonyl)-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) m/z 389 (M+H)⁺, HPLC RT 1.80 minutes

Ex. L3: 6,7-dimethyl-1'-[(2-methyl-1H-indol-6-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) m/z 403 (M+H)⁺, HPLC RT 1.89 minutes

Ex. L4: 6,7-dimethyl-1'-[(1-methyl-1H-indol-6-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 403 (M+H)⁺, HPLC RT 1.88

Ex. L5: 6-chloro-1'-[(1-methyl-1H-indol-6-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 409 (M+H)⁺, HPLC RT 2.08.

Ex. L6: 1'-[(3-chloro-1H-indol-6-yl)carbonyl]-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 425 (M+H)⁺, HPLC RT 1.63

Ex. L7: 6-chloro-1'-[(3-chloro-1H-indol-6-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 429 (M+H)⁺, HPLC RT 1.9

Ex. L8: 6-chloro-1'-[(1H-indol-5-ylcarbonyl)-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 456 (M+H)⁺, HPLC Retention Time 2.8 minutes, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1H), 7.63-7.64 (m, 2H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.14-7.15 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

Ex. L9: 1'-[(3-chloro-1H-indol-5-yl)carbonyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 423 (M+H)⁺, HPLC RT 1.85

74

Ex. L10: 1'-[(3-chloro-1H-indol-5-yl)carbonyl]-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 425 (M+H)⁺, HPLC RT 1.54

Ex. L11: 1'-[(2,3-dimethyl-1H-indol-5-yl)carbonyl]-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 419 (M+H)⁺, HPLC RT 1.68

Ex. L12: 6-chloro-1'-[(2,3-dimethyl-1H-indol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 423 (M+H)⁺, HPLC RT 1.88

Ex. L13: 6,7-dimethyl-1'-[(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 405 (M+H)⁺, HPLC RT 1.45

Ex. L14: 1'-(1H-indol-4-ylcarbonyl)-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) m/z 389 (M+H)⁺, HPLC RT 1.7771 minutes

Ex. L15: 6,7-dimethyl-1'-[(1-methyl-1H-indol-4-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 403 (M+H)⁺, HPLC RT 1.88 minutes

Ex. L16: 5-methoxy-1'-(2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-6-ylcarbonyl)spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 445 (M+H)⁺, HPLC RT 1.7

Ex. L17: 1'-(1H-benzimidazol-4-ylcarbonyl)-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) m/z 390 (M+H)⁺, HPLC RT 1.24 minutes

Ex. L18: 1'-(1H-benzimidazol-4-ylcarbonyl)-6-chloro-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 410 (M+H)⁺, HPLC RT 2.2 minutes, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.3, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (t, J=7.8, 1H), 7.29 (d, J=7.3, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

Ex. L19: 6,7-dimethyl-1'-[(2-methyl-1H-benzimidazol-4-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) m/z 404 (M+H)⁺, HPLC RT 1.28 minutes

Ex. L20: 1'-[(2-(hydroxymethyl)-1H-benzimidazol-6-yl)carbonyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) m/z 420 (M+H)⁺, HPLC RT 1.17 minutes

Ex. L21: 1'-[(1-isopropyl-1H-benzimidazol-4-yl)carbonyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) m/z 432 (M+H)⁺, HPLC RT 1.38 minutes

Ex. L22: 1'-(1H-benzimidazol-5-ylcarbonyl)-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) m/z 390 (M+H)⁺, HPLC RT 1.17 minutes

Ex. L23: 6,7-dimethyl-1'-[(1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) m/z 404 (M+H)⁺, HPLC RT 1.21 minutes

Ex. L24: 6,7-dimethyl-1'-[(2-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) m/z 404 (M+H)⁺, HPLC RT 1.18 minutes

Ex. L25: 6,7-dimethyl-1'-[(2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) m/z 458 (M+H)⁺, HPLC RT 1.68 minutes

Ex. L26: 6,7-dimethyl-1'-[(2-pyridin-2-yl-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) m/z 467 (M+H)⁺, HPLC RT 1.47 minutes

Ex. L27: 1'-[(4-chloro-7-methoxy-2-methyl-1H-benzimidazol-6-yl)carbonyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 474 (M+H)⁺, HPLC RT 1.45 minutes.

Ex. L28: 1'-[(1,2-dimethyl-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 344, HPLC RT 1.21 minutes

Ex. L29: 6,7-dimethyl-1'-[(1-methyl-2-pyrrolidin-1-yl-1H-benzimidazol-5-yl)carbonyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 473 (M+H)⁺, HPLC RT 1.33 minutes

Ex. L30: 1'-{[2-ethyl-1-(3-methoxyphenyl)-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl}spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 496 (M+H)⁺, HPLC RT 2.4 minutes

Ex. L31: 1'-{[2-ethyl-1-(3-methoxyphenyl)-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl}-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 526 (M+H)⁺, HPLC RT 2.1 minutes

Ex. L32: 6,7-dimethyl-1'-{[1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl]carbonyl}spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 420 (M+H)⁺, HPLC RT 1.46 minutes

Ex. L33: 1'-(1H-benzimidazol-6-ylcarbonyl)-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 390 (M+H)⁺, HPLC RT 1.16

Ex. L34: 1'-(1H-benzimidazol-5-ylcarbonyl)-6-chlorospiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 396 (M+H)⁺, HPLC RT 1.13

Ex. L35: 5-methoxy-1'-{[2-phenyl-1H-benzimidazol-6-yl]-carbonyl}spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 468 (M+H)⁺, HPLC RT 1.12

Ex. L36: 6,7-dimethyl-1'-{[2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-6-yl]carbonyl}spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) m/z 467 (M+H)⁺, HPLC RT 1.30 minutes

Ex. L37: 1'-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ylcarbonyl)-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 391 (M+H)⁺, HPLC RT 1.57 minutes

Ex. L38: 1'-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ylcarbonyl)-6-chlorospiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 397 (M+H)⁺, HPLC RT 1.47 minutes

Ex. L39: 1'-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ylcarbonyl)-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) m/z 391 (M+H)⁺, HPLC RT 1.46 minutes

Ex. L40: 1'-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ylcarbonyl)-6-chloro-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); MS(ACPI) m/z 411 (M+H)⁺, HPLC RT 2.4 minutes

Ex. L41: 6,7-dimethyl-1'-{[1-methyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl]carbonyl}spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 405 (M+H)⁺, HPLC RT 1.53 minutes

Ex. L42: 6-chloro-1'-{[1-isopropyl-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl]carbonyl}spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 439 (M+H)⁺, HPLC RT 1.72 minutes

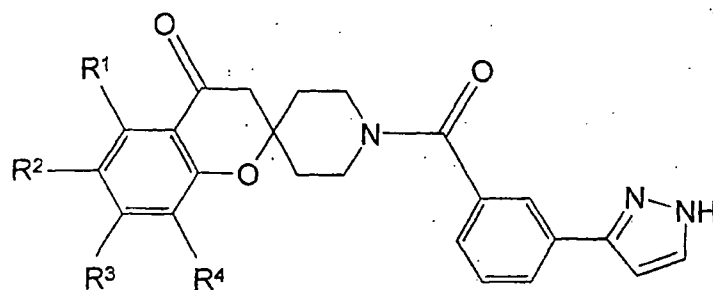
Ex. L43: 6,7-dimethyl-1'-(quinolin-6-ylcarbonyl)spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) m/z 401 (M+H)⁺, HPLC RT 1.38 minutes

Ex. L44: 6,7-dimethyl-1'-{[2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl]carbonyl}spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 419 (M+H)⁺, HPLC 1.49 minutes

Ex. L45: 6,7-dimethyl-1'-(quinoxalin-6-ylcarbonyl)spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 402 (M+H)⁺, HPLC 1.53 minutes

Ex. L46: 1'-(1,3-benzoxazol-5-ylcarbonyl)-6-chloro-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z (M+H)⁺ 411. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.74 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.99-7.01 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.79-6.81 (d, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)

Examples M1-M36



Ex.	Method	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 IC ₅₀ (nM)	ACC1 n*	ACC2 IC ₅₀ (nM)	ACC2 n*
M1	B	OCH ₃	H	CH ₃	H	37.5	2		
M2	B	H	CH ₃	CH ₃	H	73.6	1		
M3	B	H	Cl	CH ₃	H	105	1	434	1
M4	B	H	-C(O)NHCH ₃	H	H	110	1		
M5	B	H	-C(O)NH ₂	H	H	118	1		
M6	B	H	OCH ₃	H	H	129	1		
M7	B	H	CH ₃	Cl	H	140	1		
M8	B	H	Cl	Cl	H	178	1		
M9	B	H	pyrrolidin-1-yl-C(O)-	H	H	179	1		
M10	B	H	Br	CH ₃	H	201	1		
M11	B	H	C(O)OCH ₃	H	H	202	1		
M12	B	H	H	CH ₃	H	205	1		
M13	B	H	OCF ₃	H	H	220	1		
M14	B	F	OCH ₃	H	H	223	1		
M15	B	H	H	Cl	H	233	1		
M16	B	Cl	H	Cl	H	319	1		
M17	B	H	C(O)NHCH(CH ₃) ₂	H	H	350	1		
M18	B	OCH ₃	Cl	H	H	374	1		
M19	B	H	CF ₃	H	H	418	1		
M20	B	H	-S(O) ₂ CH ₃	H	H	434	1		
M21	B	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	439	1		
M22	B	CH ₃	Cl	CH ₃	H	452	1		
M23	B	H	CH ₃	H	H	475	2		
M24	B	H	Cl	F	H	478	1		
M25	B	H	H	OCH ₃	H	481	1		
M26	B	H	i-propyl	H	H	516	1		
M27	B	OCH ₃	H	H	H	545	4		
M28	B	H	H	-CN	H	556	1		
M29	B	H	-C(O)N(CH ₃) ₂	H	H	574	1		
M30	B	H	Cl	H	H	613	1		

M31	B	H	OCH ₃	OCH ₃	H	697	1		
M32	B	H	morpholin-4yl-C(O)-	H	H	737	1		
M33	B	H	-CN	H	H	816	2	1860	1
M34	B	H	H	F	H	817	4		
M35	B	H	Cl	H	Cl	1400	1		
M36	B	H	F	Cl	H	1990	1		

* - n is the number of times the assay was performed.

Ex. M1: 5-methoxy-7-methyl-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 432 (M+H)⁺, HPLC RT 2.1 minutes

Ex. M2: 6,7-dimethyl-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 416 (M+H)⁺, HPLC RT 2.5 minutes

Ex. M3: 6-chloro-7-methyl-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 436 (M+H)⁺, HPLC RT 2.58 minutes

Ex. M4: N-methyl-4-oxo-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxamide, MS(ACPI) *m/z* 445 (M+H)⁺, HPLC RT 1.7 minutes

Ex. M5: 4-oxo-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxamide, MS(ACPI) *m/z* 431 (M+H)⁺, HPLC RT 1.6 minutes

Ex. M6: 6-methoxy-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 418 (M+H)⁺, HPLC RT 2.2 minutes

Ex. M7: 7-chloro-6-methyl-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 436 (M+H)⁺, HPLC RT 2.59 minutes

Ex. M8: 6,7-dichloro-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 456 (M+H)⁺, HPLC RT 2.6 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (d, J=2.6, 1H), 7.49 (t, J=7.8, 1H), 7.38 (d, J=7.8, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.68 (d, J=2.6, 1H), 2.77 (s, 2H)

Ex. M9: 1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-6-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 485 (M+H)⁺, HPLC RT 1.9 minutes

Ex. M10: 6-bromo-7-methyl-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 480 (M+H)⁺, HPLC RT 2.6 minutes

Ex. M11: methyl 4-oxo-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxylate, MS(ACPI) *m/z* 446 (M+H)⁺, HPLC RT 2.3 minutes

Ex. M12: 7-methyl-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 402 (M+H)⁺, HPLC RT 2.4 minutes

Ex. M13: 1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-6-(trifluoromethoxy)spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 472 (M+H)⁺, HPLC RT 2.6 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.8, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.73-7.74 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.43-7.44 (m, 1H), 7.38-7.39 (m, 1H), 7.07 (d, J=9.4, 1H), 6.72 (br s, 1H), 2.81 (s, 2H)

Ex. M14: 5-fluoro-6-methoxy-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 436 (M+H)⁺, HPLC RT 2.2 minutes

Ex. M15: 7-chloro-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 422 (M+H)⁺, HPLC RT 2.5 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.84-7.85 (m, 3H), 7.82 (d, J=8.8, 1H), 7.50 (t, J=7.8, 1H), 7.41 (d, J=7.8, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 2.80 (s, 2H)

Ex. M16: 5,7-dichloro-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 456 (M+H)⁺, HPLC RT [2.6] minutes

Ex. M17: N-isopropyl-4-oxo-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxamide, MS(ACPI) m/z 473 (M+H)⁺, HPLC RT 2.0 minutes

Ex. M18: 6-chloro-5-methoxy-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 452 (M+H)⁺, HPLC RT 2.3 minutes

Ex. M19: 1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-6-(trifluoromethyl)spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 456 (M+H)⁺, HPLC RT 2.6 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.18 (d, J=2.0, 1H), 7.85-7.87 (m, 2H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.3, 1H), 6.66 (d, J=2.6, 1H), 2.82 (s, 2H)

Ex. M20: 6-(methylsulfonyl)-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 456 (M+H)⁺, HPLC RT 1.7 minutes, ¹H NMR (CD₂OD) δ 8.37 (d, J=2.1, 1H), 8.10 (dd, J=2.6, 8.8, 1H), 7.88 (br s, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.34 (d, J=8.8, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.13 (s, 2H)

Ex. M21: 5,6,7-trimethoxy-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 478 (M+H)⁺, HPLC RT 2.1 minutes

Ex. M22: 6-chloro-5,7-dimethyl-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 450 (M+H)⁺, HPLC RT 2.85 minutes

Ex. M23: 6-methyl-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 402 (M+H)⁺, HPLC RT [2.4] minutes

Ex. M24: 6-chloro-7-fluoro-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 440 (M+H)⁺, HPLC RT 2.6 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.94-7.97 (m, 1H), 7.84-7.85 (m, 2H), 7.69 (d, J=2.1, 1H), 7.50 (t, J=7.8, 1H), 7.40 (d, J=7.2, 1H), 6.84 (d, J=9.3, 1H), 6.69 (d, J=2.1, 1H), 2.77 (s, 2H)

Ex. M25: 7-methoxy-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 418 (M+H)⁺, HPLC RT 2.25 minutes

Ex. M26: 5-methoxy-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 430 (M+H)⁺, HPLC RT 2.6 minutes

Ex. M27: 5-methoxy-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 418 (M+H)⁺, HPLC RT 2.0 minutes

Ex. M28: 1'-(1H-Indazol-7-ylcarbonyl)-6-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 413 (M+H)⁺, HPLC RT 2.3 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.97 (d, J=7.8, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.89 (d, J=7.7, 1H), 7.81 (d, J=2.6, 1H), 7.53 (t, J=7.8, 1H), 7.44 (d, J=7.8, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, J=6.7, 1H), 6.72 (d, J=2.0, 1H), 2.86 (s, 2H)

Ex. M29: N,N-dimethyl-4-oxo-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxamide, MS(ACPI) m/z 459 (M+H)⁺, HPLC RT 1.9 minutes

Ex. M30: 6-Chloro-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 422 (M+H)⁺, HPLC RT 2.4 minutes

Ex. M31: 6,7-Dimethoxy-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 448 (M+H)⁺, HPLC RT 2.3 minutes

Ex. M32: 6-(morpholin-4-ylcarbonyl)-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 501 (M+H)⁺, HPLC RT 1.9 minutes

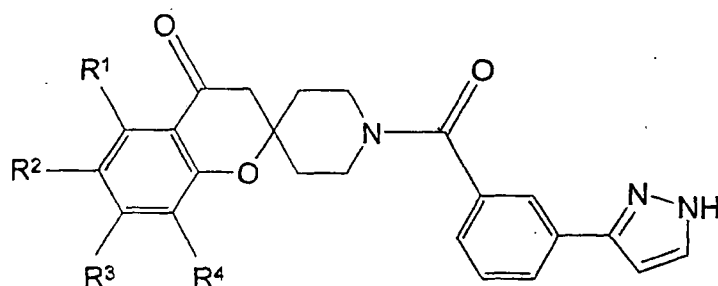
Ex. M33: 4-oxo-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carbonitrile, MS(ACPI) m/z 413 (M+H)⁺, HPLC RT 2.2 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.21 (d, J=2.1, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, J=7.8, 1H), 7.76 (dd, J=8.3, 2.0, 1H), 7.72 (d, J=2.6, 1H), 7.50 (t, J=7.7, 1H), 7.40 (d, J=7.3, 1H), 7.15 (d, J=8.3, 1H), 6.69 (d, J=2.0, 1H), 2.84 (s, 2H)

Ex. M34: 7-Fluoro-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 406 (M+H)⁺, HPLC RT 2.25 minutes

Ex. M35: 6,8-dichloro-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 456 (M+H)⁺, HPLC RT 2.6 minutes

Ex. M36: 7-chloro-6-fluoro-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) m/z 440 (M+H)⁺, HPLC RT 2.5 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.86-7.88 (m, 2H), 7.70 (d, J=2.1, 1H), 7.62 (d, J=8.3, 1H), 7.49 (t, J=7.8, 1H), 7.39 (d, J=7.8, 1H), 7.14 (d, J=5.7, 1H), 2.77 (s, 2H)

Examples N1-N3



Ex.	Method	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 IC ₅₀ (nM)	ACC1 n*	ACC2 IC ₅₀ (nM)	ACC2 n*	MS(ACPI) m/z (M+H) ⁺	HPLC RT (min)
N1	C	H	C(O)OH	H	H	891	1			432	1.9
N2	B	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	43.2	1	91.7	1	432	2.5
N3	B	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	48.3	1	54.8	1	446	2.6

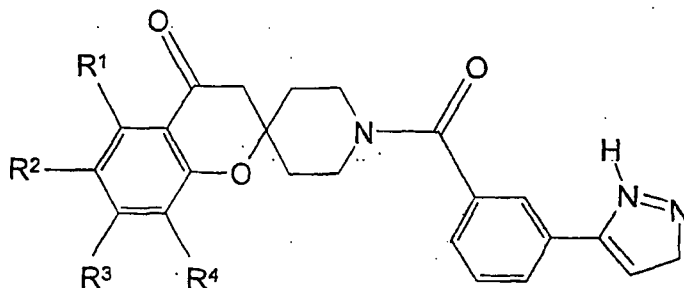
* - n is the number of times the assay was performed.

Ex. N1: 4-oxo-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-3,4-dihydrospiro[chromene-2,4'-piperidine]-6-carboxylic acid trifluoroacetic acid salt

Ex. N2: 6-ethoxy-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67-7.68 (d, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.37-7.39 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.12-7.14 (dd, 1H), 6.94-6.96 (d, 1H), 6.66-6.67 (d, 1H), 4.01-4.05 (q, 2H), 2.74-2.75 (m, 2H), 1.40-1.43 (t, 3H)

Ex. N3: 6-isopropoxy-1'-[3-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 1H), 7.31-7.32 (d, 1H), 7.09-7.11 (dd, 1H), 6.93-6.95 (d, 1H), 6.66-6.67 (m, 1H), 4.49-4.55 (q, 1H), 2.74-2.75 (m, 2H), 1.32-1.33 (d, 6H)

Examples O1-O4



Ex.	Method	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 IC ₅₀ (nM)	ACC1 n*	MS(ACPI) m/z (M+H) ⁺	HPLC RT (min)
O1	B	H	H	H	H	916	1	388	2.1
O2	B	Cl	H	OCH ₃	H	55.0	1	452	
O3	B	OCH ₃	H	Cl	H	455	1	452	
O4	B	CH ₃	H	OCH ₃	H	468	1	432	2.5

* - n is the number of times the assay was performed.

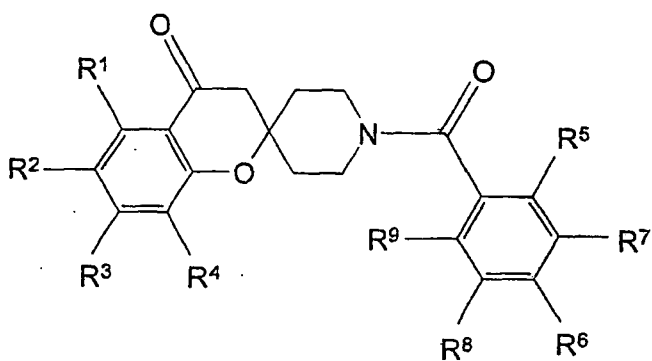
Ex. O1: 1'-[3-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one

Ex. O2: 5-chloro-7-methoxy-1'-[3-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one,
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.84-7.85 (d, 1H), 7.63-7.64 (d, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 6.66-6.67 (d, 1H), 6.63-6.64 (d, 1H), 6.53 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.71-2.72 (m, 2H)

Ex. O3: 7-chloro-5-methoxy-1'-[3-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one,
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.84-7.85 (d, 1H), 7.63-7.64 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.35-7.36 (m, 1H), 6.63 (m, 2H), 6.42-6.43 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.72-2.73 (m, 1H)

Ex. O4: 7-methoxy-5-methyl-1'-[3-(1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one,
¹H NMR (CDCl₃) δ 7.84-7.87 (m, 2H), 7.64-7.65 (d, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.36-7.38 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.35-6.37 (d, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.69-2.70 (m, 1H), 2.61 (s, 3H)

Examples P1-P15



Ex.		Method	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 IC ₅₀ (nM)	ACC1 n*
P1		F	H	CH ₃	CH ₃	H	215	1
P2		B	H	Cl	CH ₃	H	426	1
P3		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
P4		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
P5		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
P6		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
P7		B	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1

P8		B1	H	CH ₃	CH ₃	H	621	1
P9		B	H	Cl	CH ₃	H	1060	1
P10		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
P11		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	399	1
P12		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	73.9	1
P13		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
P14		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
P15		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	7033	1

* - n is the number of times the assay was performed.

Ex. P1: Using Method F, 6,7-dimethyl-1'-{3-[5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzoyl}spiro-[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one was prepared as follows. To a flask was added 3-[5-(trifluoromethyl)-

J3

1H-pyrazol-3-yl]benzoic acid (84.5 mg, 0.33 mmol) and thionyl chloride (357 mg, 3.0 mmol) and the mixture was heated to 60° C for 1 hour. The reaction mixture was concentrated and azeotroped with toluene (3x) and the residue dried under reduced pressure. 6,7-Dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one (73.6 mg, 0.3 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (1 mL) and DIEA (85 mg, 0.12 mL, 0.66 mmol). This solution was added to a solution of the acid chloride in CH₂Cl₂ (to a final concentration of 1 M). The resultant mixture was stirred overnight at room temperature. The material was purified by liquid chromatography (Biotage Flash 40, 98:2 CH₂Cl₂/MeOH) to provide the title material (96 mg, 70%), MS(ACPI) *m/z* 484 (M+H)⁺, HPLC RT 2.9 minutes, ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.4, 1H), 7.35-7.39 (m., 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.68 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

Ex. P2: 6-chloro-7-methyl-1'-[3-[5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl]benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) *m/z* 504 (M+H)⁺, HPLC RT 3.0 minutes

Ex. P3: 1'-[2-chloro-5-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 464 (M+H)⁺, HPLC RT 1.88 minutes

Ex. P4: 1'-[2-fluoro-5-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) *m/z* 434 (M+H)⁺, HPLC RT 1.71 minutes

Ex. P5: 1'-[2-chloro-5-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) *m/z* 450 (M+H)⁺, HPLC RT 1.76 minutes

Ex. P6: 1'-[2-hydroxy-5-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) *m/z* 432 (M+H)⁺, HPLC RT 1.48 minutes

Ex. P7: 1'-[2-ethoxy-5-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) *m/z* 460 (M+H)⁺, HPLC RT 1.73 minutes

Ex. P8: 1'-[2-ethoxy-5-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 460 (M+H)⁺, HPLC RT 2.6 minutes

Ex. P9: 6-chloro-1'-[2-ethoxy-5-(1H-pyrazol-3-yl)benzoyl]-7-methylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 480 (M+H)⁺, HPLC RT 2.8 minutes

Ex. P10: 1'-[2-chloro-5-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)benzoyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 464 (M+H)⁺, HPLC RT 1.83 minutes

Ex. P11: 6,7-Dimethyl-1'-[3-(1H-pyrazol-1-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 416 (M+H)⁺, HPLC RT 1.78 minutes

Ex. P12: 1'-[3-(1H-imidazol-2-yl)benzoyl]-6,7-dimethylspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one trifluoroacetic acid salt, MS(ACPI) *m/z* 416 (M+H)⁺, HPLC RT 1.26

Ex. P13: 6,7-Dimethyl-1'-[3-(pyrimidin-4-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 428 (M+H)⁺, HPLC RT 1.64 minutes

Ex. P14: 6,7-Dimethyl-1'-[3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 432 (M+H)⁺, HPLC RT 1.82 minutes

Ex. P15: 6,7-Dimethyl-1'-[3-(5-ethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one, MS(ACPI) *m/z* 446 (M+H)⁺, HPLC RT 1.95 minutes

Biological Protocols

The utility of the compounds of Formula (1), and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, 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 relevant art, including the *in vitro* and *in vivo* assays described below. Such assays also provide a means whereby the activities of the compounds of Formula (1) can be compared with the activities of other known compounds.

The following protocols can of course be varied by those skilled in the art.

Direct Inhibition of the Activities of ACC1 and ACC2

The ACC inhibitory activity of the Formula (1) compounds of this invention, and the salts of such compounds, were demonstrated by methods based on standard procedures. For example direct inhibition of ACC1 and ACC2 activity, for compounds of Formula (1) were determined using preparations of ACC1 from rat liver and ACC2 from rat skeletal muscle.

[1] Preparation of ACC1 and ACC2. ACC1 was obtained from rat liver and ACC2 was obtained from rat skeletal muscle based upon standard procedures such as those described by Thampy and Wakil (J. Biol. Chem. 260: 6318-6323; 1985) using the following method.

Male CD rats weighing 150-200 g are fasted for 2 days and then fed a high sucrose diet (AIN-76A rodent diet; Cat # D10001, Research Diets Inc., New Brunswick, N.J.), for 3 days at which time they are sacrificed by CO₂ asphyxiation. The livers (for ACC1 preparation) or skeletal muscle tissue (for ACC2 preparation) are removed, rinsed in ice-cold phosphate-buffered saline (PBS), and homogenized in 5 volumes of homogenization buffer (50 mM potassium phosphate, pH 7.5, 10 mM EDTA, 10 mM 2-mercaptoethanol, 2 mM benzamidine, 0.2 mM phenylmethylsulfonylfluoride (PMSF), 5 mg/L each leupeptin, aprotinin, and antitrypsin) in a Waring® blender for 1 minute at 4 °C. All subsequent operations are carried out at 4 °C. The homogenate is made 3% with respect to polyethylene glycol (PEG) by the addition of 50% PEG solution and centrifuged at 20,000 x g for 15 minutes. The resulting supernatant is adjusted to 5% PEG with the addition of 50% PEG solution and stirred for 5 minutes. The pellet (contains ACC activity) is collected by centrifugation at 20,000 x g for 20 minutes, rinsed with ice-cold doubly distilled water to remove excess PEG and re-suspended in one-fourth the original homogenate volume with homogenization buffer. Ammonium sulfate (200 g/liter) is slowly added with stirring. After 45 minutes the enzyme is collected by centrifugation for 30 minutes at 20,000 x g, re-suspended in 10 ml of 50 mM HEPES, pH7.5, 0.1 mM DTT, 1.0 mM EDTA, and 10% glycerol and desalted on a Sephadex™ G-25 column (2.5 cm x 50 cm) (Pharmacia, Piscataway New Jersey now GE Healthcare) [THERE ARE 13 DIFFERENT G25 COLUMNS - WHICH ONE WAS USED?] equilibrated with the same buffer. The desalted enzyme preparation is stored in aliquots at -70 °C. Immediately prior to use, frozen ACC1 or ACC2 aliquots are thawed, diluted to 500 µg/ml in buffer containing 50 mM HEPES, pH7.5, 10 mM MgCl₂, 10 mM tripotassium citrate, 2.0 mM dithiothreitol (DTT), and 0.75 mg/ml fatty acid-free bovine serum albumin (BSA) and pre-incubated at 37 °C for 30 minutes.

[2] Measurement of ACC inhibition. The procedures for measuring ACC1 inhibition and ACC2 inhibition are identical except for the source of the isozyme. For measurement of ACC activity and assessment of ACC inhibition, test compounds are dissolved in dimethylsulfoxide (DMSO) and 1 µL aliquots are placed in 0.5 ml polypropylene tubes. Control tubes contain 1 µL of DMSO alone. Tubes are incubated at 37 °C in a constant temperature water bath. All assay tubes receive 139 µL of substrate buffer containing 50 mM HEPES, pH7.5, 2.0 mM MgCl₂, 2.0 mM tripotassium citrate, 2 mM DTT, 0.75 mg/ml BSA, 25 µM acetyl-CoA, 4.0 mM ATP, and 12.5 mM KH[¹⁴C]O₃ (2 x 10⁶ cpm). The reaction is then

initiated by the addition of 10 μ L of pre-incubated ACC fraction prepared as described above. After 7 minutes the reaction is terminated by the addition of 50 μ L of 6N HCl and a 150 μ L aliquot of the reaction mixture is transferred to glass scintillation vials and evaporated to dryness at 90 °C for at least 1 hour. The dried vials are then cooled, 0.5 ml of water and 5.5 ml of Ready Safe liquid scintillation fluid (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) are added, and the radioactivity is determined using a liquid scintillation counter. Tubes that received HCl before ACC served as blanks.

[3] Specificity for ACC1 vs ACC2 inhibition. The specificity of a compound for inhibiting ACC1 vs ACC2 can be determined by comparing the concentration of test compound required to inhibit 50% of the activity contained in an aliquot of ACC1 as compared with the concentration of the same compound required to inhibit 50% of the activity of an aliquot of ACC2.

Measurement of ACC Inhibition in Cultured Cells

The ACC inhibitory activity of compounds of this invention, and the salts of such compounds, was confirmed in cultured human cells using methods based on standard procedures. For example, since ACC catalyzes the first committed step in the biosynthesis of fatty acids, the *in vivo* activity of the certain compounds of Formula (1) was confirmed by measuring the ability of compounds, and the salts of such compounds, to prevent the formation of radio labeled fatty acids from radio labeled acetate in cultured mammalian hepatocytes or in cultured human hepatoma cells of the Hep-G2 cell line (ATCC HB 8065). Direct assessment of malonyl-CoA production in cells isolated from tissues that do (e.g. liver and adipose tissue) or do not synthesize fatty acids (e.g. skeletal muscle) can also be used to determine ACC inhibition in cells isolated from those tissues.

[1] Measurement of fatty acid synthesis inhibition in cultured cells. Fatty acid synthesis is assessed in cultured mammalian hepatocytes or in human hepatoma cells of the Hep-G2 cell line by measuring incorporation of [2-¹⁴C]acetate into saponifiable lipids essentially as previously described for assessment of sterol synthesis (Harwood et al. Biochem. Pharmacol. 53: 839-864, 1997; Petras et al. J. Lipid Res. 40: 24-38, 1999) with the following modifications to allow assessment fatty acid synthesis. For example, Hep-G2 cells grown in T-75 flasks and released by trypsin treatment as previously described (Harwood et al. Biochem. Pharmacol. 53: 839-864, 1997; Petras et al. J. Lipid Res. 40: 24-38, 1999), are seeded in 24 well plates at a density of 1.2×10^5 cells/well and maintained in 1.0 mL of Supplemented Dulbecco's minimal essential media (DMEM) medium (DMEM medium containing 10% heat-inactivated fetal bovine serum, 2 mM L-glutamine, 40 μ g/mL gentamicin) for 7 days in a 37 °C., 5% CO₂ incubator with medium changes on days 3 and 5. At this time, cultures reach 80-90% confluency and maintained a >90% cell viability (Trypan blue dye exclusion). On day 8, the medium is removed and replaced with fresh medium containing 1% DMSO $\pm$ the test compound. Immediately after compound addition, 25 μ L of media containing 4 μ Ci of [2-¹⁴C]acetate (56 mCi/mmol) is added to each incubation well. Plates are then sealed with parafilm to avoid evaporation, and cells are incubated at 37 °C for 6 hours with gentle shaking. After incubation, the samples are saponified by addition to each well of 1 ml of 5 N KOH in MeOH, followed first by incubation for 2 hours at 70 °C and then by overnight incubation at room temperature. Mixtures are transferred to glass conical tubes and extracted three times with 4.5 ml hexane to remove the nonsaponifiable lipids (e.g. cholesterol, post-squalene cholesterol precursors and other non-saponifiable lipids). The remaining aqueous phase (containing fatty acid sodium salts) is acidified to pH<2 by addition of 0.5 ml of 12 M HCl. The resulting mixtures are transferred to glass conical tubes and extracted three

times with 4.5 ml hexane. The pooled organic fractions (containing protonated fatty acids) are dried under nitrogen, re-suspended in 50 μ L of chloroform:methanol::1:1(v/v) and applied to 1x20 cm channels of Silica Gel 60C TLC plates. Channels containing non-radioactive fatty acids were included on selected TLC plates as separation markers. TLC plates were developed in hexane:diethyl ether:acetic acid (70:30:2), air dried, and visualized for radioactive fatty acids by analysis using a Berthold Linear Radioactivity Analyzer (Berthold, Gaithersburg, Md., USA) that reports radioactive peak location and integrated peak area. Inhibition of fatty acid synthesis by the test compound can be expressed as the concentration required to reduce by 50% the dpm [2- ^{14} C]acetate incorporated into saponifiable lipids during the 6 hour incubation at 37 °C.

[2] Measurement of malonyl-CoA production inhibition in cultured cells. Direct assessment of malonyl-CoA production in cells isolated from tissues that either do (e.g. liver and adipose tissue) or do not synthesize fatty acids (e.g. skeletal muscle), through its stoichiometric conversion to radio labeled palmitate in the presence of purified fatty acid synthetase and radio labeled acetate, can also be used to determine ACC inhibition in cells isolated from those tissues as previously described (McGarry et al. J. Biol. Chem. 253: 8291-8293, 1978). The procedure as it relates to whole tissues is outlined below and can be readily adapted to cultured cells by those skilled in the art.

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

The ACC inhibitory activity of compounds of this invention, and the salts of such compounds, can be confirmed *in vivo* by evaluation of their ability to inhibit hepatic fatty acid production and to stimulate whole body fatty acid oxidation using methods based on standard procedures. For example, since ACC catalyzes the first committed step in the biosynthesis of fatty acids, the *in vivo* activity of these compounds can be confirmed by measuring the ability of the compounds of this invention, and the salts of such compounds, to prevent the formation of radio labeled fatty acids from radio labeled acetate in the livers of treated mammals.

Direct assessment of radio labeled malonyl-CoA production from radio labeled acetate in tissues that either do (e.g. liver and adipose tissue) or do not synthesize fatty acids (e.g. skeletal muscle) can also be used to determine ACC inhibition in those tissues. Since reduced malonyl-CoA levels as a consequence of ACC inhibition, relieve the malonyl-CoA mediated feedback inhibition of carnitine-palmitoyl transferase 1 (CPT1); the enzyme that catalyzes the rate limiting reaction in mitochondrial fatty acid oxidation, the *in vivo* activity of the compounds of this invention, and the salts of such compounds, can be confirmed by measuring their ability to increase the utilization of fatty acids as a source of energy, as assessed by a reduction in respiratory quotient in treated mammals.

[1] Measurement of fatty acid synthesis inhibition in experimental animals. Incorporation of [2- ^{14} C]acetate into saponifiable lipids in the livers of mammals (e.g. CD1 mice, C57Bl/6J-ob/ob mice, Sprague Dawley rats (available from Charles River Boston, Mass. or Jackson Labs Bar Harbor, Me.)) can be measured essentially as previously described for assessment of hepatic sterol synthesis (Harwood et al, Biochem. Pharmacol. 40: 1281-1293, 1990; Harwood et al. Biochem. Pharmacol. 53: 839-864, 1997) with the following modifications to allow for assessment fatty acid synthesis. For example, Sprague Dawley rats are administered a 0.1 ml per 40 g body weight of an oral bolus of vehicle (e.g. water or 0.5% methylcellulose in water) $\pm$ test compound. One to four hours after compound administration, animals

receive an intraperitoneal injection of 0.5 ml of [2-¹⁴C]acetate (64 µCi/ml; 57 mCi/mmol). One hour after radiolabel administration, animals are sacrificed by CO₂ asphyxiation and two, 0.75 g liver pieces are removed and saponified at 70 µC. for 120 minutes in 1.5 ml of 2.5 M NaOH. After saponification, 2.5 ml of absolute EtOH are added to each sample and the solutions are mixed and allowed to stand overnight. Petroleum ether, 4.8 ml, is then added to each sample and the mixtures are first shaken vigorously for 2 minutes then centrifuged at 1000 x g in a bench-top Sorvall® for 5 minutes. The resultant petroleum ether layers, which contain the nonsaponifiable lipids (e.g. cholesterol, post-squalene cholesterol precursors and other non-saponifiable lipids), are removed and discarded. The remaining aqueous layer (containing fatty acid sodium salts) is acidified to pH<2 by addition of 0.6 ml of 12 M HCl and extracted two times with 4.8 ml of petroleum ether. The pooled organic fractions (containing protonated fatty acids) are transferred to liquid scintillation vials, dried under nitrogen, dissolved in 7 ml of Aqua sol liquid scintillation fluid, and assessed for radioactivity using a liquid scintillation counter. Inhibition of fatty acid synthesis by the test compound is expressed as the concentration required to reduce by 50% the dpm [2-¹⁴C]acetate incorporated into saponifiable lipids during the 1 hour interval between radio labeled acetate injection and CO₂ asphyxiation.

Some compounds of the present were evaluated for inhibition of fatty acid synthesis as described above. As shown below, these compounds were all observed to inhibit the synthesis of fatty acids *in vivo*.

Compound	Percent Inhibition at 10mg/kg	Percent Inhibition at 30mg/kg
A16	68	83
A13		64
A21		59.5
A12		38.7
A1		35.4
A9		33.5
E1		30.9
E2		30.7

[2] Measurement of malonyl-CoA production inhibition in experimental animals. Direct assessment of malonyl-CoA production in tissues that either do (e.g. liver and adipose tissue) or do not synthesize fatty acids (e.g. skeletal muscle), through its stoichiometric conversion to radio labeled palmitate in the presence of purified fatty acid synthetase and radio labeled acetyl-CoA, can also be used to determine ACC inhibition in those tissues as previously described (McGarry et al. J. Biol. Chem. 253: 8291-8293, 1978). The animals are treated with vehicle + test compound as described in [1] Measurement of fatty acid synthesis inhibition in experimental animals above. Briefly, assays are carried out in duplicate in stoppered glass test tubes. Reaction mixtures contain, in 1.025 ml of 200 mM potassium phosphate buffer (pH=7.0), 2.5 mM dithiothreitol, 2.0 mM EDTA, 0.2 mM NADPH, 1 mg/ml fatty acid free bovine serum albumin, 4.4 µM [3H]acetyl-CoA (.about.150,000 dpm/nmol), and appropriate quantities of malonyl-CoA standard or test tissue extract. Tissue extracts are prepared from tissues (e.g. liver and skeletal muscle) that are freeze-clamped within 10 seconds after CO₂ asphyxiation by first pulverizing the tissue under liquid nitrogen then extracting 1 g of powdered tissue with 5 ml of 6% (w/v) HClO₄ and neutralizing

the extract to pH 6.0 with KOH and centrifugation to remove particulate residue. Reactions are initiated by addition of 25 milliunits (mU) of purified fatty acid synthetase. After a 45 minute incubation at 37 °C, reactions are terminated by addition of 25 µL of 70% (w/v) HClO₄ and nascent palmitate is then extracted by addition to each tube of 1 ml EtOH then 5 ml petroleum ether. After vigorous mixing for 30 seconds and centrifugation to facilitate phase separation, the petroleum ether phase is transferred to a second glass tube containing 2 ml water, shaken, re-centrifuged, and 2.0 ml of the petroleum ether phase is transferred to liquid scintillation vials, dried, and assessed for radioactivity in a liquid scintillation counter after addition of 10 ml Aquasol liquid scintillation fluid (PerkinElmer, Shelton, CT). Blanks containing no added malonyl-CoA nor liver extract are included with each series of determinations and subtracted from all values. Inhibition of malonyl-CoA production by the test compound is expressed as the concentration required to reduce by 50% the dpm [2-¹⁴C]acetyl-CoA incorporated into palmitate during the 45 minute incubation at 37°C.

[3] Measurement of Fatty Acid Oxidation Stimulation in Rats.

The ACC inhibitory activity of compounds of this invention, and the salts of such compounds, can be further confirmed *in vivo* by assessing the ability of ACC inhibition to increase fatty acid utilization by employing methods based on standard procedures. For example, during a shift from the oxidation of carbohydrate to the oxidation of fatty acids or a shift from fatty acid synthesis to oxidation, there is a decrease in respiratory quotient (RQ)=ratio of CO₂ production/O₂ consumption. Because fatty acids are in a more reduced state than carbohydrates (such as glucose), there is greater amount of oxygen consumed for each CO₂ produced and therefore a lower RQ. If an animal is utilizing only carbohydrate, RQ=1.0, whereas if an animal is utilizing only fatty acids, RQ=0.7. Thus, the RQ in animals, including humans and companion animals, is an indirect measure of type of fuel being utilized. Indirect calorimetry is commonly used in animals, including humans, by those skilled in the relevant art to measure RQ.

Those skilled in the art understand that decreased RQ and the concomitant shifting fuel utilization from the oxidation of carbohydrate to the oxidation of fat may decrease body fat stores and be efficacious with respect to the treatment of, e.g., obesity, metabolic syndrome and diabetes.

The ability of the compounds of this invention, and the salts of such compounds, to generate a decrease in RQ response may be demonstrated according to the following protocol. This *in vivo* screen is designed to evaluate the efficacy of compounds that are ACC inhibitors, using as an efficacy endpoint measurement of whole body oxygen consumption, CO₂ production and RQ. The protocol involves administering a single dose of compound to Sprague Dawley rats. Male Sprague Dawley rats having a body weight range of from about 350-400 g are housed under standard laboratory conditions prior to the initiation of the study.

On the day of testing the compound, oxygen consumption and RQ is measured using an open circuit, indirect calorimeter (Oxymax, Columbus Instruments, Columbus, Ohio 43204). The Oxymax gas sensors are calibrated with N₂ gas and a gas mixture (about 0.5% of CO₂, about 20.5% of O₂, about 79% of N₂) before each experiment. The subject rats are removed from their home cages and their body weights recorded. The rats are placed into the sealed chambers (43x43x10 cm) of the Oxymax (one rat per chamber), the chambers are placed in the activity monitors, and the air flow rate through the chambers is set at about 1.6 L/min. The Oxymax software calculates the oxygen consumption (mL/kg/h) by the rats based on the flow rate of air through the chambers and the difference in oxygen content at the inlet and

SA

output ports. The activity monitors have 15 infrared light beams spaced about one inch apart on each axis, and ambulatory activity is recorded when two consecutive beams are broken, and the results are recorded as counts.

Baseline oxygen consumption, RQ and ambulatory activity are measured about every 10 minutes for about 1 to 3.5 hours. After obtaining baseline data, the chambers are opened and a test compound and a vehicle are administered by oral gavage as a single dose. A test compound is dissolved in vehicle containing about 0.5% of methyl cellulose in water or other vehicle. The dosing volume is about 1 ml. After dosing the rats are returned to the Oxymax chambers, the lids of the chambers are closed and measurements are made every 10 minutes for about 3 to 6 hours after dosing. Change in RQ in response to test compound or vehicle is calculated on individual rats by dividing the average of the post-dosing values (excluding values obtained during time periods where ambulatory activity exceeds 100 counts) by the average of the pre-dosing baseline values (excluding the first 5 values and values obtained during time periods where ambulatory activity exceeds 100 counts) and expressing the data as % change in RQ.

Sub-Chronic and Chronic Efficacy in Experimental Animals

The compounds of the present invention are readily adapted to clinical use as hyperinsulinemia reversing agents, insulin sensitizing agents, anti-obesity agents and anti-atherosclerotic agents. Such activity can be determined by the amount of test compound that reduces insulin levels, blunts the rise and/or accelerates the reduction in insulin and glucose levels in response to an oral glucose challenge, reduces body weight and/or reduces body composition (e.g. reduces the percentage of body fat), and reduces the accumulation of lipid deposition in the blood vessel walls relative to a control vehicle without test compound in mammals, for example Sprague Dawley rats fed either chow, a high sucrose diet or a high fat diet for from 3-8 weeks prior to and during test compound administration or male ob/ob mice or cholesterol-fed rabbits.

Also, since the concentration of insulin in blood is related to the promotion of vascular cell growth and increased renal sodium retention, (in addition to the other actions, e.g., promotion of glucose utilization) and these functions are known causes of hypertension, the compounds of this invention, by virtue of their hypoinsulinemic action, prevent, arrest and/or regress hypertension.

[1] Subchronic assessment of anti-diabetic efficacy in rats and mice. The antidiabetic potential of a Formula (1) compound of this invention, their prodrugs and the salts of such compounds and prodrugs can be demonstrated by evaluating their anti-hyperinsulinemia potential and insulin sensitizing potential using methods based on standard procedures. For example, the anti-hyperinsulinemia potential and insulin sensitizing potential of these compounds can be demonstrated in Sprague Dawley rats fed either a standard rodent diet, a high sucrose diet (AIN-76A rodent diet; Cat # D10001, Research Diets Inc., New Brunswick, N.J.) or a high fat diet (Cat # D12451, Research Diets Inc., New Brunswick, N.J.) *ad libitum* for from 3-4 weeks prior to and during test compound administration or in 4-8 week old male C57BL/6J-ob/ob mice (obtained from Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me.) fed standard rodent diet *ad libitum*. Animals are treated for 1 to 8 weeks with test compound administered either by oral gavage in water or in 0.25% methylcellulose in water using a S.D., B.I.D. or T.I.D. dosing regimen or via in feed administration using a powdered version of the above-mentioned diets.

For studies in which the anti-hyperinsulinemia potential of Formula (1) compounds are evaluated, at various times during the study or at sacrifice (by CO₂ asphyxiation), blood is collected either from a tail

vein of unanesthetized rats or from the retro-orbital sinus of unanesthetized mice, or from the vena cava of rats or mice at sacrifice into 0.5 ml serum separator tubes. The freshly collected samples are centrifuged for two minutes at 10,000xg at room temperature, and the serum supernatant is stored at -80 °C until analysis. Serum insulin concentration is determined using Equate® RIA INSULIN kits (double antibody method; as specified by the manufacturer) available from Binax, South Portland, Me. The interassay coefficient of variation is 10%. The serum insulin lowering activity of the test compounds are determined by statistical analysis (unpaired t-test) of the mean serum insulin concentration between the test compound group and the vehicle-treated control group.

For studies in which the insulin-sensitizing potential of test compounds is evaluated, at various times during the study fasted animals are administered an oral or intraperitoneal 1.0 g/kg body weight bolus of glucose, and blood is collected either from a tail vein of unanesthetized rats or from the retro-orbital sinus of unanesthetized mice, at various times up to 2 hours after glucose administration into 0.5 ml serum separator tubes. The freshly collected samples are centrifuged for two minutes at 10,000xg at room temperature, and the serum supernatant is stored at -80 °C until analysis. Serum insulin concentration is determined using Equate® RIA INSULIN kits as described above. Serum glucose concentration is determined using the Abbott VP™ (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Irving, Tex.) and VP Super System® Autoanalyzer (Abbott Laboratories, Irving, Tex.), or by the Abbott Spectrum CCX™ (Abbott Laboratories, Irving, Tex.) using the A-Gent™ Glucose-UV Test reagent system (Abbott Laboratories, Irving, Tex.) (a modification of the method of Richterich and Dauwalder, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 101: 860 (1971)). The insulin-sensitizing activity of the test compounds are determined by statistical analysis (unpaired t-test) of the mean difference in peak insulin and glucose concentrations and the rate of insulin and glucose disappearance from the plasma after their respective peak levels between the test compound group and the vehicle-treated control group.

For studies in which the lipid-lowering potential of test compounds is evaluated, at various times during the study or at sacrifice (by CO₂ asphyxiation), blood is collected either from a tail vein of unanesthetized rats or from the retro-orbital sinus of unanesthetized mice, or from the vena cava of rats or mice at sacrifice into 0.5 ml serum separator tubes. The freshly collected samples are centrifuged for two minutes at 10,000xg at room temperature, and the serum supernatant is stored at -80 °C until analysis. Serum triglycerides are determined using the Abbott VP™ and VP Super System® Autoanalyzer (Abbott Laboratories, Irving, Tex.), or the Abbott Spectrum CCX™ (Abbott Laboratories, Irving, Tex.) using the A-Gent™ Triglycerides Test reagent system (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Irving, Tex.) (lipase-coupled enzyme method; a modification of the method of Sampson, et al., Clinical Chemistry 21: 1983 (1975)). Serum total cholesterol levels are determined using the Abbott VP™ and VP Super System® Autoanalyzer (Abbott Laboratories, Irving, Tex.), and A-Gent™ Cholesterol Test reagent system (cholesterol esterase-coupled enzyme method; a modification of the method of Allain, et al. Clinical Chemistry 20: 470 (1974)) using 100 and 300 mg/dl standards. Serum free fatty acid concentration is determined utilizing a kit from Amano International Enzyme Co., Inc., as adapted for use with the Abbott VP™ and VP Super System® Autoanalyzer (Abbott Laboratories, Irving, Tex.), or the Abbott Spectrum CCX™ (Abbott Laboratories, Irving, Tex.). The serum triglyceride, cholesterol and free fatty acid lowering activity of the test compounds are determined by statistical analysis (unpaired t-test) of the mean serum triglyceride, cholesterol, and free fatty acid concentrations between the test compound group and the vehicle-treated control group.

91

[2] Subchronic assessment of anti-obesity efficacy in rats and mice. The anti-obesity potential of a Formula (1) compound of this invention, their prodrugs and the salts of such compounds and prodrugs can be demonstrated by evaluating their potential to produce a reduction in body weight, a reduction in percentage body fat, and a reduction in plasma leptin levels.

For example, the body weight reduction, percentage body fat reduction, and plasma leptin reduction potential of test compounds can be demonstrated in Sprague Dawley rats fed either a standard rodent diet, a high sucrose diet (AIN-76A rodent diet; Cat # D10001, Research Diets Inc., New Brunswick, N.J.) or a high fat diet (Cat # D12451, Research Diets Inc., New Brunswick, N.J.) *ad libitum* for from 3-4 weeks prior to and during test compound administration or in 4-8 week old male C57BL/6J-ob/ob mice (obtained from Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME) fed standard rodent diet *ad libitum*. Animals are treated for 1 to 8 weeks with a test compound administered either by oral gavage in water or 0.25% methylcellulose in water using a S.D., B.I.D. or T.I.D. dosing regimen or via in feed administration using a powdered version of the above-mentioned diets.

Whole body weight loss can be assessed simply by comparison of total body weight before and after treatment with a test compound. For assessment of weight loss and change in body composition (e.g. the change in percentage body fat and in the ratio of lean body mass to fat mass) treated and control animals were lightly anesthetized and scanned using dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA, QDR-1000/W, Hologic Inc., Waltham, Mass.) equipped with "Regional High Resolution Scan" software. The scan field size was adjusted to accommodate the size of the species being evaluated. Resolution was 0.0254 x 0.0127 cm and scan speed was 7.25 mm/second. The whole body weight, percentage body fat, and ratio of fat mass to lean body mass lowering activity of the test compounds are determined by statistical analysis (unpaired t-test) of the mean whole body weight, percentage body fat, and ratio of fat mass to lean body mass between the test compound group and the vehicle-treated control group.

Changes in plasma leptin levels closely parallel changes in percentage body fat and are therefore a useful marker for assessing anti-obesity potential. For assessment of changes in plasma leptin levels in response to treatment with test compounds, at various times during the study or at sacrifice (by CO₂ asphyxiation), blood is collected either from a tail vein of unanesthetized rats or from the retro-orbital sinus of unanesthetized mice, or from the vena cava of rats or mice at sacrifice into 0.5 ml serum separator tubes. The freshly collected samples are centrifuged for two minutes at 10,000 x g at room temperature, and the serum supernatant is stored at -80 °C until analysis. Serum leptin concentration is determined using LINCO rat leptin RIA kit (Cat # RL-83K; double antibody method as specified by the manufacturer) available from LINCO, St Charles, Mo. The serum leptin lowering activity of the test compounds is determined by statistical analysis (unpaired t-test) of the mean serum leptin concentration between the test compound group and the vehicle-treated control group.

[3] Chronic assessment of anti-atherosclerotic efficacy in rabbits. To demonstrate the anti-atherosclerotic potential of a Formula (1) compound of this invention, and the salts of such compounds, anti-atherosclerotic effects of the can be determined by the amount of test compound required to reduce the lipid deposition in rabbit aorta. Male New Zealand White rabbits are fed a diet containing 0.2% cholesterol and 10% coconut oil for 4 days (meal-fed once per day). Rabbits are bled from the marginal ear vein and total plasma cholesterol values are determined from these samples. The rabbits are then assigned to treatment groups so that each group has a similar mean $\pm$ SD for total plasma cholesterol concentration, HDL cholesterol concentration and/or triglyceride concentration. After group assignment,

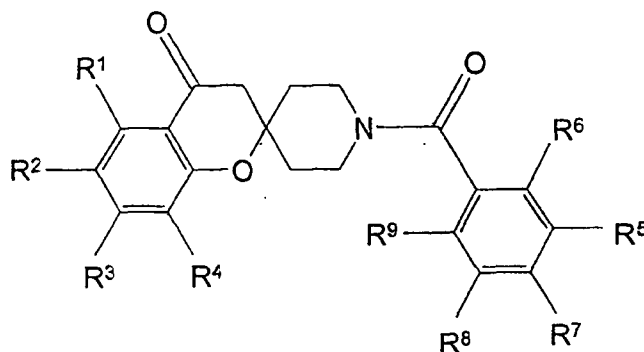
rabbits are dosed daily with test compound given as a dietary admix or on a small piece of gelatin based confection. Control rabbits receive only the dosing vehicle, be it the food or the gelatin confection. The cholesterol/coconut oil diet is continued along with the test compound administration throughout the study. Plasma cholesterol and/or triglyceride values can be determined at any point during the study by obtaining blood from the marginal ear vein. After 3-5 months, the rabbits are sacrificed and the aorta are removed from the thoracic arch to the branch of the iliac arteries. The aorta are cleaned of adventitia, opened longitudinally and then stained with Sudan IV as described by Holman et. al. (Lab. Invest. 1958, 7, 42-47). The percent of the surface area stained is quantitated by densitometry using an Optimas Image Analyzing System (Image Processing Systems). Reduced lipid deposition is indicated by a reduction in the percent surface area stained in the compound-receiving group in comparison with the control rabbits.

CLAIMS

93

We claim:

1. A compound, having the formula



(1)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- (a) R¹ is H, OH, halo, cyano, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ haloalkyl, C₁₋₃ haloalkoxy, C₁₋₃ alkylsulfonyl-, -CO(O)H, -C(O)OC₁₋₃ alkyl or phenyl, wherein said phenyl is optionally substituted with one to five R¹⁰;
- (b) each R¹⁰ is independently OH, halo, cyano, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ haloalkyl or C₁₋₃ haloalkoxy;
- (c) R² and R³ are each independently H, OH, halo, cyano, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ haloalkyl, C₁₋₃ haloalkoxy, C₁₋₃ alkylsulfonyl-, -CO(O)H, -C(O)OC₁₋₃ alkyl, -C(O)NR¹¹R¹², or phenyl wherein said phenyl is optionally substituted with one to five R¹⁰;
- (d) R¹¹ and R¹² are taken separately and are each independently H or C₁₋₃ alkyl, or R¹¹ and R¹² are taken together, with the nitrogen to which they are attached, to form a 4-7-membered heterocycloalkyl;
- (e) R⁴ is H, halo, cyano, C₁₋₃ alkyl or C₁₋₃ haloalkyl;
- (f) R⁶ is taken separately and is H, OH, halo, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ haloalkyl or C₁₋₃ haloalkoxy;
- (g) R⁷ is taken separately and is H, OH, halo, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ haloalkyl or C₁₋₃ haloalkoxy;
- (h) R⁵ is taken separately and is a 4-7-membered heteroaryl optionally substituted with halo, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ alkyl-OH, C₁₋₃ haloalkyl or C₁₋₃; or
- (i) R⁵ is taken together with R⁶ or R⁷, and with the phenyl to which R⁵ and R⁶ or R⁷ are attached, to form a polycyclic heterocyclic radical, with a nitrogen-bearing ring wherein at least one nitrogen atom is bound to a carbon atom of said phenyl, wherein the nitrogen-bearing ring is optionally fused to cyclohexene, 5,6-dihydro-pyridine or 5,6-dihydro-1H-pyridin-2-one, and wherein the nitrogen-bearing ring is optionally substituted independently with one to two oxo, halo, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ alkyl-OH, C₁₋₃ haloalkyl, C₁₋₃ haloalkoxy, 4-7-membered heteroaryl, 4-7-membered heterocycloalkyl or phenyl, wherein said phenyl is optionally substituted with one to five R¹⁰, provided that R⁵ is not taken together with R⁶ to

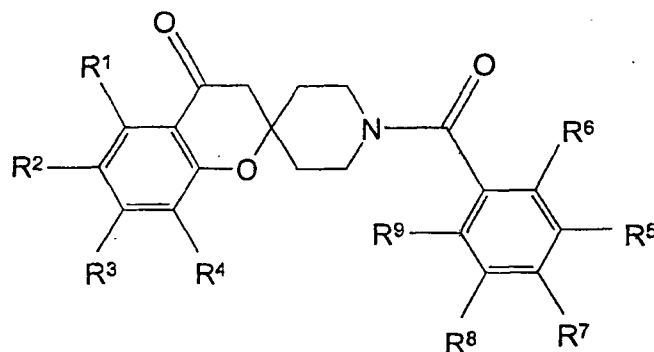
- form a benzotriazolyl or a benzooxadiazolyl and provided that R⁵ is not taken together with R⁷ to form a benzooxadiazolyl; and
- (j) R⁶ and R⁹ are independently H, OH, halo, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ haloalkyl or C₁₋₃ haloalkoxy,

provided that said compound is not 1'-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ylcarbonyl)-5-methoxyspiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one; 6-chloro-7-methyl-1'-[3-(1H-pyrazol-4-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one; 6,7-dimethyl-1'-[3-(1H-pyrazol-4-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one; or 6,7-dimethyl-1'-[3-(1H-pyrazol-4-yl)benzoyl]spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one.

2. A compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R⁵ and R⁷ are taken together, wherein said optionally substituted nitrogen-bearing ring optionally contains a second N, O, or S heteroatom, and wherein said nitrogen-bearing ring is optionally fused to cyclohexene, 5,6-dihydro-pyridine or 5,6-dihydro-1H-pyridin-2-one.
3. A compound of Claim 2, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R⁵ and R⁷ are taken together wherein said polycyclic heterocyclic radical is 1H-indazolyl, 1H-benzoimidazolyl, quinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, quinoxalyl, 1H-indolyl, 2,3-dihydro-1H-benzoimidazolyl, 1H-benzo-[d][1,2,3]triazolyl, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-carbazolyl, 2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido-[3,4-b]indolyl or benzooxazolyl, and wherein the nitrogen-bearing ring of said polycyclic heterocyclic radical is optionally substituted.
4. A compound of Claim 3, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the polycyclic heterocyclic radical is optionally substituted 1H-indazolyl, 1H-benzoimidazolyl, 1H-indolyl or 2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indolyl.
5. A compound of Claim 4, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:
 - (a) R¹ is H, halo, CH₃ or OCH₃;
 - (b) R³ is H, halo, CH₃ or OCH₃; and
 - (c) R⁴ is H.
6. A compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R⁵ and R⁶ are taken together, wherein said optionally substituted nitrogen-bearing ring optionally contains a second N, O, or S heteroatom, and wherein said nitrogen-bearing ring is optionally fused to cyclohexene, 5,6-dihydro-pyridine or 5,6-dihydro-1H-pyridin-2-one.
7. A compound of Claim 6, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R⁵ and R⁶ are taken together wherein said polycyclic heterocyclic radical is 1H-indazolyl, 1H-benzoimidazolyl, 1H-indolyl or 2,3-dihydro-1H-benzoimidazolyl, and wherein the nitrogen-bearing ring of said heterocyclic radical is optionally substituted.

95

8. A compound of Claim 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the polycyclic heterocyclic radical is optionally substituted 1H-indazolyl.
9. A compound of Claim 8, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:
- (a) R^1 is H, halo, CH_3 or OCH_3 ;
 - (b) R^3 is H, halo, CH_3 or OCH_3 ; and
 - (c) R^4 is H.
10. A compound of Claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^5 is taken separately and is optionally substituted pyrazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl or pyrimidinyl.
11. A compound of Claim 10, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^5 is taken separately and is optionally substituted pyrazolyl or imidazolyl.
12. A compound of Claim 11, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:
- (a) R^1 is H, halo, CH_3 or OCH_3 ;
 - (b) R^3 is H, halo, CH_3 or OCH_3 ; and
 - (c) R^4 is H.
13. A pharmaceutical composition comprising:
- (1) A compound, having the formula

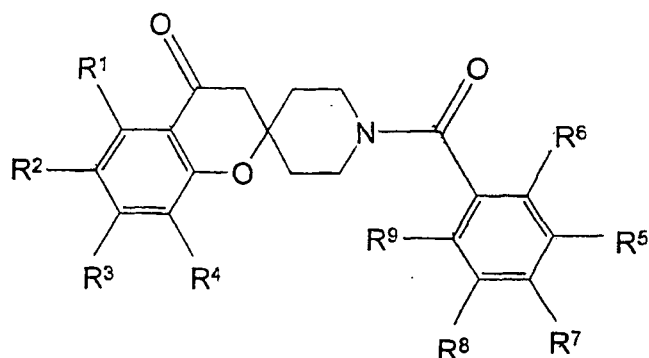


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- (a) R^1 is H, OH, halo, cyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} haloalkoxy, C_{1-3} alkylsulfonyl-, $-CO(O)H$, $-C(O)OC_{1-3}$ alkyl or phenyl, wherein said phenyl is optionally substituted with one to five R^{10} ;
- (b) each R^{10} is independently OH, halo, cyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl or C_{1-3} haloalkoxy;
- (c) R^2 and R^3 are each independently H, OH, halo, cyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} haloalkoxy, C_{1-3} alkylsulfonyl-, $-CO(O)H$, $-C(O)OC_{1-3}$ alkyl, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, or phenyl wherein said phenyl is optionally substituted with one to five R^{10} ;
- (d) R^{11} and R^{12} are taken separately and are each independently H or C_{1-3} alkyl, or R^{11} and R^{12} are taken together, with the nitrogen to which they are attached, to form a

96

- 4-7-membered heterocycloalkyl;
- (e) R^4 is H, halo, cyano, C_{1-3} alkyl or C_{1-3} haloalkyl;
- (f) R^6 is taken separately and is H, OH, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl or C_{1-3} haloalkoxy;
- (g) R^7 is taken separately and is H, OH, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl or C_{1-3} haloalkoxy;
- (h) R^5 is taken separately and is a 4-7-membered heteroaryl optionally substituted with halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkyl-OH, C_{1-3} haloalkyl or C_{1-3} ; or
- (i) R^5 is taken together with R^6 or R^7 , and with the phenyl to which R^5 and R^6 or R^7 are attached, to form a polycyclic heterocyclic radical, with a nitrogen-bearing ring wherein at least one nitrogen atom is bound to a carbon atom of said phenyl, wherein the nitrogen-bearing ring is optionally fused to cyclohexene, 5,6-dihydro-pyridine or 5,6-dihydro-1H-pyridin-2-one, and wherein the nitrogen-bearing ring is optionally substituted independently with one to two oxo, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkyl-OH, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} haloalkoxy, 4-7-membered heteroaryl, 4-7-membered heterocycloalkyl or phenyl, wherein said phenyl is optionally substituted with one to five R^{10} , provided that R^5 is not taken together with R^6 to form a benzotriazolyl or a benzooxadiazolyl and provided that R^5 is not taken together with R^7 to form a benzooxadiazolyl; and
- (j) R^8 and R^9 are independently H, OH, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl or C_{1-3} haloalkoxy; and
- (2) a pharmaceutically acceptable carrier, vehicle, diluent or excipient.
14. A pharmaceutical composition of Claim 13, wherein R^5 and R^7 are taken together, wherein said polycyclic heterocyclic radical is 1H-indazolyl, 1H-benzoimidazolyl, quinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolyl, quinoxalayl, 1H-indolyl, 2,3-dihydro-1H-benzoimidazolyl, 1H-benzo-[d][1,2,3]triazolyl, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-carbazolyl, 2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido-[3,4-b]indolyl or benzooxazolyl, and wherein the nitrogen-bearing ring of said polycyclic heterocyclic radical is optionally substituted.
15. A pharmaceutical composition of Claim 13, wherein R^5 and R^6 are taken together, wherein said polycyclic heterocyclic radical is 1H-indazolyl, 1H-benzoimidazolyl, 1H-indolyl or 2,3-dihydro-1H-benzoimidazolyl, and wherein the nitrogen-bearing ring of said heterocyclic radical is optionally substituted.
16. A pharmaceutical composition of Claim 13, wherein R^5 is taken separately and is optionally substituted pyrazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl or pyrimidinyl.
17. A method of treating obesity or a condition of being overweight in a mammal in need of such treatment, which comprises administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound having the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

- (a) R^1 is H, OH, halo, cyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} haloalkoxy, C_{1-3} alkylsulfonyl-, $-CO(O)H$, $-C(O)OC_{1-3}$ alkyl or phenyl, wherein said phenyl is optionally substituted with one to five R^{10} ;
- (b) each R^{10} is independently OH, halo, cyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl or C_{1-3} haloalkoxy;
- (c) R^2 and R^3 are each independently H, OH, halo, cyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} haloalkoxy, C_{1-3} alkylsulfonyl-, $-CO(O)H$, $-C(O)OC_{1-3}$ alkyl, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, or phenyl wherein said phenyl is optionally substituted with one to five R^{10} ;
- (d) R^{11} and R^{12} are taken separately and are each independently H or C_{1-3} alkyl, or R^{11} and R^{12} are taken together, with the nitrogen to which they are attached, to form a 4-7-membered heterocycloalkyl;
- (e) R^4 is H, halo, cyano, C_{1-3} alkyl or C_{1-3} haloalkyl;
- (f) R^6 is taken separately and is H, OH, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl or C_{1-3} haloalkoxy;
- (g) R^7 is taken separately and is H, OH, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl or C_{1-3} haloalkoxy;
- (h) R^5 is taken separately and is a 4-7-membered heteroaryl optionally substituted with halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkyl-OH, C_{1-3} haloalkyl or C_{1-3} ; or
- (i) R^5 is taken together with R^6 or R^7 , and with the phenyl to which R^5 and R^6 or R^7 are attached, to form a polycyclic heterocyclic radical, with a nitrogen-bearing ring wherein at least one nitrogen atom is bound to a carbon atom of said phenyl, wherein the nitrogen-bearing ring is optionally fused to cyclohexene, 5,6-dihydro-pyridine or 5,6-dihydro-1H-pyridin-2-one, and wherein the nitrogen-bearing ring is optionally substituted independently with one to two oxo, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkyl-OH, C_{1-3} haloalkyl, C_{1-3} haloalkoxy, 4-7-membered heteroaryl, 4-7-membered heterocycloalkyl or phenyl, wherein said phenyl is optionally substituted with one to five R^{10} , provided that R^5 is not taken together with R^6 to form a benzotriazolyl or a benzooxadiazolyl and provided that R^5 is not taken together with R^7 to form a benzooxadiazolyl; and
- (j) R^8 and R^9 are independently H, OH, halo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkyl or C_{1-3} haloalkoxy.

18. The method of Claim 17 wherein said mammal is a human.

98

INHIBIDORES ESPIRO CETONA DE ACETIL-CoA CARBOXILASA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos 1'-(benzoil)espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona sustituidos que actúan como inhibidores de acetil-CoA carboxilasas y su uso en el tratamiento de la obesidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La obesidad extrema es una dolencia grave en los Estados Unidos y otros países. Sus complicaciones incluyen hipertensión, diabetes, arteriopatía coronaria, apoplejía, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad venosa, múltiples problemas ortopédicos e insuficiencia pulmonar con esperanza de vida remarcablemente disminuida. El tratamiento médico que incluye técnicas de dieta, psicoterapia, medicación y modificación del comportamiento las cuales han producido resultados extremadamente pobres en múltiples experimentos. Se han probado varias técnicas quirúrgicas que han evitado la superficie de absorción del intestino delgado o se han dirigido a reducir el tamaño del estómago mediante reparto o derivación. Estos procedimientos han demostrado ser peligrosos de realizar en pacientes con obesidad mórbida como numerosas complicaciones postoperatorias con peligro para la vida. Además, tales procedimientos operatorios con frecuencia son difíciles de revertir.

Las Acetil-CoA carboxilasas (ACC) son una familia de enzimas encontradas en la mayoría de especies y están asociadas con síntesis y

99

metabolismo de ácidos grasos catalizando la producción de malonil-CoA a partir de acetil-CoA. En mamíferos, se han identificado dos isoformas de la enzima ACC. ACC1, que se expresa en niveles altos en tejidos lipogénicos, tales como grasa y el hígado, controla la primera etapa comprometida en la biosíntesis de ácidos grasos de cadena larga. Si la acetil-CoA no se carboxila para formar malonil-CoA, se metaboliza a través del ciclo de Krebs. ACC2, que es un componente secundario de ACC hepática pero la isoforma predominante en corazón y músculo esquelético y cataliza la producción de malonil-CoA en la superficie citosólica de la mitocondria, regula qué cantidad de ácido graso se utiliza en β -oxidación inhibiendo la carnitina palmitoil transferasa. Por lo tanto, aumentando la utilización de ácidos grasos y evitando aumentos en la síntesis de ácidos grasos *de novo*, la administración crónica de una ACC-I también puede agotar las reservas de TG de tejido hepático y adiposo en sujetos obesos que consumen una dieta alta o baja en grasas, conduciendo a pérdida selectiva de grasa corporal.

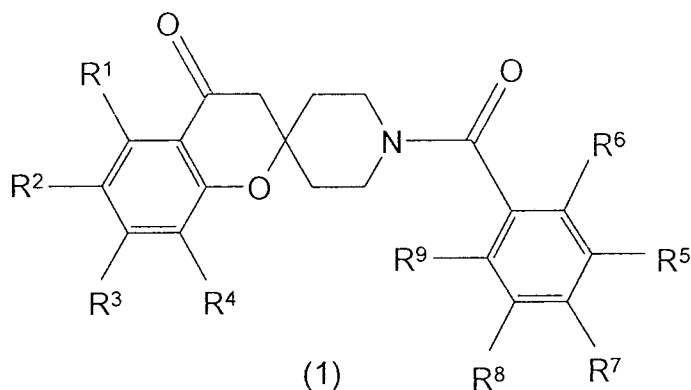
Actualmente, no se están usando inhibidores de ACC1 o ACC2 como medicamentos anti-obesidad.

Por lo tanto, existe la necesidad creciente de medicamentos que contengan inhibidores de ACC1 y ACC2 para tratar respectivamente la obesidad, inhibiendo la síntesis de ácidos grasos y aumentando la oxidación de ácidos grasos.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos que tienen la estructura de Fórmula (1)

100



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

- (a) R^1 es H, OH, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , alquilsulfonil C_{1-3} , $-CO(O)H$, $-C(O)O$ alquilo C_{1-3} o fenilo, en el
- 5 que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{10} ;
- (b) cada R^{10} es independientemente OH, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o haloalcoxi C_{1-3} ;
- (c) cada uno de R^2 y R^3 es independientemente H, OH, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , alquilsulfonil C_{1-3} , $-CO(O)H$, -
- 10 $C(O)O$ alquilo C_{1-3} , $-C(O)NR^{11}R^{12}$ o fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{10} ;
- (d) R^{11} y R^{12} se toman por separado y cada uno es independientemente H o alquilo C_{1-3} , o R^{11} y R^{12} se toman, junto con el nitrógeno al que están unidos, para formar un heterocicloalquilo de 4-7 miembros;
- 15 (e) R^4 es H, halo, ciano, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} ;
- (f) R^6 se toma por separado y es H, OH, halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o haloalcoxi C_{1-3} ;
- (g) R^7 se toma por separado y es H, OH, halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o haloalcoxi C_{1-3} ;
- 20 (h) R^5 se toma por separado y es un heteroarilo de 4-7 miembros

opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-OH, haloalquilo C₁₋₃ o C₁₋₃; o

(i) R⁵ se toma junto con R⁶ o R⁷, y con el fenilo al que R⁵ y R⁶ o R⁷ están unidos, para formar un radical heterocíclico policíclico, con un anillo que tiene
5 nitrógeno, en el que al menos un átomo de nitrógeno está unido a un átomo de carbono de dicho fenilo, donde el anillo que tiene nitrógeno está opcionalmente condensado con ciclohexeno, 5,6-dihidro-piridina o 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona, y donde el anillo que tiene nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos oxo, halo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-OH, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, heteroarilo de 4-7 miembros,
10 heterocicloalquilo de 4-7 miembros o fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R¹⁰, con la condición de que R⁵ no se tome junto con R⁶ para formar un benzotriazolilo o un benzooxadiazolilo y con la condición de que R⁵ no se tome junto con R⁷ para formar un benzooxadiazolilo; y
15

(j) R⁸ y R⁹ son independientemente H, OH, halo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃, con la condición de que dicho compuesto no sea 1'-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilcarbonil)-5-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, 6-cloro-7-metil-1'-[3-(1H-pirazol-4-il)benzoil]espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, 6,7-dimetil-1'-[3-(1H-pirazol-4-il)benzoil]espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona o 6,7-dimetil-1'-[3-(1H-pirazol-4-il)benzoil]espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
20

La presente invención también se refiere a una composición
25 farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (1) o uno de los

compuestos 1'-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilcarbonil)-5-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona; 6-cloro-7-metil-1'-[3-(1H-pirazol-4-il)benzoil]espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona; 6,7-dimetil-1'-[3-(1H-pirazol-4-il)benzoil]espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona; y 6,7-dimetil-1'-[3-(1H-pirazol-4-il)benzoil]espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, y un soporte, vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar una afección de sobrepeso en un mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) o 1'-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilcarbonil)-5-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona; 6-cloro-7-metil-1'-[3-(1H-pirazol-4-il)benzoil]espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona; 6,7-dimetil-1'-[3-(1H-pirazol-4-il)benzoil]espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona; y 6,7-dimetil-1'-[3-(1H-pirazol-4-il)benzoil]espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos, sales y composiciones farmacéuticas de la presente invención se usan para tratar diabetes de tipo 2, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, aterosclerosis, hiperlipidemia, dislipidemia, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad cardiaca coronaria, apoplejía y cáncer. Preferentemente, los compuestos, sales y composiciones farmacéuticas de la presente invención se usan para tratar una afección de sobrepeso o de obesidad en un mamífero.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Las expresiones usadas para describir la presente invención tienen los

siguientes significados en este documento.

Los compuestos e intermedios de la presente invención se nombraron generalmente en este documento de acuerdo con las recomendaciones de la IUPAC (International Union for Pure and Applied Chemistry (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada)) sobre Nomenclatura de Química Orgánica y las reglas del índice CAS.

El contenido de átomos de carbono de los diversos restos que contienen hidrocarburo en este documento puede indicarse por un prefijo que designa el número mínimo y el número máximo de átomos de carbono en el resto, por ejemplo, los prefijos alquilo (C_a-C_b) y alquilo C_{a-b} indican un resto alquilo de los números enteros "a" a "b" de átomos de carbono, inclusive. Por lo tanto, por ejemplo, alquilo (C_1-C_6) y alquilo C_{1-6} se refieren a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, inclusive.

El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno sobre un átomo de carbono, nitrógeno o azufre dentro del radical se ha reemplazado por un átomo o radical diferente. El átomo o molécula que reemplaza al átomo de hidrógeno se representa como un "sustituyente".

El término "radical" se refiere a un grupo de átomos que se comportan como un solo reactivo en una reacción química, por ejemplo, un radical orgánico es un grupo de átomos que confiere propiedades características a un compuesto que lo contiene, o que permanece inalterado durante una serie de reacciones o transformaciones.

El término "alquilo" se refiere a una cadena saturada, lineal o ramificada, de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y *terc*-butilo.

El término "alcoxi" se refiere a cadenas saturadas, monovalentes, lineales o ramificadas, de átomos de carbono unidos a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, *iso*-butoxi, *terc*-butoxi y similares.

5 El término "halo" se refiere a cloro, fluoro o bromo.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más carbonos están sustituidos con grupos halo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero sin limitación, difluorometilo, trifluorometilo y 1,2-difluoroetilo.

10 El término "heterocicloalquilo de 4-7 miembros" se refiere a un radical que tiene un anillo no aromático que contiene de cuatro a siete átomos en el anillo, y que incluyen un nitrógeno, y, opcionalmente, de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos de dicho anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros incluyen,
15 pero sin limitación, azetidina, pirrolidina, piperidina, azepano, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, morfolina, tiomorfolina y piperazina.

El término "heteroarilo de 4-7 miembros" se refiere a un radical que tiene un anillo aromático monocíclico que contiene de cuatro a siete átomos en el anillo y que consiste en carbono y de uno a tres heteroátomos, cada uno
20 seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos de dichos heteroarilos incluyen, pero sin limitación, pirrol, pirazol, piridina, imidazol, oxadiazol, pirimidina, oxazol, isoxazol, triazol, tetrazol, piridazina, pirazina, tiazol y tiadiazol. Un grupo heteroarilo de la presente invención puede estar
25 independientemente entre halo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-OH,

haloalquilo C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃.

El término "radical heterocíclico policíclico" se refiere a un radical heterocíclico de dos o tres anillos que comprende un anillo de benceno que está condensado con un anillo aromático o no aromático de 5-6 miembros que

5 tiene nitrógeno, donde el anillo que tiene nitrógeno contiene un átomo de nitrógeno que está unido a un átomo de carbono sobre el anillo de benceno y contiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S. El anillo que tiene nitrógeno del heterociclo policíclico puede estar opcionalmente condensado con un tercer anillo seleccionado entre el

10 grupo que consiste en ciclohexeno y 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona. Los ejemplos de grupos heterociclo policíclicos incluyen, pero sin limitación, 1H-indazol, 1H-benzoimidazol, quinolina, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, quinoxalina, 1H-indol, 2,3-dihidro-1H-benzoimidazol y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-carbazol, 2,3,4,9-tetrahydro-1H-pirido[3,4-b]indol y benzooxazol. En un

15 heterociclo policíclico de la presente invención, el anillo que tiene nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, halo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-OH, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, fenilo, anillo heterocíclico de 4-7 miembros.

La expresión "sales relacionadas" como se usa en este documento se

20 refiere a sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que el soporte, vehículo, diluyente, excipiente(s) y/o sal es generalmente química y/o físicamente compatible con los otros ingredientes que comprende la

25 formulación, y fisiológicamente compatible con el receptor de la misma.

106

El término "mamífero" se refiere a un animal individual que es un miembro de la clase taxonómica Mammalia. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, seres humanos, perros, gatos, caballos y ganado. En la presente invención, los mamíferos preferidos son seres humanos, perros y gatos. Más preferentemente, el mamífero es un ser humano.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en este documento.

Las expresiones "para tratar", "tratado" o "tratamiento" como se emplean en este documento incluyen prevenir (por ejemplo, profilaxis), mitigar, ralentizar la progresión y curar una enfermedad, tal como la obesidad.

En una realización de los compuestos de Fórmula (1), y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^5 se toma junto con R^7 , el anillo opcionalmente sustituido que tiene nitrógeno contiene opcionalmente un segundo heteroátomo de N, O o S. Dicho anillo que tiene nitrógeno está opcionalmente condensado con ciclohexeno, 5,6-dihidro-piridina o 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona.

Más preferentemente, para los compuestos y sales donde R^5 y R^7 se toman juntos, dicho radical heterocíclico policíclico es 1H-indazolilo, 1H-benzoimidazolilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, quinoxalilo, 1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo, 1H-benzo-[d][1,2,3]triazolilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazolilo, 2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido-[3,4-b]indolilo o benzooxazolilo. El

anillo que tiene nitrógeno de dicho radical heterocíclico policíclico está opcionalmente sustituido.

En esta realización, aún más preferentemente, el radical heterocíclico policíclico es 1H-indazolilo opcionalmente sustituido, 1H-benzoimidazolilo, 1H-indolilo o 2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indolilo. Todavía más preferentemente, para los compuestos y sales donde R^5 y R^7 se toman juntos, R^1 es H, halo, CH_3 u OCH_3 ; R^3 es H, halo, CH_3 u OCH_3 ; y R^4 es H.

En otra realización de los compuestos de Fórmula (1), y de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^5 se toma junto con R^6 , el anillo opcionalmente sustituido que tiene nitrógeno contiene opcionalmente un segundo heteroátomo de N, O o S. Dicho anillo que tiene nitrógeno está opcionalmente condensado con ciclohexeno, 5,6-dihidro-piridina o 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona.

Más preferentemente, para los compuestos y sales donde R^5 y R^6 se toman juntos, dicho radical heterocíclico policíclico es 1H-indazolilo, 1H-benzoimidazolilo, 1H-indolilo o 2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo. El anillo que tiene nitrógeno de dicho radical heterocíclico policíclico está opcionalmente sustituido.

En esta realización, aún más preferentemente, el radical heterocíclico policíclico está opcionalmente sustituido 1H-indazolilo. Todavía más preferentemente, para los compuestos y sales donde R^5 y R^7 se toman juntos, R^1 es H, halo, CH_3 u OCH_3 ; R^3 es H, halo, CH_3 u OCH_3 ; y R^4 es H.

Cuando R^5 se toma por separado, se prefiere que R^5 sea un heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo y pirimidinilo. Más preferentemente, R^5 es un

106

heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en pirazolilo y imidazolilo. Aún más preferentemente, R^1 es H, halo, CH_3 u OCH_3 ; R^3 es H, halo, CH_3 u OCH_3 ; y R^4 es H.

Los compuestos de la presente invención pueden contener centros
5 estereogénicos. Estos compuestos pueden existir como mezclas de enantiómeros o como enantiómeros puros. Cuando un compuesto incluye un centro estereogénico, los compuestos pueden resolverse en los enantiómeros puros por procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo por formación de sales diastereoisoméricas que pueden separarse, por
10 ejemplo, por cristalización; formación de derivados o complejos estereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, por cristalización, cromatografía de gas-líquido o de líquidos; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo esterificación enzimática; o cromatografía de gas-líquido o de líquidos en un
15 medio quiral, por ejemplo en 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 por uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Como
20 alternativa, los estereoisómeros específicos pueden sintetizarse usando un material de partida ópticamente activo, por síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un estereoisómero en el otro por transformación asimétrica.

Ciertos compuestos de Fórmula (1) pueden existir en diferentes formas
25 conformacionales estables que pueden ser separables. La asimetría torsional

104

debida a la rotación restringida alrededor de un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo debido al impedimento estérico o tensión del anillo, puede permitir la separación de diferentes conformeros. Los compuestos de la presente invención incluyen además cada isómero conformacional de compuestos de

5 Fórmula (1) y mezclas de los mismos.

Las sales farmacéuticamente aceptables, como se usan en este documento en relación a compuestos de la presente invención, incluyen sales farmacéuticamente aceptables inorgánicas y orgánicas de dicho compuesto.

Estas sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y purificación

10 finales de un compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto o profármaco del mismo, con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de esta manera. Las sales representativas incluyen, pero sin

limitación, las sales bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pamoato,

15 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. Éstas también pueden incluir cationes basados en

metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio,

20 magnesio y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina incluyendo, pero sin limitación, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, trietilamonio, etilamonio y similares. Para ejemplos adicionales, véase, por ejemplo, Berge, y col., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

25 Los compuestos y sales de la invención pueden existir tanto en formas

100

solvatadas como no solvatadas. El término 'solvato' se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho
5 disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen hidratos y otros solvatos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO (dimetilsulfóxido).

Algunos compuestos de Fórmula (1) y sus sales pueden existir en más
10 de una forma cristalina. Los polimorfos de compuestos representados por la Fórmula (1) forman parte de la presente invención y pueden prepararse por cristalización de un compuesto de Fórmula (1) en diferentes condiciones. Por ejemplo, usando diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para la recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; diversos
15 modos de refrigeración, variando de refrigeración muy rápida a muy lenta durante la cristalización. Los polimorfos también pueden obtenerse por calentamiento o fusión de un compuesto de Fórmula (1) seguido de refrigeración gradual o rápida. La presencia de polimorfos puede determinarse por espectroscopía por resonancia magnética nuclear con sonda sólida (RMN),
20 espectroscopía de infrarrojos (IR), calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X de polvo o algunas otras técnicas.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los descritos por la Fórmula (1), pero en los que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o
25 número másico diferente de la masa atómica o número másico que se

f M

encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre y flúor, tales 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. Los compuestos de la

5 presente invención, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del ámbito de la presente invención. Algunos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son

10 útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritio (es decir, ^3H), y carbono-14 (es decir, ^{14}C), se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H), puede producir ciertas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad

15 metabólica, por ejemplo una mayor semi-vida *in vivo* o menos requerimientos de dosificación, e incluso puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula (1) de la presente invención y sales de los mismos pueden prepararse en general realizando los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los Ejemplos que se

20 muestran a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

Los compuestos de la presente invención pueden aislarse y usarse *per se* o en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con la presente invención, los compuestos con múltiples átomos de nitrógeno básicos

25 pueden formar sales con un número variable de equivalentes ("equiv.") de

12

ácido. Se entenderá por los médicos que todas estas sales están dentro del ámbito de la presente invención.

La presente invención incluye además profármacos de compuestos de Fórmula (1). Un profármaco de un compuesto de Fórmula (1) puede ser uno
5 formado de manera convencional con un grupo funcional del compuesto, tal como con un grupo amino, hidroxilo o carboxilo. El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se transforma *in vivo* para producir un compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede producirse por diversos mecanismos, tales como a
10 través de hidrólisis en sangre. Un análisis del uso de profármacos se proporciona por T. Higuchi y W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

15 Por ejemplo, como muchos de los compuestos de la presente invención incorporan un grupo funcional de amina, puede formarse un profármaco por el reemplazo de un átomo de hidrógeno en el grupo amina por un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, donde cada uno de R y R' es independientemente alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇), bencilo o R-carbonilo
20 es un α -aminoácido natural o α -aminoácido natural- α -aminoácido natural, -C(OH)C(O)OY' donde Y' es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo, -C(OY₀)Y₁ donde Y₀ es alquilo (C₁-C₄) e Y₁ es alquilo (C₁-C₆), carboxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₆)-aminoalquilo, -C(Y₂)Y₃ donde Y₂ es H o metilo e Y₃ es mono-N- o di-N,N-alquilamino (C₁-C₆), morfolino, piperidin-1-ilo o
25 pirrolidin-1-ilo.

(13)

De forma análoga, si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo tal como alcanoiloxi (C₁-C₆)-metilo, 1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoiloxi (C₁-C₆))etilo, alcoxi (C₁-C₆)-carboniloximetilo, N-alcoxi (C₁-C₆)-carbonilaminometilo, succinoílo, alcanóilo (C₁-C₆), α-aminoalcanoílo (C₁-C₄), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente entre los L-aminoácidos que se encuentran en la naturaleza, P(O)(OH)₂, -P(O)(O-alquilo (C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical resultante de la retirada de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Si un compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo tal como alquilo (C₁-C₈), alcanoiloxi (C₂-C₁₂)-metilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquilamino (C₁-C₂)-alquilo (C₂-C₃) (tal como β-dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-dialquil (C₁-C₂)-carbamoil-alquilo (C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C₂-C₃).

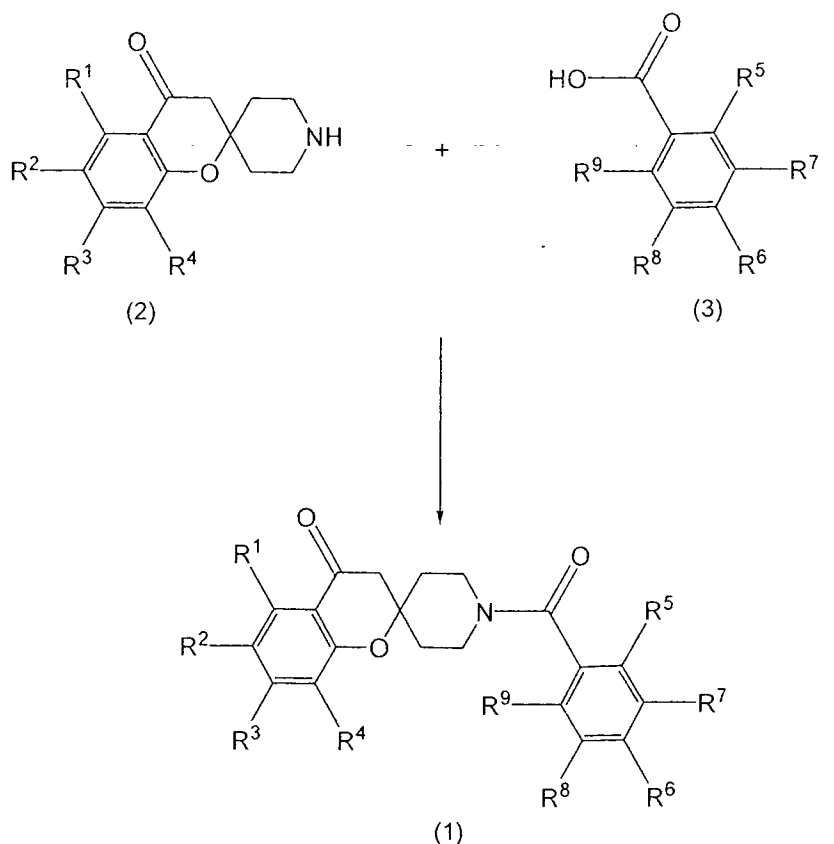
Síntesis

En general, los compuestos de Fórmula (1) de la presente invención pueden prepararse por procedimientos que incluyen procesos conocidos en las técnicas químicas, particularmente en vista de la descripción contenida en el presente documento. Algunos procedimientos para la fabricación de los compuestos de Fórmula (1) de la presente invención se ilustran por los siguientes esquemas de reacción. Otros procedimientos se describen en la sección experimental. Algunos de los compuestos de partida para las reacciones descritas en los esquemas y Ejemplos se preparan como se ilustra en este documento.

Los compuestos de Fórmula (1), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente, pueden prepararse como se muestra a continuación en el Esquema A.

115

Esquema A



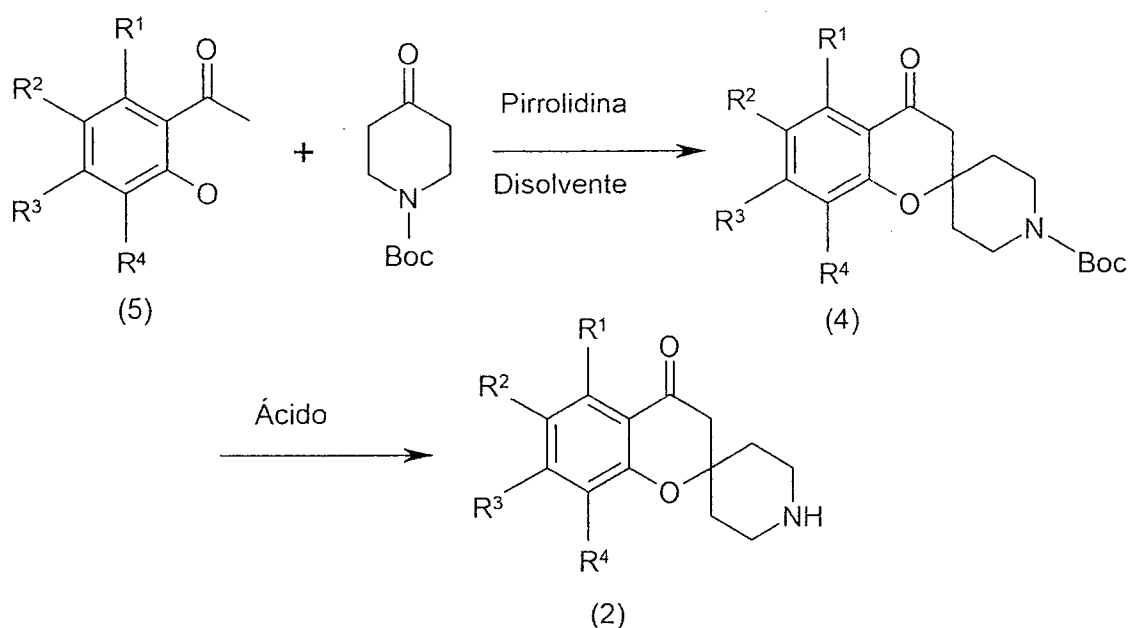
En el Esquema A, un compuesto de Fórmula (1) se forma por acoplamiento de una cetona espirocíclica (2) con un ácido carboxílico (3) mientras permanece en solución. La cetona espirocíclica (2) y el ácido carboxílico (3) pueden acoplarse formando un éster de ácido carboxílico activado, tal como poniendo en contacto el ácido carboxílico (3) con un reactivo de acoplamiento de péptidos, tal como hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), en presencia de un agente de activación, tal como N,N-diisopropiletilamina (DIEA) y después poniendo en contacto el éster de ácido carboxílico activado con la cetona espirocíclica (2) para formar un compuesto de Fórmula (1). Como alternativa, pueden formarse compuestos de Fórmula (1) convirtiendo primero el ácido carboxílico (3) en un

7/16

cloruro de ácido, tal como por reacción con cloruro de tionilo, y después haciendo reaccionar el cloruro de ácido con la cetona espirocíclica (2) para formar un compuesto de Fórmula (1).

La síntesis de compuestos de Fórmula (2), y sus materiales de partida, pueden prepararse como se describe en los Esquemas B a E.

Esquema B

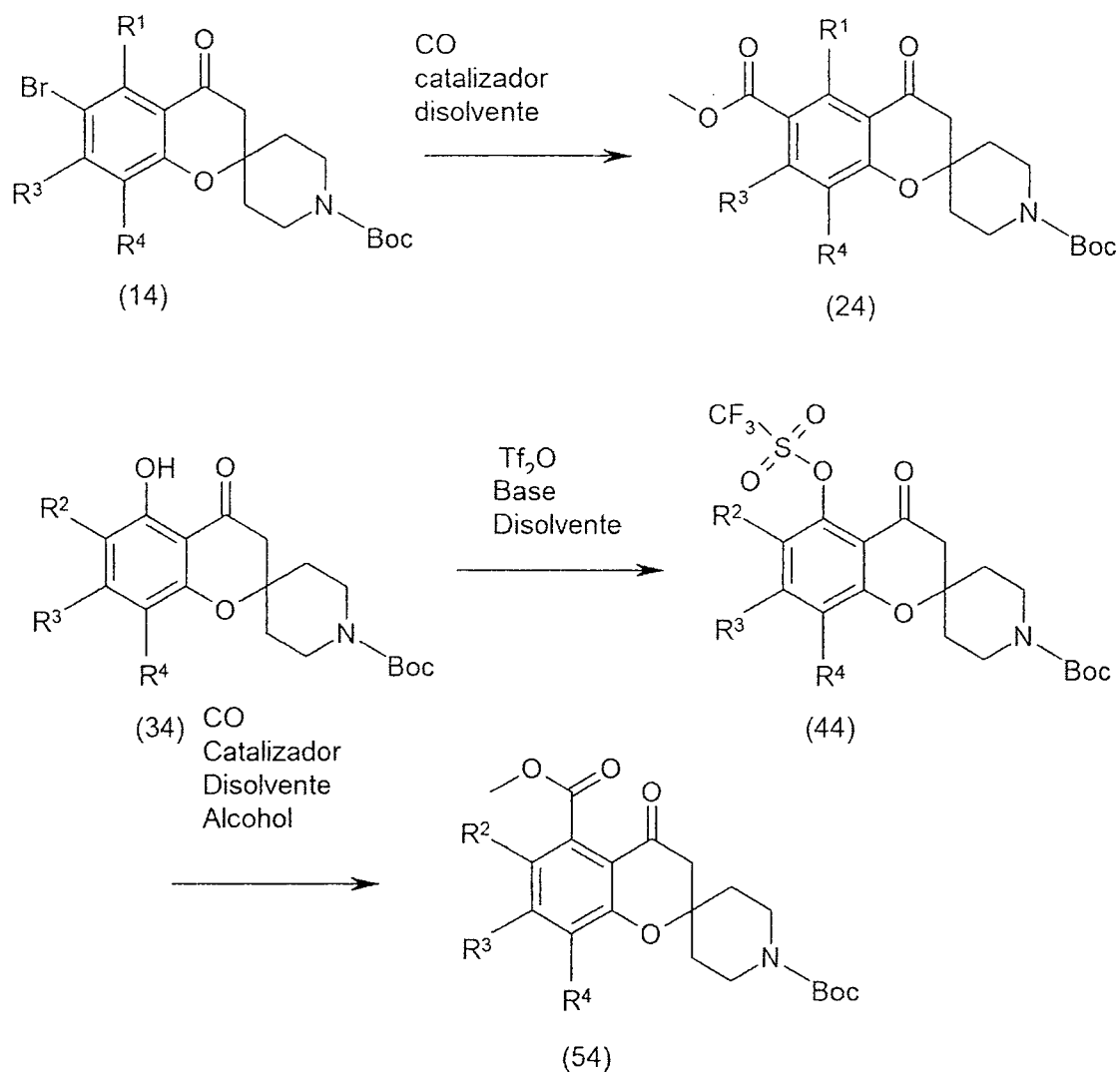


Para preparar la espirocetona (2), una solución de una 1-(2-hidroxifenil)etanona sustituida o sin sustituir (5), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y pirrolidina (proporción molar 1:1:1) en un disolvente, tal como metanol, se agita durante 24 horas a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo, y se evapora para producir una N-Boc-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (4). Después, se añade un ácido, tal como HCl o ácido trifluoroacético, a una solución de la N-Boc-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (4) en un disolvente, tal como diclorometano, isopropanol o dioxano, con agitación posterior, para desproteger

17

la amina retirando el grupo Boc (*t*-butiloxicarbonilo) para formar un cetona espirocíclica (2).

Esquema C



Como alternativa, una N-Boc-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona puede derivatizarse como se describe en el Esquema C. Por ejemplo, el tratamiento de una N-Boc-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona en la que uno de R¹, R², R³ o R⁴ es un grupo bromo (14), con monóxido de carbono en

118

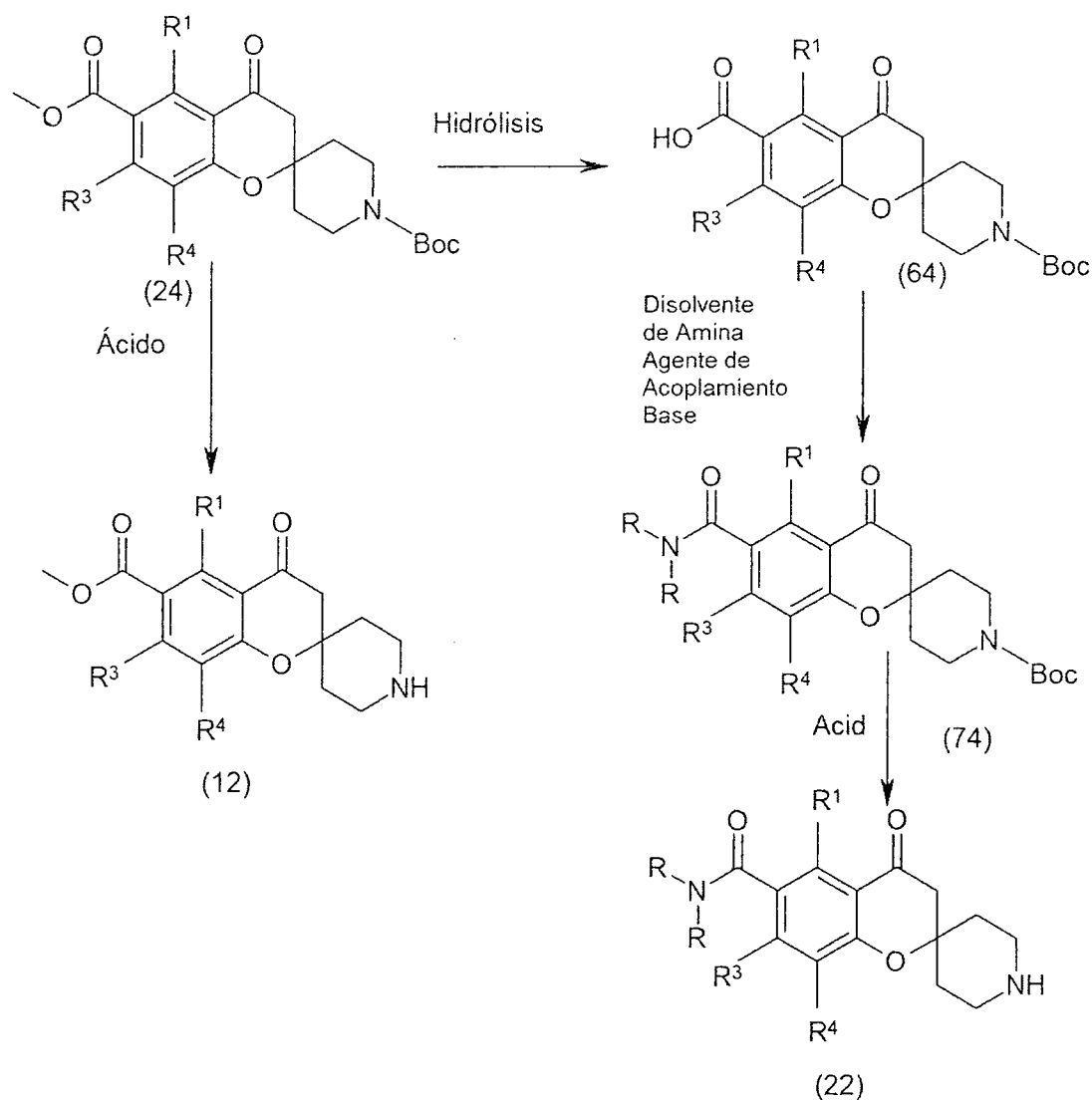
presencia de un catalizador adecuado, tal como diclorobis(trifenilfosfina)paladio II, una base tal como trietilamina y en presencia de un disolvente alcohólico, tal como metanol, proporciona los derivados de éster metílico de N-Boc-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (24). Una preparación alternativa

5 implica someter una solución de un compuesto derivado de hidroxil-N-Boc-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (34) en un disolvente inerte, tal como cloruro de metileno, a anhídrido triflico en presencia de una base adecuada tal como piridina, proporcionando el derivado de triflato de N-Boc-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona deseado (44). El tratamiento de una solución del

10 triflato en un disolvente tal como dimetilformamida con una mezcla de catalizadores adecuada, tal como acetato de paladio y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina en presencia de un alcohol, tal como metanol, con monóxido de carbono, produce el éster metílico deseado (54).

119

Esquema D

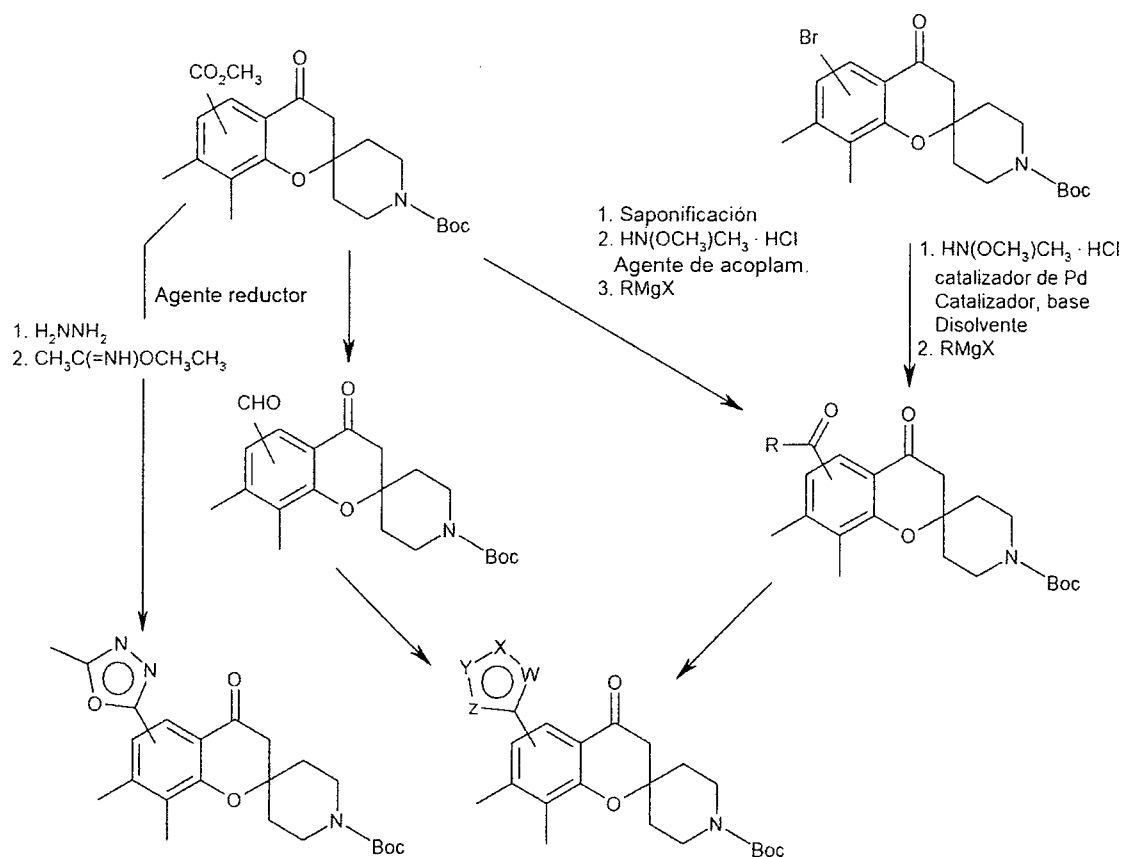


Los ésteres espirocíclicos preparados por los procedimientos descritos en los Esquemas B y C pueden derivatizarse adicionalmente para producir amidas, ésteres y ácidos como se muestra en el Esquema D. La retirada mediada con ácido del grupo protector de N-Boc del éster metílico produce el espirociclo derivatizado de éster (12). Como alternativa, la saponificación del espirociclo protegido con N-Boc proporciona el intermedio de ácido carboxílico (64). Las aminas pueden acoplarse con el ácido carboxílico utilizando

120

procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica para proporcionar derivados de amida (74) que, cuando se tratan con ácido, producen las aminas espirocíclicas deseadas (22).

Esquema E



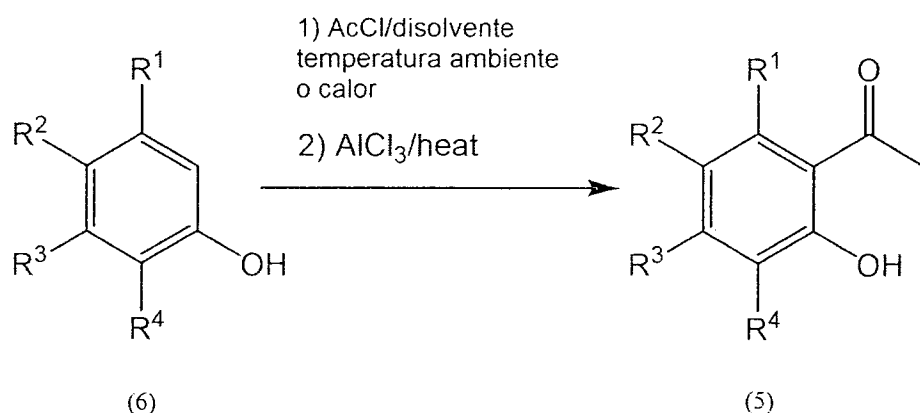
Los ésteres espirocíclicos preparados por los procedimientos descritos en los Esquemas B y C pueden derivatizarse adicionalmente en el aldehído correspondiente utilizando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica como se muestra en el Esquema E. El aldehído puede convertirse en

10 diversos heterociclos de cinco miembros por procedimientos descritos en Tanaka, A.; y col., J. Med. Chem. 1998, 41, 2390 – 2410. Como alternativa, un bromuro de arilo puede convertirse directamente en una amida de Weinreb

124

utilizando un protocolo conocido (Buchwald, S. L., y col., Org. Lett. 2006, preimpresión en línea). La amida de Weinreb resultante puede convertirse en la cetona deseada usando procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica. Las cetonas resultantes pueden transformarse en diversos heterociclos de cinco miembros por procedimientos descritos en Tanaka, A.; y col., J. Med. Chem. 1998, 41, 2390 – 2410.

Esquema F



Para preparar la orto-hidroxiacetofenona (5), se añade un reactivo de acetilación, tal como cloruro de acetilo o anhídrido acético, al fenol (6), y la mezcla de reacción se agita a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El exceso de reactivo de acetilación se retira al vacío y después el fenol O-acetilado se trata con AlCl₃ y se calienta a una temperatura elevada, tal como 180°C. Después, la mezcla de reacción se enfría, se inactiva con un ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico diluido, y se filtra para producir la orto-hidroxiacetofenona deseada.

Una composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, y un soporte, vehículo, diluyente

122

o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida de una composición farmacéutica de la presente invención en la que R^5 y R^7 se toman juntos, dicho radical heterocíclico policíclico es 1H-indazolilo, 1H-benzoimidazolilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, quinoxalilo, 1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo, 1H-benzo-[d][1,2,3]triazolilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazolilo, 2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido-[3,4-b]indolilo o benzooxazolilo. El anillo que tiene nitrógeno de dicho radical heterocíclico policíclico está opcionalmente sustituido.

En otra realización preferida de una composición farmacéutica de la presente invención en la que R^5 y R^6 se toman juntos, dicho radical heterocíclico policíclico es 1H-indazolilo, 1H-benzoimidazolilo, 1H-indolilo o 2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo condensado con ciclohexeno, 5,6-dihidro-piridina o 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona. El anillo que tiene nitrógeno de dicho radical heterocíclico policíclico está opcionalmente sustituido.

En otra realización preferida de una composición farmacéutica de la presente invención, R^5 se toma por separado y es pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo o pirimidinilo opcionalmente sustituidos.

Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos de la presente invención y los soportes, vehículo o diluyentes farmacéuticamente aceptables se administran fácilmente después en una diversidad de formas de dosificación tales como comprimidos, polvos, pastillas, jarabes, soluciones inyectables y similares. Estas composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como saporíferos, aglutinantes, excipientes y similares.

Por lo tanto, con fines de administración oral, pueden emplearse

173

comprimidos que contienen diversos excipientes tales como citrato sódico, carbonato cálcico y/o fosfato cálcico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y/o ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y/o goma arábica. Además, para fines de formación de comprimidos, normalmente son
5 útiles agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas. Los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles
10 de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral, el agente farmacéutico activo de los mismos puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saporíferos, materia colorante o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y/o combinaciones
15 de los mismos.

Para la administración parenteral, pueden emplearse soluciones de los compuestos o composiciones de la presente invención en aceite de sésamo o de cacahuete, propilenglicol acuoso, o en soluciones acuosas estériles. Dichas soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente si es necesario y el
20 diluyente líquido hacerse primero isotónico con suficiente cantidad de solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. En este sentido, los medios acuosos estériles empleados están fácilmente disponibles por técnicas convencionales conocidas por los
25 especialistas en la técnica.

124

Para la administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos o composiciones de la invención se liberan convencionalmente en forma de una solución o suspensión desde un recipiente de pulverización de tipo bomba que se presiona o bombea por un paciente o en forma de una presentación de pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para dosificar una cantidad medida. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión de un compuesto de la presente invención. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para usar en un inhalador o insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo de un compuesto o compuestos de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Los procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo son conocidos, o serán evidentes en vista de esta descripción, para los especialistas en esta técnica. Para ejemplos de procedimientos de preparación de composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19ª Edición (1995).

La presente invención también se refiere a procedimientos terapéuticos para tratar o prevenir el sobrepeso o afecciones de obesidad en un mamífero, incluyendo un ser humano, donde un compuesto de Fórmula (1) de la presente invención, o una sal del mismo, se administra como parte de un régimen de



dosificación apropiado diseñada para obtener los beneficios de la terapia. El régimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos entre dosis del compuesto dependerán del compuesto de Fórmula (1) de la presente invención que se use, del tipo de composiciones farmacéuticas que se usen, de las características del sujeto que se trate y de la gravedad de las afecciones.

En general, una dosificación eficaz para los compuestos, y sales, de la presente invención está en el intervalo de 0,001 miligramos (mg)/kg/día a 100 mg/kg/día, preferentemente de 0,01 mg/kg/día a 10 mg/kg/día de compuesto activo en una sola dosis o en dosis divididas. Sin embargo, se producirá necesariamente alguna variación en la dosificación, dependiendo de la afección del sujeto que se trate. El individuo responsable de la dosificación determinará, en cualquier caso, la dosis apropiada para el sujeto individual. Los médicos apreciarán que "kg" se refiere al peso del paciente medido en kilogramos. Las dosis previstas actualmente para el uso humano varían entre 10-300 mg/kg. Los compuestos con mayor potencia y/o farmacodinámicas mejoradas tendrían menos requerimientos de dosificación, típicamente 0,1–10 mg/kg.

Los compuestos o composiciones de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis (por ejemplo, una vez al día) o en múltiples dosis o por infusión constante. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse solos o junto con, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una sola dosis o en múltiples dosis. Los soportes, vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes o cargas sólidas e inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos.

Los compuestos o composiciones de la presente invención pueden administrarse a un sujeto que necesita tratamiento mediante una diversidad de vías de administración, incluyendo oral y parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramedular). Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía intranasal, en forma de un supositorio, o usando una formulación "flash", es decir, dejando que la medicación se disuelva en la boca sin necesidad de usar agua.

EJEMPLOS

10 Los Ejemplos que se muestra a continuación en el presente documento sólo tienen propósitos ilustrativos. Las composiciones, procedimientos y diversos parámetros reflejados en el presente documento sólo pretenden ejemplificar diversos aspectos y realizaciones de la invención, y no pretenden limitar el ambito de la invención reivindicada de algún modo.

15 A menos que se indique en contra, todos los reactivos se obtuvieron en el mercado.

La cromatografía ultrarrápida se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito por Still y col., J. Org. Chem., 1978, 43, 2923.

20 Todas las purificaciones Biotage®, analizadas en este documento, se realizaron usando una columna Biotage® 40M o 40S que contenía sílice KP-SIL (40-63 μ M, 60 Angstroms) (Bioatge AB; Uppsala, Suecia).

Todas las purificaciones Combiflash®, analizadas en el presente documento, se realizaron usando un sistema CombiFlash® Companion (Teledyne Isco; Lincoln, Nebraska) utilizando columnas de sílice RediSep®
25 cargadas.

127

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.

5 Los desplazamientos químicos de RMN de protones se dan en partes por millón campo abajo de tetrametilsilano y se registraron en un espectrómetro Varian Unity 400 MHz (megaHertzios) (Varian Inc.; Palo Alto, CA). Los desplazamientos químicos de RMN se dan en partes por millón campo debajo de tetrametilsilano (para protones) o de fluorotriclorometano (para flúor).

10 Las siguientes preparaciones se usaron en la síntesis de compuestos de la presente invención que se ejemplifican adicionalmente en los siguientes ejemplos.

Cetonas Espirocíclicas

15 Las cetonas espirocíclicas, que se usan para preparar los compuestos ejemplificados de la presente invención, se prepararon usando el procedimiento de una de las siguientes Preparaciones 1-25 de Cetonas Espirocíclicas.

Preparación 1 de Cetonas Espirocíclicas

7-Metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

20 A una solución de 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)etanona (Acros Organics USA, Morris Plains, NJ) (83 miligramos ("mg"), 0,5 milimoles ("mmol") en metanol (1 mililitro ("ml")) se le añadieron 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (111 mg, 0,56 mmol) y pirrolidina (42,5 microlitros ("μl"), 0,51 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a
25 temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía Biotage

178

(acetona al 8%/heptano) para producir N-Boc-7-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona en forma de un sólido de color amarillo (89 mg, al 51%), 248 (M-Boc, ES+).

A una solución de N-Boc-7-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (58 mg, 0,17 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró para producir clorhidrato de 7-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona que se usó sin purificación adicional (45 mg, al 95%), 248 (EN+).

10

Preparación 2 de Cetonas Espirocíclicas

6-Metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

A una solución de 1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)etanona (831 mg, 5,0 mmol) en tolueno (5 ml) se le añadieron 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,20 gramos ("g"), 6,0 mmol) y pirrolidina (356 mg, 5,0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía Biotage (acetona al 8%/heptano) para producir N-Boc-6-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona en forma de un sólido de color amarillo (1,27 g, al 70%).

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,27 (d, $J = 3$, 1H), 7,10 (dd, $J = 9$, 3, 1H), 6,91 (d, $J = 9$, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,18 (t, $J = 12$, 2 H), 2,68 (s a, 2H), 2,01 (d, $J = 13$, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

A una solución de N-Boc-6-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (42 mg, 0,12 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se concentró para producir 6-cloro-7-metilespiro[cromeno-2,4'-

129

piperidin]-4(3H)-ona que se usó sin purificación adicional (34 mg, al 100%).

Preparación 3 de Cetonas Espirocíclicas

6-Cloro-7-metilespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

A una solución de 1-(5-cloro-2-hidroxi-4-metilfenil)etanona (371 mg, 2,0 mmol) en benceno (2 ml) se le añadió 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía Biotage (acetona al 10%/heptano) para producir N-Boc-6-cloro-7-metilespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona en forma de un sólido de color amarillo (670 mg, al 91%). N-Boc-6-Cloro-7-metilespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, al 91%, ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

A una solución de N-Boc-6-cloro-7-metilespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (60 mg, 0,16 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró para producir clorhidrato de 6-cloro-7-metilespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona que se usó sin purificación adicional (50 mg, al 100%), 266 (EN+).

Preparación 4 de Cetonas Espirocíclicas

5,6,7-Trimetoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

A una solución de 1-(6-hidroxi-2,3,4-trimetoxifenil)etanona (452 mg, 2,0 mmol) en benceno (2 ml) se le añadieron 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (438 mg, 2,2 mmol) y pirrolidina (0,2 ml, 2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía Biotage (acetona al 15%/heptano)

130

para producir N-Boc-5,6,7-trimetoxiespiro[chromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona en forma de un sólido de color amarillo-pardo (203 mg, al 33%), 308 (EN+).

A una solución de N-Boc-5,6,7-trimetoxiespiro[chromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (60 mg, 0,15 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró para producir clorhidrato de 5,6,7-trimetoxiespiro[chromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona que se usó sin purificación adicional (53 mg, al 100%), 308 (EN+).

Preparación 5 de Cetonas Espirocíclicas

10 6-Cloro-5-metoxiespiro[chromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

A una solución de 2-hidroxi-6-metoxiacetofenona (500 mg, 3,0 mmol) en éter dietílico (4,5 ml) a 0°C se le añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (0,27 ml, 3,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La solución de éter dietílico se lavó dos veces con agua y la fase orgánica se separó y se concentró. El material se purificó por cromatografía Biotage (columna 40S, acetona al 6%/heptano) para proporcionar 1-(3-cloro-6-hidroxi-2-metoxifenil)etanona en forma de un líquido de color amarillo (563 mg, al 93%). ES- m/z 199 (M-, al 100%), ^1H RMN (CDCl_3) δ 12,68 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 9,2$, 1H), 6,72 (d, $J = 9,2$, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,74 (s, 3H).

A una solución de 1-(3-cloro-6-hidroxi-2-metoxifenil)etanona (563 mg, 2,8 mmol) en metanol (3 ml) se le añadieron 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (623 mg, 3,13 mmol) y pirrolidina (0,24 ml, 2,9 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se purificó por cromatografía Biotage (acetona al 7-

131

10%/heptano) para producir N-Boc-6-cloro-5-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona en forma de un sólido de color rojo (670 mg, al 63%), ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,45 (d, $J = 9$, 1H), 6,74 (d, $J = 9$, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,18 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,43 (t, $J = 5$, 1H), 1,97 (d a, $J = 13$, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,44 (s, 9H).

A una solución de N-Boc-6-cloro-5-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (64 mg, 0,17 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró para producir 6-cloro-5-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona que se usó sin purificación adicional (56 mg, al 100%), 282 (EN+).

Preparación 6 de Cetonas Espirocíclicas

Clorhidrato de 4-oxo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxilato de metilo

(Etapa 1) A una solución de 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)etanona (2,0 g, 9,3 mmol) en metanol (20 ml) se le añadieron pirrolidina (0,8 ml, 9,6 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,91 g, 9,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía Biotage (columna 40M, gradiente de acetato de etilo al 8%-20%/heptano) para proporcionar 6-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo (3,09 g, al 84%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,96 (d, $J = 2,5$, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,7$, 2,5, 1H), 6,89 (d, $J = 8,7$, 1H), 2,70 (s, 2H), 1,44 (s, 9H).

(Etapa 2) A una solución de 6-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-

132

espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (0,8 g, 2 mmol) en metanol (60 ml) se le añadieron trietilamina (0,32 ml) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio II (144 mg, 0,21 mmol). La mezcla se calentó a 80°C en una atmósfera de 344,54 kPa (50 psi) de monóxido de carbono durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomeas y se purificó por cromatografía Biotage (columna 40 S, EtOAc al 15%/heptano) para producir 4-oxo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxilato de N-Boc-metilo en forma de un sólido de color amarillo (677 mg, al 90%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,55 (d, *J* = 2,1, 1H), 8,16 (dd, *J* = 8,8, 2,1, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,7, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,76 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

(Etapa 3) A una solución de 4-oxo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxilato de N-Boc-metilo (225 mg, 0,60 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (195 mg, al 100%). EM (IQPA) *m/z* 276 (M+H)⁺, Tiempo de Retención ("TR") de HPLC 1,0 minutos.

Preparación 7 de Cetonas Espirocíclicas

Ácido 1'-(*tert*-butoxicarbonil)-4-oxo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxílico

A una solución de 4-oxo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxilato de N-Boc-metilo, de la Preparación 6 de Espirocetonas (375 mg, 1,0 mmol) en metanol/agua (proporción 1:1, 5 ml) se le añadió hidróxido de litio (49 mg). La mezcla se calentó a 50°C durante 2 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con agua y se acidificó con KHSO₄ a pH 3. El precipitado que se formó se extrajo con EtOAc,

B3

se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (260 mg, al 72%). EM (IQPA) m/z 360 (M-H)⁻, TR de HPLC 2,4 minutos. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,63 (2,0, 1H), 8,20 (dd, J = 8,7, 2,5, 1H), 6,69 (d, J = 8,8, 1H), 2,76 (s, 2H), 1,45 (s, 9H).

5

Preparación 8 de Cetonas Espirocíclicas

6-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

(Etapla 1) A una solución de 4-oxo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxilato de 1'-(*terc*-butoxicarbonilo) (54 mg, 0,15 mmol) en 10 CH_2Cl_2 (1 ml) se le añadieron pirrolidina (17 mg, 20 μl , 0,24 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) (60 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (50 μl , 0,36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se concentró, el material en bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y el 15 extracto orgánico se concentró para producir el compuesto del título en forma de una goma pegajosa que se usó tal cual sin purificación adicional (79 mg). EM (IQPA) m/z 415 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,3 minutos.

(Etapla 2) A una solución de 4-oxo-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1-carboxilato de *terc*-butilo (62 mg, 0,15 20 mmol) en metanol (0,5 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió trietilamina (80 μl) para neutralizar el ácido y la mezcla se concentró para proporcionar el producto en bruto que se usó sin purificación adicional. EM (IQPA) m/z 315 (M+H)⁺, TR de HPLC 0,3 minutos.

25

134

Preparación 9 de Cetonas Espirocíclicas

4-oxo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]-6-carboxilato de N-isopropilo

Siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 8 de Cetonas Espirocíclicas, sustituyendo la isopropilamina, se produjo 6-
5 [(isopropilamino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo en forma de una goma que se usó sin purificación adicional (89 mg). EM (IQPA) m/z 403 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,5 minutos.

El compuesto del título se preparó a partir de 6-
10 [(isopropilamino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo como se ha descrito en la Preparación 8 de Cetonas Espirocíclicas (etapa 2). EM (IQPA) m/z 303 (M+H)⁺, TR de HPLC 0,6 minutos.

Preparación 10 de Cetonas Espirocíclicas

15 Clorhidrato de 4-oxo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]-6-carboxilato de N,N-dimetilo

Siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 8 de Cetonas Espirocíclicas, sustituyendo la dimetilamina, se produjo 6-
20 [(dimetilamino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional (58 mg). EM (IQPA) m/z 389 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,2 minutos.

El compuesto del título se preparó a partir de 6-[(dimetilamino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-
25 butilo como se ha descrito en la Preparación 8 de Cetonas Espirocíclicas

135

(etapa 2), con la excepción de que no se añadió trietilamina. EM (IQPA) m/z 289 (M+H)⁺, TR de HPLC 0,2 minutos.

Preparación 11 de Cetonas Espirocíclicas

5 6-(Morfolin-4-ilcarbonil)espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 8 de Cetonas Espirocíclicas, sustituyendo la morfolina, se produjo 6-(morfolin-4-ilcarbonil)-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional (56
10 mg). EM (IQPA) m/z 431 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,3 minutos.

El compuesto del título se preparó a partir de 6-(morfolin-4-ilcarbonil)-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo como se ha descrito en la Preparación 8 de Cetonas Espirocíclicas (etapa 2), con la excepción de que no se añadió trietilamina. EM (IQPA) m/z 331 (M+H)⁺,
15 TR de HPLC 0,3 minutos.

Preparación 12 de Cetonas Espirocíclicas

N-Metil-4-oxo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]-6-carboxilamida

Siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 8 de Cetonas
20 Espirocíclicas, sustituyendo la metilamina, se produjo 6-[(metilamino)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color amarillo que se usó sin purificación adicional (52 mg). EM (IQPA) m/z 375 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,8 minutos.

El compuesto del título se preparó a partir de 6-[(metilamino)carbonil]-4-
25 oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo

como se ha descrito en la Preparación 8 de Cetonas Espirocíclicas (etapa 2).
EM (IQPA) m/z 275 (M+H)⁺, TR de HPLC 0,3 minutos.

Preparación 13 de Cetonas Espirocíclicas

5 4-Oxo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]-6-carboxilamida

Se cargó un vial con 4-oxo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxilato de N-Boc-metilo (56 mg, 0,15 mmol), preparado como se ha descrito en la Preparación 6 de Cetonas Espirocíclicas (etapa 2), e hidróxido de amonio (1 ml). La mezcla se calentó a 65°C durante una noche. La mezcla de
10 reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para producir 6-(aminocarbonil)-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (56 mg, al 100%). EM (IQPA) m/z 361 (M+H)⁺.

El compuesto del título se preparó a partir de 6-(aminocarbonil)-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo
15 como se ha descrito en la Preparación 8 de Cetonas Espirocíclicas. EM (IQPA) m/z 261 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,1 minutos.

Preparación 14 de Cetonas Espirocíclicas

20 Clorhidrato de 6-isopropoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Una solución de 1-(2,5-dihidroxifenil)etanona (3,82 g, 25,1 mmol), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 25,1 mmol) y pirrolidina (2,1 ml, 25,1 mmol) en metanol (100 ml). La mezcla se calentó a 60°C durante 2 días antes de la concentración y la purificación por cromatografía Biotage para proporcionar 6-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-
25 carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo (7,80 g, al

137

93%).

Una mezcla de 6-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,00 mmol), acetona (5,0 ml), yoduro de isopropilo (3,06 g, 1,80 ml, 18 mmol) y K₂CO₃ (1,24 g, 9,0 mmol) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 70°C durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración al vacío y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía Biotage para proporcionar 6-isopropoxi-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (890 mg, al 79%).

Una mezcla de 6-isopropoxi-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (890 mg, 2,37 mmol), metanol (5,0 ml) y HCl conc. se agitó a temperatura ambiente durante una noche para proporcionar clorhidrato de 6-isopropoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (750 mg, al 100%).

Preparación 15 de Cetonas Espirocíclicas

Clorhidrato de 6-etoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Una mezcla de 6-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 3,00 mmol), preparada como se ha descrito en la Preparación 14 de Cetonas Espirocíclicas, acetona (5,0 ml), yodoetano (2,81 g, 1,45 ml, 18 mmol) y K₂CO₃ (1,24 g, 9,0 mmol) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 70°C durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración al vacío y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía Biotage para proporcionar 6-etoxi-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, al 92%).

138

Una mezcla de 6-etoxi-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 2,77 mmol), metanol (5,0 ml) y HCl conc. se agitó a temperatura ambiente durante una noche para proporcionar clorhidrato de 6-etoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona
5 (830 mg, al 100%).

Preparación 16 de Cetonas Espirocíclicas

Clorhidrato de 5-cloro-7-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

A 3-cloro-5-metoxifenol (4,00 g, 25,2 mmol) se le añadió cloruro de acetilo (9,0 ml, 5,0 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante una noche. El
10 cloruro de acetilo se retiró a presión reducida, se añadió AlCl₃ (1,96 g, 14,7 mmol) y la mezcla se calentó a 180°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A ésta se le añadió lentamente HCl al 38%/agua (30 ml/100 ml) y se agitó vigorosamente durante 4 h. La mezcla se
15 filtró para obtener una mezcla de 1-(2-cloro-6-hidroxi-4-metoxifenil)etanona y 1-(4-cloro-2-hidroxi-6-metoxifenil)etanona (5,38 g).

A una mezcla de 1-(2-cloro-6-hidroxi-4-metoxifenil)etanona y 1-(4-cloro-2-hidroxi-6-metoxifenil)etanona (5,38 g, 26,8 mmol), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,34 g, 26,8 mmol), metanol (100 ml), pirrolidina (1,9
20 g, 2,2 ml, 27 mmol). La mezcla se calentó a 60°C durante una noche. Los disolventes se retiraron a presión reducida y se purificaron por CombiFlash® [Cromatografía sobre Sílice] para obtener 7-cloro-5-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (2,32 g) y 5-cloro-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-
25 carboxilato de *tert*-butilo (1,40 g).

Una mezcla de 5-cloro-7-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,31 mmol) en metanol (5,0 ml) y HCl conc. (6,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para obtener el producto del título
5 (425 mg, al 100%).

Preparación 17 de Cetonas Espirocíclicas

7-Cloro-5-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Una solución de 7-cloro-5-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-
10 2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (preparado como se ha descrito en la Preparación 16 de Cetonas Espirocíclicas) (500 mg, 1,31 mmol) en metanol (5,0 ml) que contenía HCl concentrado (6,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título (420 mg, al 100%).

15

Preparación 18 de Cetonas Espirocíclicas

Clorhidrato de 7-metoxi-5-metilespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

A una solución de 1-(2-hidroxi-4-metoxi-6-metilfenil)etanona (0,81 g, 4,5 mmol) en metanol (15 ml) se le añadieron pirrolidina (0,38 ml, 4,5 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (896 mg, 4,5 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó por CombiFlash® [Cromatografía sobre Sílice] para obtener 7-metoxi-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (960 mg, al 59%).
20

25 A una mezcla de 7-metoxi-5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-

140

2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (960 mg, 2,66 mmol) en metanol (5,0 ml) se le añadió HCl 2 M (13,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró para obtener el producto del título (780 mg, al 99%).

5

Preparación 19 de Cetonas Espirocíclicas

Espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Una solución de 1-(2-hidroxifenil)etanona (100 g, 0,74 mol), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (146 g, 0,74 mol) y pirrolidina (61 ml, 0,74 mol) en metanol (600 ml) se agitó durante 24 horas y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (100:0 → 90:10 de hexano/acetato de etilo) sobre gel de sílice para producir N-Boc-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona con un rendimiento del 97% (225 g), 218 (M-Boc; ES+).

Se añadió ácido trifluoroacético puro (80 ml) a una solución de [N-Boc-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona o 4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo] (40 g, 0,126 mol) en diclorometano (250 ml). Después, la solución se agitó durante una noche y después se evaporó. Al residuo se le añadió agua (aproximadamente 300 ml) y la solución obtenida se hizo alcalina con NaOH 10 N a un pH de aproximadamente 14. Después, el producto se extrajo con cloroformo. El extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona con un rendimiento del 93,7% (25,6 g), 218 (EN+).

Preparación 20 de Cetonas Espirocíclicas

25 Hidrato del Clorhidrato de 7-fluoro-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

11

Se agitó una solución de 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (200 g, 1,3 mol), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (258 g, 1,3 mol) y pirrolidina (108 ml, 1,3 mol) en metanol (800 ml) durante 24 horas y después se evaporó. Después, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua, HCl 0,5 N, solución de NaHCO₃ y NaCl acuoso saturado y se pasó a través de una
5 capa fina de SiO₂ y Na₂SO₄. El filtrado se evaporó y el residuo se lavó con una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1) y se sometió a cromatografía (90:10 → 80:20 de hexano/acetato de etilo) para producir N-Boc-7-fluoro-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona con un rendimiento del 33% (144 g), 236 (M-Boc; ES+).

Se añadió HCl (90 ml) a una solución de N-Boc-7-fluoro-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona] (44,2 g, 0,132 mol) en isopropanol (150 ml) y la mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de esto, la mezcla se evaporó y el residuo se co-evaporó dos veces con isopropanol, se
15 lavó con éter y se secó para dar el hidrato del clorhidrato de 7-fluoro-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona con un rendimiento del 99% (35,8 g), 236 (API+).

Preparación 21 de Cetonas Espirocíclicas

20 6-Metilespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Una solución de 1-(2-hidroxi-5-metilfenil)etanona (100 g, 0,67 mol), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (133 g, 0,67 mol) y pirrolidina (55,8 ml, 0,67 mol) en metanol (600 ml) se agitó durante 24 horas y se filtró. Los cristales separados se lavaron con una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1),
25 después se calentaron a reflujo con hexano (150 ml) y se separaron de nuevo

MP

por filtración. Los cristales se secaron finalmente para dar 6-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo con un rendimiento del 89% (195,5 g). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 7,48 (s, 1H), 7,36 (dd, $J = 3, 8$, 1H), 6,94 (d, $J = 8$, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Se añadió ácido trifluoroacético puro (80 ml) a una solución de 6-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (40 g, 0,12 mol) en diclorometano (300 ml). La solución obtenida se agitó durante una noche y después se evaporó. Después, al residuo se le añadieron agua (200 ml) y cloroformo (200 ml) y la solución obtenida se hizo alcalina con NaOH 19 N a un pH de aproximadamente 12. Después, el producto se extrajo con cloroformo. El extracto se pasó a través de una capa de SiO_2 y Na_2SO_4 y se evaporó para dar 6-metilespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona con un rendimiento del 96% (26,7 g), 232 (EN+).

15

Preparación 22 de Cetonas Espirocíclicas

6,7-Dimetilespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Se agitaron 1-(2-hidroxi-4,5-dimetilfenil)etanona (150 g, 0,914 mol) y pirrolidina (76,3 ml, 0,914 mol) en metanol (1 l) durante 15 minutos. Después, se añadió 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (182,2 g, 0,914 mol) y la mezcla se agitó durante 24 horas. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con hexano y se secó para dar 245 g de 6,7-dimetil-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo puro. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se cristalizó en una pequeña cantidad de hexano para dar otra porción de producto (21 g). El

25

143

rendimiento total fue del 77,1% (266 g). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,58 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,84 (d a, $J = 13$, 2H), 3,18 (m, 2 H), 2,64 (s, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,99 (d a, $J = 12$, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 344 (API-).

Se añadió ácido trifluoroacético puro (80 ml) con refrigeración con agua fría a 6,7-dimetil-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (50 g, 0,145 mol) en diclorometano (300 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después los volátiles se evaporaron. El residuo se disolvió en agua y la capa acuosa se lavó dos veces con éter y después se hizo alcalina con NaOH a un pH de aproximadamente 14. El producto se extrajo con CHCl_3 , se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir el producto (27,9 g; al 78,6%). ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,49 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,34 (s a, 6 H), 3,95 (d a, $J = 12$, 1H), 3,82 (t, $J = 12$, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,24 (s, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,59 (d, $J = 15$, 1H), 2,34 (t, $J = 11$, 1H). LC/MS API+ 246 (MH+).

15

Preparación 23 de Cetonas Espirocíclicas

6-Cloro-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Una solución de 1-(5-cloro-2-hidroxifenil)etanona (ASDI Inc., Newark, DE) (103,9 g, 0,609 mol), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2; 121,2 g, 0,609 mol) y pirrolidina (50,8 ml, 0,609 mol) en metanol (500 ml) se agitó durante 24 h y después los cristales precipitados se separaron por filtración y se lavaron con una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1). Después, se añadió hexano (150 ml) y la mezcla obtenida se calentó a reflujo y después se filtró. Los cristales separados se secaron para dar N-Boc-6-cloro-espiro-
[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona con un rendimiento del 72% (153 g).

yup

Se añadió ácido trifluoroacético (80 ml) a una solución de N-Boc-6-cloro-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (50 g, 0,14 mol) en diclorometano (300 ml). La mezcla se agitó durante 24 horas y después se evaporó. Al residuo se le añadieron agua (200 ml) y cloroformo (200 ml) y la mezcla obtenida se hizo alcalina con NaOH 19 N a un pH de aproximadamente 12. El producto se extrajo con cloroformo. El extracto se pasó a través de una capa fina de SiO₂ y Na₂SO₄ para dar 6-cloro-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona con un rendimiento del 88% (30,8 g), 252/254 (EN+).

10

Preparación 24 de Cetonas Espirocíclicas

5-Metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Se agitaron 1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)etanona (40,5 g, 0,244 mol) y pirrolidina (20,3 ml, 0,244 mol) en metanol (250 ml) durante 15 minutos y después se añadió 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (48,6 g, 0,244 mol). La mezcla se agitó durante a 24 horas más y se filtró. El precipitado separado se lavó con hexano y se secó para dar N-Boc-5-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona con un rendimiento del 83,5% (70,7 g), 248 (M-Boc; ES+).

Se añadió ácido trifluoroacético puro (80 ml) a N-Boc-5-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (50 g, 0,144 mol) en diclorometano (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se evaporó. El residuo se diluyó con agua (500 ml) y se hizo alcalino con NaOH 10 N a pH 14. El producto se extrajo con cloroformo y el extracto se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (100:0:0 → 91:9 → 0:86:14 de cloroformo/metanol/trietilamina)

MS

sobre gel de sílice para dar 5-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona con un rendimiento del 84,7% (30 g), 248 (EN+).

Preparación 25 de Cetonas Espirocíclicas

5 A una mezcla de un orto-hidroxiacetofenona o 2-hidroxibenzamida y pirrolidina (de 0,75 a 1 equivalentes) en un disolvente adecuado, tal como metanol, benceno o tolueno, se le añadió 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 equivalente) y la mezcla se agitó 18-48 horas a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El
10 producto se aisló por filtración y se purificó opcionalmente por cromatografía sobre sílice seguido de un tratamiento acuoso.

A temperatura ambiente, una solución de N-Boc-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, dioxano o metanol, se trató con un ácido adecuado, tal como ácido
15 trifluoroacético o HCl 4 N en dioxano, hasta que se completó la reacción. Los volátiles se evaporaron para proporcionar la sal del producto deseado. El producto se llevó a continuación en forma de la sal o, cuando se preparó la base libre, se hizo disolviendo el residuo en agua, lavando la capa acuosa con éter y convirtiendo la fase básica acuosa con NaOH a un pH de
20 aproximadamente 14. El producto se extrajo con CHCl_3 , se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir la base libre del producto deseado.

Usando este procedimiento, se prepararon las cetonas espirocíclicas de las siguientes orto-hidroxiacetofenonas disponibles en el mercado: 2'-hidroxi-4'-metilacetofenona (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), 1-(4-cloro-2-hidroxi-
25 fenil)etanona (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japón), 1-(3-

146

hidroxi-bifenil-4-il)etanona (Bradsher, C. K.; et al, J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 2357-2362), 1-(2-hidroxi-3,5-dimetil-fenil)etanona (Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC), 1-(2-hidroxi-5-trifluorometoxi-fenil)etanona (Apollo Scientific Ltd., Cheshire, Reino Unido), 3-acetil-4-hidroxi-benzonitrilo (Ramidus AB, Lund, Sweden), 4',5'-dimetoxi-2'-hidroxiacetofenona (Indofine Chemical Company, Inc., Hillsborough, NJ), 1-(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)etanona (ASDI Inc., Newark, DE), ácido 3-acetil-4-hidroxibenzoico (Princeton BioMolecular Research Inc., Monmouth Junction, NJ), 1-(2-hidroxi-5-(metilsulfonil)fenil)etanona (CiventiChem, Research Triangle Park, NC) y 1-(2-
10 hidroxi-5-isopropilfenil)etanona (AstaTech, Inc., Bristol, PA).

Además, las siguientes orto-hidroxiacetofenonas, que se prepararon como se describe a continuación, se usaron para preparar cetonas espirocíclicas, usando el procedimiento de la Preparación 25 de Cetonas Espirocíclicas: 4'-cloro-2'-hidroxi-5'-metilacetofenona, 4'-cloro-2'-
15 hidroxiacetofenona, 4',5'-dicloro-2'-hidroxiacetofenona, 4-acetil-3-hidroxi-benzonitrilo, 1-(2-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)etanona, 1-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona, 1-(4-cloro-5-fluoro-2-hidroxifenil)etanona, 1-(5-bromo-2-hidroxi-4-metilfenil)etanona, 1-(2,4-dicloro-6-hidroxifenil)etanona, 1-(3-cloro-6-hidroxi-2,4-dimetilfenil)etanona y 1-(2-fluoro-6-hidroxi-3-metoxifenil)etanona.

20

Orto-Hidroxiacetofenonas

Las orto-hidroxiacetofenonas, que se usaron para preparar los compuestos ejemplificados de la presente invención, se prepararon usando el procedimiento de una de las siguientes Preparaciones 1-6 de
25 Hidroxiacetofenonas.

147

Preparación 1 de Orto-Hidroxiacetofenonas1-(4-cloro-2-hidroxi-5-metilfenil)etanona

A 3-cloro-4-metilfenol (1,97 g, 13,8 mmol) se le añadió cloruro de acetilo (1,15 g, 1,04 ml, 14,6 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 2 horas. A ésta se le añadió AlCl_3 (1,84 g, 13,8 mmol) y la mezcla se calentó a 180°C durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó lentamente con HCl al 38%/agua (8 ml/17 ml) y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se retiraron por filtración, con agua, se concentraron y se secaron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,97 g, al 77%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 11,21 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H).

Preparación 2 de Orto-Hidroxiacetofenonas1-(2-Hidroxi-5-trifluorometil-fenil)etanona

Una mezcla de 4-trifluorometil-2-bromofenol (1,00 g, 4,15 mmol), tolueno (20 ml), (1-etoxivinil)tributil estaño (1,65 g, 4,56 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (146 mg, 0,207 mmol) se calentó a 100°C durante una noche antes de enfriar a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió HCl 1 N (6 ml) y después la mezcla se agitó vigorosamente durante aproximadamente 90 minutos. La fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para obtener un aceite de color negro. El producto se purificó por cromatografía Biotage (gradiente de EtOAc/heptano) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (335 mg, al 39,5%).

ms

Preparación 3 de Orto-Hidroxiacetofenonas1-(2-hidroxi-6-metoxi-4-metilfenil)etanona

A una solución de 5-metil-ciclohexano-1,3-diona (1,01 g, 8,0 mmol) en
5 CH_2Cl_2 (15 ml) se le añadió trietilamina (1,2 ml, 8,6 mmol) seguido de cloruro
de acetilo (0,6 ml, 8,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente
durante 3 horas antes de lavarse con agua (2 x). La fase acuosa se extrajo de
nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y se
purificaron por Biotage (columna 40S, acetona al 15%/heptano) para
10 proporcionar acetato de 5-metil-3-oxociclohex-1-enilo (1,2 g, al 89%).

Una mezcla de 5-metil-3-oxociclohex-1-enil acetato (1,2 g, 7,1 mmol),
 CH_3CN (15 ml), trietilamina (2,1 ml) y cianuro sódico (7 mg, 0,1 mmol) se agitó
a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró, se
disolvió de nuevo en EtOAc y se acidificó con HCl 1 N. La fase orgánica se
15 aisló, se concentró y se purificó por cromatografía Biotage (columna 40S,
acetona al 8%/heptano) para producir 2-acetil-5-metilciclohexano-1,3-diona
(0,96 g, al 96%).

Una solución de 2-acetil-5-metilciclohexano-1,3-diona (0,96 g, 5,7 mmol)
en metanol (28 ml) que contenía yodo (2,90 g, 11,4 mmol) se calentó a reflujo
20 durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se
concentró. El material se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso y la
fase acuosa se extrajo de nuevo con CH_2Cl_2 (2 x). Los extractos orgánicos
combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía Biotage
(columna 40 M, acetona al 10%/heptano) para proporcionar el compuesto del
25 título en forma de un sólido de color amarillo pálido (550 mg, al 53%).

149

Preparación 4 de Orto-Hidroxiacetofenonas1-(2-fluoro-6-hidroxi-3-metoxifenil)etanona

A una solución a -78°C de 1,4-dimetoxi-2-fluorobenceno (1,56 g, 10 mmol) en THF (15 ml) se le añadió n-BuLi (5,0 ml de solución 2,5 M de hexanos, 12 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de la adición lenta de acetaldehído (0,79 ml, 14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más antes de que la reacción se interrumpiera mediante la adición de metanol y NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se concentró y se purificó por cromatografía Biotage (columna 40S, acetona al 15%/heptano) para producir 1-(2-fluoro-3,6-dimetoxifenil)etanol (1,57 g, al 79%).

A una solución enfriada con hielo de 1-(2-fluoro-3,6-dimetoxifenil)etanol (1,57 g, 7,84 mmol) en acetona (23 ml) se le añadió lentamente reactivo de Jones (preparado mediante la adición de 1,57 g de CrO_3 en 1,6 ml de H_2SO_4 concentrado a 4,7 ml de agua enfriada con hielo). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de que el baño de refrigeración se retirara y de que se añadiera isopropanol (2 ml). El precipitado de color verde resultante se retiró por filtración a través de tierra de diatomeas y la tierra de diatomeas se lavó con acetato de etilo ("EtOAc"). El filtrado se concentró, se disolvió de nuevo en EtOAc, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y NaCl acuoso saturado, se concentró y se purificó por cromatografía Biotage (columna 40S, acetona al 8%/heptano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,06 g, al 68%).

150

Preparación 5 de Orto-Hidroxiacetofenonas

A un fenol se le añadió un reactivo de acetilación, tal como cloruro de acetilo (1,0-2,0) o anhídrido acético, y la mezcla de reacción se agitó durante 2-18 horas a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El exceso de reactivo de acetilación se retiró al vacío, después el fenol O-acetilado se trató con AlCl_3 (1,0-1,25 equiv.) y se calentó a una temperatura elevada, tal como 180°C durante 30-60 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con ácido acuoso y se filtró para producir la orto-hidroxiacetofenona deseada.

Se prepararon hidroxiacetofenonas, usando el procedimiento de la Preparación 5 de Hidroxiacetofenonas, a partir de reactivos disponibles en el mercado como se indica a continuación: 4-Acetil-3-hidroxi-benzonitrilo a partir de 3-hidroxibenzonitrilo, 1-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona a partir de 4-cloro-3-fluorofenol, 1-(4-cloro-5-fluoro-2-hidroxifenil)etanona a partir de 3-cloro-4-fluorofenol, 1-(5-bromo-2-hidroxi-4-metilfenil)etanona a partir de 4-bromo-3-metilfenol, 1-(2,4-dicloro-6-hidroxifenil)etanona a partir de 3,5-diclorofenol, 1-(3-cloro-6-hidroxi-2,4-dimetilfenil)etanona a partir de 4-cloro-3,5-dimetilfenol.

20

Preparación 6 de Orto-Hidroxiacetofenonas

1-(4,5-Dicloro-2-hidroxifenil)etanona

A 3,4-diclorofenol (2,00 g; 12,3 mmol) se le añadió cloruro de acetilo (1,02 g, 13 mmol) a temperatura ambiente y, después de 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 45 minutos. Después, se añadió AlCl_3 (1,64 g, 12,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 180°C durante 30

PSA

minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se inactivó lentamente con HCl al 38%/H₂O (30 ml/100 ml) y después se agitó durante 2,5 horas. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para obtener el producto en forma de un sólido de color blanquecino (2,07 g; con un
5 rendimiento del 82%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 12,16 (s, 1H), 7,78 (s, 1H) 7,11 (s, 1H), 2,61 (s, 3H); LC-MS *m/z* @ 203, 205, 207 (EN-).

Ácidos Carboxílicos

Los siguientes ácido carboxílicos disponibles en el mercado se usaron
10 para preparar los compuestos de Fórmula (1) ejemplificados de la presente invención: ácido 2-etil-1-(3-metoxi-fenil)-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (DiscoveryLab Ltd., Russia), ácido 1H-indazol-5-carboxílico (Tyger Scientific, Inc., Ewing, NJ), ácido 1H-Indazol-6-carboxílico (Sinova Inc., Bethesda, MD), ácido 1-metil-1H-indolo-5-carboxílico (ASDI Inc., Newark, DE), ácido 1H-
15 benzoimidazol-5-carboxílico (Infarmatik, Inc., Newark, DE), ácido 2-piridin-2-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (Aurora Fine Chemicals Ltd., Graz, Austria), ácido 2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC), ácido 2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (Acros Organics USA, Morris Plains, NJ), ácido 1H-indazol-4-carboxílico; ácido 1H-
20 indolo-7-carboxílico (J & W Pharmed LLC, Morrisville, PA), ácido 1H-indolo-6-carboxílico (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), ácido 1-metil-1H-indolo-4-carboxílico (Maybridge, Cornwall, Reino Unido), ácido 2-piridin-4-il-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (Infarmatik, Inc., Newark, DE), ácido 2-hidroximetil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (Matrix Scientific, Columbia, SC), ácido 1H-
25 benzoimidazol-4-carboxílico (Infarmatik, Inc., Newark, DE), ácido 2-metil-1H-

152

benzoimidazol-4-carboxílico (Infarmatik, Inc., Newark, DE), ácido 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (Chemstep, Carbon Blanc, France), ácido quinolina-6-carboxílico (Alfa Aesar, Ward Hill, MA), ácido 1H-benzotriazol-5-carboxílico (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), ácido 1-metil-1H-
5 benzotriazol-5-carboxílico (Ryan Scientific, Mt. Pleasant, SC), ácido 3-(1H-pirazol-3-il)-benzoico (Maybridge. Cornwall, Reino Unido), ácido 3-pirazol-1-il-benzoico (ASDI Inc., Newark, DE), ácido -1H-indolo-4-carboxílico (Matrix Scientific, Columbia, SC), ácido 1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (Ambinter Sarl, París, Francia), ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico
10 (ASDI Inc. Newark, DE), ácido 1-oxo-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-beta-carbolina-6-carboxílico (J & W Pharmed LLC, Morrisville, PA), ácido 2-fenil-1H-benzoimidazol-6-carboxílico (Fluorochem Ltd., Derbyshire, Reino Unido), 1-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-6-il)etanona (Matrix Scientific, Columbia, SC), ácido 1H-benzoimidazol-6-carboxílico (ASDI Inc., Newark, DE), ácido 2,3-
15 dimetil-1H-indolo-5-carboxílico (Matrix Scientific, Columbia, SC), ácido benzotriazol-5-carboxílico (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), ácido 2,3-dimetil-1H-indolo-5-carboxílico (Matrix Scientific, Columbia, SC), 5-carboxiindol (Apollo Scientific Ltd., Cheshire, Reino Unido), ácido 1,2-dimetil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (Matrix Scientific, Columbia, SC), ácido 5-benzoimidazolocarboxílico
20 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), ácido benzotriazol-5-carboxílico (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), ácido 1-iso-propilbenzotriazol-5-carboxílico (Fluorochem Ltd., Derbyshire, Reino Unido), ácido 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carboxílico (Aurora Fine Chemicals Ltd., Graz, Austria) y ácido quinoxalina-6-carboxílico (Ryan Scientific, Inc., Mount Pleasant, SC).

25 Los siguientes ácido carboxílicos, que se usaron para preparar los

153

compuestos de la presente invención como se describe en los Ejemplos, se prepararon por medios publicados previamente: ácido 2-metil-1H-indolo-6-carboxílico (Journal of Organic Chemistry (1980), 45(8), 1546-7, ejemplo 7, página 1547), ácido 1-isopropil-1H-benzoimidazol-4-carboxílico (documento US 2005/020626, página 17, Preparación 11), ácido 3-(1H-imidazol-2-il)-benzoico (documento US 2003/0232860, página 14, ejemplo 14) y ácido 1,3-benzoxazol-5-carboxílico (Sawada, Y.; y col., Pest Management Science (2003), 59(1), 25-35).

Además, los ácido carboxílicos, que se usaron para preparar los compuestos de la presente invención como se describe en los Ejemplos, se prepararon como se describe en las siguientes Preparaciones de Ácidos:

Preparación 1 de Ácidos

Ácido 7-metil-1H-indazol-5-carboxílico

A una solución de 5-bromo-7-metilindazol (adquirido en PharmaLab, Morrisville, PA) (2,00 g, 9,47 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió NaH (570 mg, 14,25 mmol; suspensión en aceite mineral al 60%) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos la mezcla se enfrió a -78°C, se añadió gota a gota sec-butilitio (1,4 M en ciclohexano, 17 ml; 23,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas. Después, se burbujeó CO₂ seco a través de la mezcla de reacción durante 1 hora mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. Después, se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió HCl 1 N y la solución se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó (MgSO₄), después se filtró y se concentró. El residuo se disolvió de nuevo en MeOH, se filtró y después se

154

concentró para proporcionar el producto en forma de un sólido de color pardo (1,445 g, al 86,6%). ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 2,46 (s, 3H). LC/MS ES+ 177 (MH+).

5

Preparación 2 de Ácidos

Ácido 1H-indazol-7-carboxílico

Una mezcla de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (15,2 g, 0,10 mol), dimetilformamida (333 ml) y CsCO_3 (49 g, 0,15 mol) se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 40 minutos antes de la adición gota a gota de yodometano (14,2 g, 6,2 ml, 0,10 mol) en dimetilformamida ("DMF") (115 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se extrajo de nuevo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron.

15 El material resultante se secó a temperatura ambiente/0,5 mmHg para producir 2-amino-3-metilbenzoato de metilo (17 g, al 100%).

A una solución de 2-amino-3-metilbenzoato de metilo (16,5 g, 0,10 mol) en CHCl_3 (286 ml) se le añadió anhídrido acético (23,5 g, 21,7 ml, 0,23 mol) para mantener la temperatura interna $<40^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la adición de acetato potásico (2,94 g, 30 mmol) y nitrito de isoamilo (25,8 g, 30 ml, 0,22 mol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Después, se le añadieron metanol (94 ml) y HCl 6 N (94 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un sólido de color naranja que se

25 trituró posteriormente con acetato de etilo y los sólidos se aislaron por filtración

153

al vacío. Los sólidos se secaron a temperatura ambiente/0,5 mmHg para producir 1H-indazol-7-carboxilato de metilo (15,4 g, al 88%).

Una solución de 1H-indazol-7-carboxilato de metilo (14,96 g, 84,9 mmol) en metanol (180 ml) se enfrió a 0°C antes de la adición de hidróxido potásico acuoso al 29% (36 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El pH se ajustó a 5,5 usando HCl concentrado. Los volátiles se retiraron por filtración al vacío y el material resultante se suspendió en agua (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). El precipitado resultante se aisló por filtración al vacío y se aclaró con acetato de etilo. Los sólidos se secaron a temperatura ambiente/0,5 mmHg para producir el compuesto del título (7,54 g, al 55%).

Preparación 3 de Ácidos

Ácido 2-metil-2H-indazol-6-carboxílico

Se preparó 1H-indazol-6-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 2000, 43 (1), 41-58 (ejemplo 12b, página 49). La alquilación en condiciones convencionales (hexametildisilazida sódica, THF, yodometano, a la temperatura de reflujo) proporcionó 2-metil-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (al 44%). La saponificación en condiciones convencionales (NaOH 1 N) produjo el producto del título (al 53%).

Preparación 4 de Ácidos

Ácido 3-(5-trifluorometil-1H-pirazol-3-il)-benzoico

Se puso hidruro sódico (al 60% en aceite, 2,20 g, 55 mmol) en un matraz de reacción secado al horno en una atmósfera de nitrógeno y se lavó dos

15b

veces con porciones de hexano de 10 ml, retirando el hexano por decantación. Después, el hidruro sódico se suspendió en 30 ml de 1,2-dimetoxietano seco ("DME") con agitación. Se añadieron gota a gota una solución de 9,0 ml (75 mmol) de trifluoroacetato de etilo purificado y 3,63 g (25 mmol) de 3-cianoacetofenona (Aldrich) en 40 ml de DME durante 40 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos más, después de lo cual el exceso de hidruro se eliminó mediante la adición de metanol (aproximadamente 3 ml). Los componentes volátiles se retiraron por evaporación al vacío y el residuo se suspendió en 30 ml de agua. La mezcla se acidificó con 70 ml de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con éter. El éter se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó (MgSO_4) y se evaporó para dar un residuo sólido de 7,02 g del ácido 3-(4,4,4-trifluoro-3-oxo-butiril)-benzoico que contenía una pequeña cantidad de ácido trifluoroacético residual.

El producto de la Etapa 1 (3,71 g, 15 mmol) se disolvió en 30 ml de etanol y se calentó a reflujo, momento en el que se añadió en una porción de 0,97 ml de hidrazina anhidra (31 mmol). El calentamiento se continuó durante 90 minutos, después de lo cual la mezcla se concentró al vacío. El residuo se trató con agua y éter; el éter se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua y NaCl acuoso saturado, se secó (MgSO_4) y se evaporó. Se añadió acetonitrilo y la evaporación se repitió para producir un sólido de color blanco que se disolvió en 15 ml de ácido acético glacial, se calentó a reflujo durante 20 minutos y se concentró al vacío para producir 3,12 g de 3-(5-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco.

El producto de la Etapa 2 (3,12 g, 13 mmol) se disolvió en 20 ml de 1-propanol. Se añadió una solución de 4,33 g de hidróxido potásico en 8 ml de

15

agua y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en 75 ml de agua, se calentó hasta el punto de ebullición y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se dejó enfriar y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para producir 3,21 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Preparación 5 de Ácidos

Ácido 7-cloro-1H-indazol-5-carboxílico

A una solución de 4-amino-3-cloro-5-metilbenzonitrilo (3,00 g, 18,0 mmol) en CHCl_3 (50 ml) se le añadió anhídrido acético (3,9 ml, 41,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron acetato potásico (530 mg, 5,40 mmol) y nitrito de isoamilo (5,28 ml, 39,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. A ésta se le añadió metanol seguido de agua (25 ml) y HCl al 38% (25 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el pH se ajustó a aproximadamente 7. Los sólidos se aislaron por filtración y después se lavaron con agua (2 x 30 ml) y heptano (2 x 30 ml). Se purificó por cromatografía Biotage (gradiente de CH_2Cl_2 -heptano (1:1)/MeOH) para producir 7-cloro-1H-indazol-5-carbonitrilo, que se aisló en forma de un sólido de color blanco (585 mg, al 18%).

A una solución de 7-cloro-1H-indazol-5-carbonitrilo (250 mg, 1,41 mmol) en etanol/agua (proporción 3:1, 15 ml) se le añadió hidróxido potásico (395 mg, 7,04 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 3 horas, se dejó que la

158

mayor parte del etanol se retirara por destilación, se añadió más cantidad de hidróxido potásico (614 mg) y el calentamiento se continuó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con Et₂O (3 x 20 ml) y el extracto orgánico se acidificó con HCl 1 N. El precipitado resultante
5 se aisló por filtración al vacío, se lavó con agua (aproximadamente 15 ml) y heptano (aproximadamente 15 ml) y se secó a temperatura ambiente/0,5 mmHg para proporcionar el compuesto del título (221 mg, al 79,7%).

Preparación 6 de Ácidos

10

Ácido 5-bromo-1H-indazol-7-carboxílico

A una solución de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (5,00 g, 33,1 mmol) en ácido acético (110 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una mezcla de bromo (1,7 ml, 33 mmol) en ácido acético (50 ml) durante aproximadamente 5 minutos. Después de la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a
15 temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la retirada de ácido acético a presión reducida. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂. La fase acuosa se acidificó usando HCl concentrado a pH 7,2, observándose una formación intensa de espuma. Se formaron grandes cantidades de precipitado
20 y se aislaron por filtración al vacío. El filtrado se acidificó adicionalmente con HCl concentrado a pH 6,3 y se recogió una segunda extracción de precipitado. Los sólidos combinados se secaron a 65°C/0,5 mmHg para proporcionar ácido 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoico (6,43 g, al 85%).

Una solución de ácido 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoico (6,43 g, 27,9
25 mmol) en DMF (93 ml) que contenía carbonato de cesio (13,7 g, 41,9 mmol) se

V9

agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos antes de la adición gota a gota de una solución de yodometano (1,7 ml, 28 mmol) en DMF (21 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos
5 combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para producir un aceite de color pardo que solidificó en un sólido de color beige después del secado a temperatura ambiente/0,5 mmHg para proporcionar 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de metilo (5,45 g, al 80%).

A una solución de 2-amino-5-bromo-3-metilbenzoato de metilo (5,45 g, 22,3 mmol) en CHCl_3 (64 ml) se le añadió anhídrido acético (4,9 ml) a una
10 velocidad suficiente para mantener la temperatura interna por debajo de 40°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadieron acetato potásico (0,66 g, 6,7 mmol) y nitrito de isoamilo (6,6 ml, 49 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una
15 noche y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (22 ml) y HCl 6 N (22 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. Se aisló un sólido de color amarillo por filtración al vacío y se aclaró con agua. Los sólidos se secaron a
20 65°C/0,5 mmHg para proporcionar 5-bromo-1H-indazol-7-carboxilato de metilo (4,90 g, al 86%).

A una solución de 5-bromo-1H-indazol-7-carboxilato (250 mg, 0,98 mmol) en metanol (2 ml) a 0°C se le añadió KOH acuoso al 30% (0,15 g KOH en 0,5 ml de agua). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Los sólidos resultantes se aislaron por filtración al vacío y se aclararon con
25 MeOH. El material sólido se secó a 65°C/0,5 mmHg para proporcionar el

160

compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (182 mg, al 67%).

Preparación 7 de Ácidos

5 Ácido 3-metil-1H-indazol-6-carboxílico

Una solución de 2-fluoro-4-metoxiacetofenona (2,0 g, 12 mmol) en hidrazina (30 ml) se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron, se disolvieron en una
10 cantidad mínima de CH_2Cl_2 y se filtraron para proporcionar 6-metoxi-3-metil-1H-indazol en forma de un sólido de color amarillo (620 mg, 32%).

A una solución de 6-metoxi-3-metil-1H-indazol (620 mg, 3,82 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) a 0°C se le añadió una solución en diclorometano de tribromuro de boro (17 ml de una solución 1 M). La mezcla se agitó a temperatura
15 ambiente durante una noche. La solución se inactivó cuidadosamente vertiéndose lentamente en NaHCO_3 acuoso saturado enfriado con hielo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el material en bruto se purificó por cromatografía Biotage (columna 40S, acetona/heptano al 45%, 500 ml, y al
20 60%, 150 ml) para proporcionar 3-metil-1H-indazol-6-ol en forma de un sólido de color naranja (458 mg, al 81%).

Una solución de 3-metil-1H-indazol-6-ol (458 mg, 3,1 mmol) en THF (30 ml) se trató con hidruro sódico (0,50 g de dispersión de aceite al 60%). Después de que disminuyera la efervescencia inicial, la solución se calentó a
25 50°C durante 1 hora antes de la refrigeración a temperatura ambiente y la

161

adición de N-feniltrifluorometano-sulfonimida (2,50 g, 7,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de que se vertiera en agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y el material en bruto se purificó por
5 cromatografía Biotage (columna 40M, acetona al 12%/heptano) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 3-metil-1-(trifluorometilsulfonil)-1H-indazol-6-ilo (1,13 g, al 89%).

Una solución de trifluorometanosulfonato de 3-metil-1-(trifluorometilsulfonil)-1H-indazol-6-ilo (0,61 g, 1,5 mmol) en DMF (6 ml) se lavó
10 abundantemente con dióxido de carbono durante 5 minutos. Se le añadieron acetato de paladio (68. mg, 0,30 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (167 mg, 0,30 mmol), trietilamina (0,33 g, 0,45 ml, 3,2 mmol) y metanol (4 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de CO. La solución se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los
15 extractos orgánicos combinados se concentraron y se purificaron por cromatografía Biotage (columna 40S, EtOAc al 8%/heptanos) para proporcionar 3-metil-1-(trifluorometilsulfonil)-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (330 mg, al 69%).

A una solución de 1-(trifluorometilsulfonil)-1H-indazol-6-carboxilato de 3-
20 metilo (590 mg, 1,83 mmol) en MeOH/agua (3:1, 72 ml) se le añadió carbonato potásico (1,01 g, 7,31 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el metanol se retiró a presión reducida. La solución acuosa se acidificó con KHSO_4 a pH 3-3,5. El precipitado de color blanco que se formó se aisló por filtración al vacío, se disolvió en
25 EtOAc y se lavó con agua. El extracto orgánico se secó sobre MgSO_4 , se filtró,

162

se concentró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (259 mg, al 80%).

Preparación 8 de Ácidos

5 Ácido 7-etil-1H-indazol-5-carboxílico

A una solución de 2-etil-6-metilanilina (2,03 g, 15 mmol) en DMF (50 ml) a 0°C se le añadió N-bromosuccinimida (2,66 g, 14,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de la adición a NaCl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso sat. (2 x) y se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía Biotage (40M, EtOAc al 15%/heptano) para proporcionar 4-bromo-2-etil-6-metilbencenammina en forma de un líquido de color rojo pardo (3,21 g, al 100%).

Una solución de 4-bromo-2-etil-6-metilbencenammina (3,21 g, 15 mmol) en ácido acético (50 ml) se agitó durante 3 horas antes de la adición de una solución 2 M de nitrito sódico (11 ml, 22,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se concentró y el sólido se disolvió en EtOAc y se lavó con NaCl acuoso saturado (3 x). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía Biotage (40M, EtOAc al 15-30%/heptano) para proporcionar 5-bromo-7-etil-1H-indazol (1,11 g, al 33%) y 5-bromo-3,7-dimetil-1H-indazol (0,84 g, al 25%).

A una solución de 5-bromo-7-etil-1H-indazol (225 mg, 1,00 mmol) en dioxano (1,5 ml), se le añadieron hexacarbonilmolibdeno (132 mg, 0,50 mmol), catalizador de Herrmann (trans-Bis(acetato)bis[o-(di-o-

163

tolilfosfino)bencil]dipaladio) (46,9 mg, 0,05 mmol) y una solución de carbonato
sódico (318 mg, 3,00 mmol) en agua (2 ml). La suspensión se cerró
herméticamente y se irradió en un microondas a 165°C durante 15 minutos
(ajuste a alta absorción). El vial se purgó, se filtró a través de tierra de
5 diatomeas, se lavó con EtOAc y se concentró para proporcionar el compuesto
del título (140 mg, al 74%).

Preparación 9 de Ácidos

Ácido 3-cloro-1H-indolo-5-carboxílico

10 A una solución de ácido indolo-6-carboxílico en diclorometano (40 ml) y
DMF (4 ml) se le añadió N-clorosuccinimida y se dejó en agitación a
temperatura ambiente 3 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró a
presión reducida y el material en bruto se agitó en diclorometano (100 ml)
durante 2 horas, se filtró y se secó durante una noche para obtener el
15 compuesto del título (1,15 g, al 95%).

Preparación 10 de Ácidos

Ácido 3,7-dimetil-1H-indazol-5-carboxílico

A un recipiente de reacción que contenía una solución re-purificada de 5-
20 bromo-3,7-dimetil-1H-indazol (preparada como se ha descrito en la Preparación
de Ácidos 8, 285 mg, 1,27 mmol) en dioxano (1,3 ml) se le añadieron
hexacarbonilmolibdeno (264 mg, 1,0 mmol), catalizador de Herrmann (93 mg,
0,1 mmol) y una solución de Na₂CO₃ en agua (636 mg en 2 ml de agua). La
suspensión se calentó en un microondas a 165°C durante 15 minutos (alta
25 absorción). El vial se purgó y se acidificó con HCl 1 N (a pH 2). La mezcla de

164

reacción se filtró a través de tierra de diatomeas, se lavó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (3 x). El extracto orgánico se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (65 mg, al 17%).

5

Preparación 11 de Ácidos

Ácido 1-metil-1H-indolo-6-carboxílico

A éster metílico del ácido N-metilindolo-6-carboxílico en 3 ml de 1:1:1:1 de acetonitrilo/THF/agua/MeOH se le añadió LiOH y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida antes de la adición de EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, el agua se acidificó con HCl 1 N y se extrajo en EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El material se secó a presión reducida para producir el producto del título (0,16 g, al 86%).

15

Preparación 12 de Ácidos

Ácido 1-metil-2-pirrolidin-1-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

Se suspendió 3-nitro-4-clorobenzoato de metilo (72,01 g, 0,334 mol) en acetonitrilo (360 ml) recién destilado con agitación. A esta suspensión se le añadieron acetato sódico anhidro (41,1 g, 0,5 mol) y una solución acuosa de metilamina al 30% (69 ml, 0,67 mol) con agitación vigorosa. La mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 7 horas y después se mantuvo durante una noche con control por TLC (1:2 de cloroformo/CCl₄). El precipitado de color amarillo se separó por filtración y se mezcló con una solución de K₂CO₃ (25 g) en agua

25

165

(500 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se filtró. El precipitado de color amarillo se lavó con agua para alcanzar pH 7. El filtrado se concentró a presión reducida hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 200 ml y se mezcló con una solución de K_2CO_3 (5 g) en agua (100 ml). La mezcla se agitó
5 durante 30 minutos y se filtró. El precipitado de color amarillo se lavó con agua para alcanzar pH 7. Los dos precipitados anteriores se combinaron y se secaron para dar 4-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo en forma de un polvo de color amarillo (67,63 g, al 96%).

Se suspendió 4-(metilamino)-3-nitrobenzoato (63,06 g, 0,3 mol) con
10 agitación vigorosa en metanol (700 ml). A la suspensión se le añadió una suspensión de níquel Raney (15 g, recién preparada por tratamiento de aleación 50/50 de níquel-aluminio con la solución 2 N de NaOH) en metanol (30 ml). La mezcla obtenida se calentó a 40-45°C con agitación vigorosa y a la suspensión se le añadió gota a gota hidrazina monohidrato (60 ml, 1,2 mol)
15 durante 3 horas a una temperatura inferior a 55°C. La mezcla se agitó a 50-55°C durante 3 horas y se mantuvo durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó de nuevo a 40-45°C con agitación vigorosa y a la mezcla se le añadió más cantidad de hidrazina hidrato (5 ml). La suspensión se calentó a reflujo durante 2 horas con agitación vigorosa, se
20 enfrió y se diluyó con cloroformo (1 l). La mezcla se pasó a través de tierra de diatomeas (capa superior de 2 cm, diámetro de 17 cm) y gel de sílice (capa inferior de 5 cm) para retirar el níquel Raney. Las capas se lavaron con una mezcla de cloroformo/metanol (1:1, 5 x 600 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con benceno (100 ml), y la mezcla se
25 concentró a presión reducida para retirar el agua. Esta operación se repitió

166

para dar 3-amino-4-(metilamino)benzoato de metilo en forma de un sólido cristalino de color pardo (53,6 g, al 99%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se disolvió 3-amino-4-(metilamino)benzoato de metilo (53,6 g, 0,3 mol) en diclorometano anhidro (700 ml). A esta solución se le añadió en varias porciones pequeñas 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 62,59 g, 0,386 mol) con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con éter frío (3 x 50 ml) y se secó para dar 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo en forma de cristales de color rosa claro (49,75 g, al 81%).

Se disolvió bromuro de fosforilo (POBr_3 , 102,4 g, 0,357 mol) en dicloroetano (400 ml). A esta solución se le añadió en varias porciones pequeñas 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo (36,7 g, 0,178 mol) con agitación y la suspensión obtenida se calentó a reflujo con control por TLC (10:1 de cloroformo/1,2-dimetoxietano). Después de que se completara la reacción (aproximadamente 19 horas), la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó cuidadosamente durante 3 horas con agua (50 ml) y después con una solución de Na_2CO_3 (100 g) en agua (800 ml), observándose una formación intensa de espuma. La mezcla inactivada se extrajo con cloroformo (2 l). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo (500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 250 ml) y se secaron sobre CaCl_2 . La solución orgánica se concentró a presión reducida. El sólido de color gris pálido resultante se recrystalizó en acetonitrilo para dar 2-bromo-1-metil-1H-

167

benzoimidazol-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco (37,1 g, al 77,5%).

Una mezcla de 2-bromo-1-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo (40,0 g, 0,149 mol), pirrolidina (25,37 g, 30 ml, 0,357 mol), fluoruro de cesio CsF (31,61 g, 0,208 mol) y DMSO (240 ml) se puso en un reactor de microondas (MILESTONE Microwave Labstation; Shelton, CT). La mezcla de reacción se trató con radiación de microondas con agitación a una temperatura interna de 115°C durante 8 h, se enfrió y se vertió en agua enfriada con hielo (1 l). El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua fría (2 x 50 ml) y hexano (2 x 100 ml) y se secó. El producto se mezcló con éter (250 ml) y acetonitrilo (20 ml) y la mezcla se puso en un baño ultrasónico durante 1,5 horas. El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter (2 x 50 ml) y se secó para dar 1-metil-2-pirrolidin-1-il-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo (28,82 g, al 75%).

Una suspensión de 1-metil-2-pirrolidin-1-il-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo (28,8 g, 0,111 mol) en metanol (200 ml) se mezcló con una solución de KOH (12,44 g, 0,222 mol) en agua (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y se mantuvo durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el metanol. El residuo se mezcló con una solución de KHSO₄ (30,21 g, 0,222 mol) en agua (200 ml) y la mezcla se agitó durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a sequedad y el producto se extrajo del residuo sólido con una mezcla caliente de cloroformo e isopropanol (1:1, aproximadamente 7 l). El extracto obtenido se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla en ebullición de diclorometano

168

e isopropanol (1:1, 500 ml). La solución se calentó a reflujo durante 30 minutos y se enfrió en un congelador. El precipitado formado se separó por filtración y se secó para dar ácido 1-metil-2-pirrolidin-1-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico en forma de un sólido cristalino de color amarillo pálido (18,3 g, al 67%).

5

Preparación 13 de Ácidos

Ácido 3-cloro-1H-indolo-6-carboxílico

A una solución del ácido 1H-indolo-5-carboxílico en diclorometano (20 ml) y DMF (2 ml) se le añadió N-clorosuccinimida y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material en bruto se agitó en diclorometano (100 ml) durante una noche, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,439 g, al 72%).

15

Preparación 14 de Ácidos

Ácido 1-metil-1H-indazol-6-carboxílico

Se preparó 1H-indazol-6-carboxilato de metilo de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 2000, 43 (1), 41-58 (ejemplo 12b, página 49). La alquilación que se realizó en condiciones convencionales (hexametildisilazida sódica, THF, yodometano, a la temperatura de reflujo) proporcionó 1-metil-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (al 43%). La saponificación que se realizó en condiciones convencionales (NaOH 1 N) produjo el producto del título (al 96%).

25

Preparación 15 de Ácidos

169

Ácido 1,3-dimetil-1H-indazol-6-carboxílico

Se preparó 2-acetil-5-bromofenil éster del ácido metanosulfónico como se ha descrito en la Publicación de Solicitud Internacional Número WO 2005/090305 (Ejemplo 40a). Después, el 2-acetil-5-bromofenil éster del ácido metanosulfónico se trató con metilhidrazina y acetato amónico a la temperatura de reflujo durante 6 días para proporcionar 6-bromo-1,3-dimetil-1H-indazol (al 60%). Una solución de 6-bromo-1,3-dimetil-1H-indazol en THF se trató con n-BuLi seguido de dióxido de carbono para producir el compuesto del título (1,23 g, al 60%).

10

Preparación 16 de ÁcidosÁcido 3-etil-1-metil-1H-indazol-6-carboxílico

Se trató metanosulfonato de 5-bromo-2-propionilfenilo con metilhidrazina y acetato amónico a la temperatura de reflujo durante 6 días, lo que proporcionó 6-bromo-3-etil-1-metil-1H-indazol (al 33%). Una solución de 6-bromo-3-etil-1-metil-1H-indazol en THF se trató con n-BuLi seguido de dióxido de carbono para producir el compuesto del título (al 66%).

15

Preparación 17 de ÁcidosÁcido 2-fluoro-5-(1H-pirazol-3-il)-benzoico

Se añadió ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico (100 g, 0,457 mol) a una solución de HCl en metanol (400 ml; aproximadamente el 11%). La suspensión se calentó a reflujo durante 8 horas y después se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en benceno (500 ml) y la solución se lavó con solución acuosa de K_2CO_3 (2 x 50 ml) y agua (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó al

20

70

vacío para dar 5-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento del 88% (93,7 g).

Se colocaron 5-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (154,2 g, 0,66 mol), benceno seco (450 ml), etinil(trimetil)silano (78,0 g, 0,79 mol), diisopropilamina (100 g, 0,99 mol) y tetra(trifenilfosfina)paladio (20,0 g, 0,017 mol) en una atmósfera de argón en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 litro equipado con un agitador magnético y un termómetro. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se enfrió a 10°C. Se añadió yoduro de cobre (12,5 g, 0,066 mol) y la suspensión obtenida se agitó durante 2,5 horas a 20°C, después a 60°C durante 3 horas y finalmente se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. Después de esto, la mezcla se diluyó con éter (200 ml), y el precipitado se separó por filtración y se lavó con éter (2 x 100 ml). La solución orgánica obtenida (800 ml) se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH₄Cl y NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía (10:1 de hexano/acetato de etilo) sobre una columna de gel de sílice para dar 2-fluoro-5-(2-trimetilsilil)etinil)benzoato de metilo que contenía aproximadamente el un 13% de 5-bromo-2-fluorobenzoato de metilo, con un rendimiento de aproximadamente el 80% (148,1 g).

Una suspensión de 2-fluoro-5-(2-trimetilsilil)etinil)benzoato (171,1 g, 0,684 mol), diacetato de mercurio (2+) (12,0 g, 0,051 mol) en THF (400 ml) y H₂SO₄ concentrado (74 ml, 1,37 mol) se agitó a 50-60°C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió y el THF (350 ml) se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con éter (700 ml) y se filtró para retirar las sales de mercurio, que se lavaron con un ácido. Después, la solución de éter se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto (125 g) se purificó por cromatografía sobre una

M

columna de gel de sílice, eluyendo primero con una mezcla de hexano/acetato de etilo (10:1) para retirar la mezcla de 5-bromo-2-fluorobenzoato de metilo y después con hexano/acetato de etilo (1:1) para dar 5-acetil-2-fluorobenzoato de metilo con un rendimiento del 75% (90,0 g).

- 5 Se añadió (dimetoximetil)dimetilamina (92 ml, 0,69 mol) a una suspensión de 5-acetil-2-fluorobenzoato de metilo (90,0 g, 0,46 mol) en tolueno (90 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas, tiempo durante el cual el metanol formado se retiró por destilación. Después, la solución se concentró al vacío y el residuo (115,2 g) se purificó por cristalización para dar 5-(3-
- 10 (dimetilamino)acrilóil)-2-fluorobenzoato de metilo en forma de prismas de color amarillo con un rendimiento del 80% (93,9 g).

- Una mezcla de 5-(3-(dimetilamino)acrilóil)-2-fluorobenzoato de metilo (50 g, 0,2 mol) e hidrazina hidrato (11,0 g, 0,22 mol) en metanol (500 ml) se dejó en reposo a 20°C durante 48 horas. Después, el disolvente se evaporó y el
- 15 residuo se purificó por cromatografía (1:2 de acetato de etilo/hexano) sobre una columna de gel de sílice para producir 22,0 g de 2-fluoro-5-(1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo, que contenía una impureza. El producto se purificó por cristalización en etanol para dar 2-fluoro-5-(1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo en forma de prisma de color amarillo con un rendimiento del 45% (19,9 g).

- 20 Una solución de 2-fluoro-5-(1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo (25,2 g, 0,115 mol) se calentó a reflujo durante 2 horas en HCl concentrado (150 ml). Después, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El precipitado separado se lavó con etanol, se secó, se calentó a reflujo en agua (200 ml) durante 30 minutos para retirar las cantidades traza de éster metílico y HCl, se enfrió y se
- 25 filtró. El precipitado separado se lavó con agua y se secó para dar el

122

compuesto del título con un rendimiento del 90,7% (21,4 g).

Preparación 18 de Ácidos

Ácido 2-cloro-5-(1H-pirazol-3-il)-benzoico

5 Se colocaron 5-bromo-2-clorobenzoato de etilo (100 g, 0,38 mol), benceno seco (450 ml), etinil(trimetil)silano (44,7 g, 0,45 mol), piperidina (38,3 g, 0,45 mol) y tetra(trifenilfosfina)paladio (22,0 g, 0,019 mol) en una atmósfera de Ar en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 litro equipado con un agitador magnético y un termómetro. La mezcla se agitó durante 30 minutos y
10 después se enfrió a 0°C. Se añadió yoduro de cobre (7,23 g, 0,038 mol) y la suspensión obtenida se agitó durante 2,5 horas más a 30-35°C y se filtró. El precipitado separado se lavó con benceno y el filtrado combinado se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH₄Cl y NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía (10:1 de
15 hexano/acetato de etilo) sobre una columna de gel de sílice para dar 2-cloro-5-(2-(trimetilsilil)etinil)benzoato de etilo con un rendimiento del 95% (101 g).

Una suspensión de 2-cloro-5-(2-(trimetilsilil)etinil)benzoato de etilo (101 g, 0,36 mol), diacetato de mercurio (2+) (8,6 g, 0,027 mol) en THF (250 ml) y H₂SO₄ concentrado (40 ml) se agitó a 60°C durante 3 horas. Después, la
20 mezcla se enfrió, se diluyó con éter (500 ml) y se lavó para obtener el medio neutro. Después, la solución se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (4:1 de hexano/acetato de etilo) sobre una columna de gel de sílice para dar 5-acetil-2-clorobenzoato de etilo con un rendimiento del 70% (57 g).

25 Se añadió (dimetoximetil)dimetilamina (40 ml) a una suspensión de 5-

193

acetil-2-clorobenzoato de etilo (57 g, 0,25 mol) en tolueno (60 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 9 horas, tiempo durante el cual el metanol formado se retiró por destilación. Después, la solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo) sobre una columna de gel de sílice para producir 2-cloro-5-(3-(dimetilamino)acrilóil)benzoato de etilo en forma de cristales prismáticos de color amarillo con un rendimiento del 80% (57,6 g).

Se añadió hidrazina hidrato (5,5 g, 0,11 mol) a una suspensión de 2-cloro-5-(3-(dimetilamino)acrilóil)benzoato de etilo (28 g, 0,1 mol) en etanol (100 ml). La mezcla de reacción se dejó en reposo a 20°C durante una noche y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía (1:2 de acetato de etilo/hexano) sobre una columna de gel de sílice para producir 2-cloro-5-(1H-pirazol-3-il)benzoato de etilo con un rendimiento del 94% (22,9 g).

Una suspensión del compuesto 2-cloro-5-(1H-pirazol-3-il)benzoato de etilo (22,9 g, 0,091 mol) y metilato sódico (7,4 g, 0,14 mol) en etanol (250 ml) se calentó a reflujo durante 10 minutos. El precipitado formado se separó y se disolvió en agua (1 l). La solución acuosa obtenida se acidificó con HCl concentrado a un pH de aproximadamente 2, lo que provocó la precipitación. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el ácido 2-cloro-5-(1H-pirazol-3-il)benzoico en forma de cristales de color amarillento con un rendimiento del 92% (18,9 g).

Preparación 19 de Ácidos

Ácido 2-hidroxi-5-(1H-pirazol-3-il)-benzoico

Se calentó (110-115°C) una mezcla de 5-acetil-2-hidroxibenzoato de metilo (1; 20 g, 0,1341 mol), (clorometil)benceno (17,82 g, 0,1410 mol) y

PM

Na₂CO₃ (17,1 g, 0,1613 mol) en DMF (50 ml) con agitación durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió y el residuo se retiró por filtración y se lavó con DMF (15 ml). El filtrado combinado se evaporó al vacío y al residuo se le añadió agua (100 ml). La mezcla obtenida se evaporó al vacío para retirar el (clorometil)benceno. Después, las cantidades traza de agua se retiraron por co-evaporación con tolueno (2 x 100 ml) al vacío. El residuo se trituró con hexano (100 ml), se separó por filtración y se secó para dar 5-acetil-2-(benciloxi)benzoato de metilo con un rendimiento del 84,7% (27,17 g).

Se añadió (dimetoximetil)dimetilamina (28,70 g, 32,0 ml, 0,241 mol) a una suspensión de 5-acetil-2-(benciloxi)benzoato de metilo (27,17 g, 0,1135 mol) en DMF (30 ml). La mezcla se calentó (110-115°C) en agitación durante 8 horas, tiempo durante el cual el metanol formado se retiró por destilación. Después, la solución se concentró al vacío y el residuo se trató con éter seco (150 ml), se separó por filtración y se lavó con éter seco de nuevo (30 ml) para dar 2-(benciloxi)-5-(3-(dimetilamino)-acrilol)benzoato de metilo en forma de prismas de color amarillo con un rendimiento del 82,1% (31,63 g).

Una mezcla de 2-(benciloxi)-5-(3-(dimetilamino)acrilol)benzoato de metilo (68,1 g, 0,20 mol) e hidrazina hidrato (11,0 g, 0,22 mol) en metanol (600 ml) se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 48 horas. Después, el disolvente se retiró y el residuo se purificó por cromatografía (acetato de etilo) sobre una columna de gel de sílice para producir 2-(benciloxi)-5-(1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo con un rendimiento del 70% (43,0 g).

Se calentó a reflujo una suspensión de 2-(benciloxi)-5-(1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo (43,0 g, 0,139 mol) en HCl concentrado (250 ml) durante 2,5 horas, retirando el cloruro de bencilo. Después, la mezcla de reacción se

MS

enfrió y el precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título con un rendimiento del 75,4% (27,0 g).

Preparación 20 de Ácido

5 Ácido 2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-benzoico

Una mezcla de 2-cloro-5-(3-(dimetilamino)acriloil)benzoato de etilo, preparado como se ha descrito en la Preparación 15, (31,7 g, 0,13 mol) y metilhidrazina (12,44 g, 0,32 mol) en metanol (120 ml) se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, el disolvente se evaporó y el
10 residuo se purificó por cromatografía (1:2 de acetato de etilo/hexano) sobre una columna de gel de sílice para producir 2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzoato de etilo con un rendimiento del 28% (9,6 g).

Una suspensión de 2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzoato de etilo (9,6 g, 0,046 mol) y metilato sódico (4,8 g, 0,07 mol) en etanol (150 ml) se
15 calentó a reflujo durante 30 minutos. El precipitado se separó por filtración y se disolvió en agua. La solución acuosa se acidificó con HCl concentrado a un pH de aproximadamente 2, lo que provocó la precipitación. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título en forma de cristales con un rendimiento del 92%.

20

Preparación 21 de Ácidos

Ácido 3-Pirimidin-4-il-benzoico

Se colocaron 3-bromobenzoato de metilo (110 g, 0,51 mol), acetonitrilo seco (500 ml), etinil(trimetil)silano (60,0 g, 0,61 mol), diisopropilamina (62,0 g,
25 0,61 mol) y tetra(trifenilfosfina)paladio (23,6 g, 0,02 mol) en una atmósfera de

argón en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 litro equipado con un agitador magnético y un termómetro. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se enfrió a 10°C. Se añadió yoduro de cobre (9,7 g, 0,06 mol) y la suspensión obtenida se agitó durante 2,5 horas más a 20°C y finalmente

5 durante 3 horas a 60°C. Después, la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche y se filtró. El precipitado de bromhidrato se lavó con éter y el filtrado combinado se lavó con soluciones acuosas saturadas de NH₄Cl y NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía (hexano) sobre una columna de gel de sílice para dar

10 3-(2-(trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo con un rendimiento del 95% (112,8 g).

Una suspensión de 3-(2-(trimetilsilil)etnil)benzoato de metilo (112,8 g, 0,48 mol), diacetato de mercurio (2+) (16,2 g, 0,005 mol) en THF (350 ml) y H₂SO₄ concentrado (40 ml) se agitó a 60°C durante 3 horas. Después, la mezcla se enfrió, se diluyó con éter (500 ml), se filtró para retirar las sales de

15 mercurio precipitadas y se lavó para obtener el medio neutro. Después, la solución se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (4:1 de hexano/acetato de etilo) sobre una columna de gel de sílice para dar 3-acetilbenzoato de metilo con un rendimiento del 75% (65,2 g).

Se añadió (dimetoximetil)dimetilamina (90 ml) a una suspensión de 3-acetilbenzoato de metilo (65,2 g, 0,27 mol) en tolueno (90 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 9 horas, tiempo durante el cual el metanol formado se retiró por filtración. Después, la solución se concentró al vacío y el residuo se purificó a partir de éter por cristalización para dar 3-(3-(dimetilamino)acrilolil)benzoato de metilo en forma de cristales prismáticos de

20 color amarillo con un rendimiento del 80% (68,1 g).

25

Se añadió acetato de imidoformamida (20,3 g, 0,19 mol) a una suspensión de 3-(3-(dimetilamino)acrilóil)benzoato de metilo (30,3 g, 0,13 mol) en tolueno (300 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas, tiempo durante el cual el tolueno y el acetato de dimetilamina se retiraron por destilación. Después, se añadieron de nuevo acetato de imidoformamida (6,7 g) y tolueno (175 ml) y, después de 8 horas, la mezcla se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (3:1 de acetato de etilo/hexano) sobre una columna de gel de sílice para producir 3-(pirimidin-4-il)benzoato de metilo con un rendimiento del 70% (19,5 g).

Una suspensión de 3-(pirimidin-4-il)benzoato de metilo (19,5 g, 0,091 mol) y metilato sódico (7,6 g, 0,14 mol) en etanol (250 ml) se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió y el precipitado formado se separó por filtración y se disolvió en agua. La solución obtenida se acidificó con HCl concentrado a un pH de aproximadamente 2, lo que provocó la precipitación. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título en forma de cristales con un rendimiento del 94% (17,2 g).

Preparación 22 de Ácido

Ácido 1-metil-2-pirrolidin-1-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

Se suspendió 3-nitro-4-clorobenzoato de metilo (72,01 g, 0,334 mol) en acetonitrilo (360 ml) recién destilado con agitación. A esta suspensión se le añadieron acetato sódico anhidro (41,1 g, 0,5 mol) y una solución acuosa al 30% de metilamina (69 ml, 0,67 mol) con agitación vigorosa. La mezcla obtenida se calentó a reflujo durante 7 horas y se mantuvo durante una noche

Mg

con control por TLC (1:2 de cloroformo/ CCl_4). El precipitado de color amarillo se separó por filtración y se mezcló con una solución de K_2CO_3 (25 g) en agua (500 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se filtró. El precipitado de color amarillo se lavó con agua para alcanzar pH 7. El filtrado se concentró en una presión reducida hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 200 ml y se mezcló con una solución de K_2CO_3 (5 g) en agua (100 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se filtró. El precipitado de color amarillo se lavó con agua para alcanzar pH 7. Los dos precipitados anteriores se combinaron y se secaron para dar 4-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo en forma de un polvo de color amarillo con un rendimiento del 96% (67,63 g).

Se suspendió 4-(metilamino)-3-nitrobenzoato de metilo (63,06 g, 0,3 mol) con agitación vigorosa en metanol (700 ml). A la suspensión se le añadió una suspensión de níquel Raney (15 g, recién preparada por tratamiento de aleación 50/50 de níquel-aluminio con la solución de NaOH 2 N) en metanol (30 ml). La mezcla obtenida se calentó a 40-45°C con agitación vigorosa y a la suspensión se le añadió gota a gota hidrazina monohidrato (60 ml, 1,2 mol) durante 3 horas a una temperatura inferior a 55°C. La mezcla se agitó a 50-55°C durante 3 horas y se mantuvo durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó de nuevo a 40-45°C con agitación vigorosa y a la mezcla se le añadió más cantidad de hidrazina hidrato (5 ml). La suspensión se calentó a reflujo durante 2 horas con agitación vigorosa, se enfrió y se diluyó con cloroformo (1 l). La mezcla se pasó a través de tierra de diatomeas (capa superior de 2 cm, diámetro de 17 cm) y gel de sílice (capa inferior de 5 cm) para retirar el níquel Raney. Las capas se lavaron con mezcla de cloroformo/metanol (1:1, 5 x 600 ml). El filtrado se concentró en una presión

MA

reducida. El residuo se diluyó con benceno (100 ml) y la mezcla se concentró en una presión reducida para retirar el agua. Esta operación se repitió para dar 3-amino-4-(metilamino)benzoato de metilo en forma de un sólido cristalino de color pardo con un rendimiento del 99% (53,6 g). Se usó 3-amino-4-

5 (metilamino)benzoato de metilo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se disolvió 3-amino-4-(metilamino)benzoato de metilo (53,6 g, 0,3 mol) en diclorometano anhidro (700 ml). A esta solución se le añadió en varias porciones pequeñas 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 62,59 g, 0,386 mol) con agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

10 durante una noche. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con éter frío (3 x 50 ml) y se secó para dar 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo en forma de cristales de color rosa claro con un rendimiento del 81% (49,75 g).

Se disolvió bromuro de fosforilo (POBr_3 , 102,4 g, 0,357 mol) en

15 dicloroetano (400 ml). A esta solución se le añadió en varias porciones pequeñas 1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo (36,7 g, 0,178 mol) con agitación y la suspensión obtenida se calentó a reflujo con control por TLC (10:1 de cloroformo/1,2-dimetoxietano). Después de que se completara la reacción (aproximadamente 19 horas), la mezcla de reacción

20 se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó cuidadosamente durante 3 horas con agua (50 ml) y con una solución de Na_2CO_3 (100 g) en agua (800 ml), observándose una formación intensa de espuma. La mezcla obtenida se extrajo con cloroformo (2 l). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con cloroformo (500 ml). Las capas orgánicas se combinaron,

25 se lavaron con agua (3 x 250 ml) y se secaron sobre CaCl_2 . La solución

180

orgánica se concentró en una presión reducida. El sólido gris pálido resultante se recrystalizó en acetonitrilo para dar 2-bromo-1-metil-1*H*-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 77,5% (37,1 g).

5 Una mezcla de 2-bromo-1-metil-1*H*-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo (40,0 g, 0,149 mol), pirrolidina (25,37 g, 30 ml, 0,357 mol), fluoruro de cesio CsF (31,61 g, 0,208 mol) y DMSO (240 ml) se puso en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se trató con radiación de microondas con
10 agitación a una temperatura interna de 115°C durante 8 h, se enfrió y se vertió en agua enfriada con hielo (1 l). El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con agua enfriada con hielo (2 x 50 ml) y hexano (2 x 100 ml) y se secó. El producto se mezcló con éter (250 ml) y acetonitrilo (20 ml) y la mezcla se puso en un baño ultrasónico durante 1,5 horas. El precipitado se separó por
15 filtración, se lavó con éter (2 x 50 ml) y se secó para dar 1-metil-2-pirrolidin-1-il-1*H*-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo con un rendimiento del 75% (28,82 g).

Una suspensión de 1-metil-2-pirrolidin-1-il-1*H*-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo (28,8 g, 0,111 mol) en metanol (200 ml) se mezcló con una solución de KOH (12,44 g, 0,222 mol) en agua (200 ml). La mezcla se
20 calentó a reflujo durante 3 horas y se mantuvo durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en una presión reducida para retirar el metanol. El residuo se mezcló con una solución de KHSO₄ (30,21 g, 0,222 mol) en agua (200 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró en una presión reducida y el
25 producto se extrajo del residuo sólido con una mezcla caliente de cloroformo e

161

isopropanol (1:1, aproximadamente 7 l). El extracto obtenido se concentró en una presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla en ebullición de diclorometano e isopropanol (1:1, 500 ml). La solución se calentó a reflujo durante 30 minutos y se enfrió en un congelador. El precipitado formado se
5 separó por filtración y se secó para dar ácido 1-metil-2-pirrolidin-1-il-1H-benzoimidazol-5-carboxílico en forma de un sólido cristalino de color amarillo pálido con un rendimiento del 67% (18,3 g).

Preparación 23 de Ácidos

10 Ácido 7-cloro-4-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

A ácido sulfúrico concentrado (10 ml) enfriado en un baño de hielo/acetona se le añadió 4-(acetilamino)-5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo (500 mg, 2,0 mmol) disponible en el mercado y se agitó durante 5 minutos. Se le añadió gota a gota ácido nítrico fumante (2 ml) durante 10 minutos, mientras
15 se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos más a 0°C. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en hielo (30 ml) y el sólido resultante se aisló por filtración y se secó al vacío para proporcionar 4-(acetilamino)-5-cloro-2-metoxi-3-nitrobenzoato de metilo (497 mg, al 85%).

20 Una mezcla de 4-(acetilamino)-5-cloro-2-metoxi-3-nitrobenzoato de metilo (5,53 g, 18,3 mmol) y níquel Raney (500 mg) en etanol (95 ml) y agua (5 ml) se agitó en una atmósfera de 206,79 kPa (30 libras por pulgada cuadrada (psi)) de hidrógeno durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de arbocel y el filtrado se concentró al vacío para
25 producir 4-(acetilamino)-3-amino-5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo (4,60 g, al

✓ 42

92%).

Se disolvieron 4-(acetilamino)-3-amino-5-cloro-2-metoxibenzoato de metilo (4,60 g, 16,9 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (290 mg, 1,69 mmol) en tolueno y se calentó a reflujo durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron y se repartieron entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 acuoso saturado. El extracto orgánico se concentró para dar 7-cloro-4-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo (4,21 g, al 98%).

Una mezcla de 7-cloro-4-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxilato de metilo (2,00 g, 7,85 mmol) en THF que contenía NaOH 1 M (12 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción no se completó, por lo que se añadió más cantidad de NaOH 1 M (6 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas más. El THF se evaporó y la solución resultante se neutralizó cuidadosamente con HCl concentrado (1,4 ml). Apareció un precipitado blanco después de un periodo de agitación de 10 minutos. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de la recolección por la filtración al vacío y el lavado con agua. El sólido se secó al vacío y se destiló azeotrópicamente con agua residual con metanol para producir ácido 7-cloro-4-metoxi-2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico (1,89 g, al 100%).

Ejemplos

Preparación de Compuestos de Fórmula (1)

Los compuestos de Fórmula (1) se prepararon por uno de los seis procedimientos siguientes usando los ácidos carboxílicos y espirocetonas apropiadas:

Procedimiento A: A tubos de cultivo de 10x75 mm se añadieron 500 µl (1 equivalente ("eq")) de una solución 0,2 M del ácido carboxílico apropiado en DMF anhidro. A esto se añadieron 500 µl (0,10 mmol) de una solución 0,2 M de amina espirocíclica 6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona en dimetilformamida anhidra (DMF). A esto se añadieron 200 µl (1 eq) de una solución 0,5 M de trietilamina en DMF anhidro. Se añadieron a esto 200 µl (1 eq) de una solución 0,5 M de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) en DMF anhidro. Los tubos se taparon y las mezclas de reacción se agitaron durante 16 horas a temperatura ambiente. Los volátiles de los tubos se eliminaron usando un sistema de evaporador rotatorio a 55 °C durante 4 horas. Se añadió a cada tubo dimetilsulfóxido (1540 µl que contenían 0,01% de 2,6-di-t-butil-4-metilfenol (BHT))(concentración teórica final 0,05 M). Los tubos se cubrieron con celofán y se agitaron durante 5 minutos o hasta que se disolvió el producto de cada tubo. El producto se analizó por LC/MS.

De forma alternativa, en el Procedimiento A, se usaron los siguientes procedimientos de análisis y purificación (en lo sucesivo, "Procedimiento A1"). En el Procedimiento A1, los disolventes usados fueron: A: agua, B: acetonitrilo y C: ácido trifluoracético acuoso al 1%. [porcentaje en volumen]

El análisis previo a la purificación se llevó a cabo en una columna Waters de 4,6 x 30 mm (Waters Corp.) X-Bridge C18, 5µm a un caudal de 2,5 ml/minuto en un volumen de inyección de 2 µl en DMSO al siguiente gradiente: acetonitrilo al 5%/agua al 95% hasta acetonitrilo al 95%/agua al 5% durante 3,0 minutos, ácido trifluoracético acuoso al 1% /agua al 99% mantenido a 1%. Los detectores usados incluyeron: detector de Diode Array (DAD), detector de

dispersión de luz evaporativo (ELSD) y espectrometría de masas de tiempo de vuelo: modo de electropulverización positivo (TOF MS: ES (+)).

La cromatografía preparativa se llevó a cabo en una columna 19 x 50 Waters X-Bridge C-18, 5µm a un caudal de 25 ml/minutos en un volumen de inyección de 900 µl en DMSO (10 – 30 mg) usando un gradiente que se determinó en base al tiempo de retención en los análisis previos a la purificación usando detectores DAD, MS: ES (+) con recogida de fracciones inducida por MS de registro de ion con selección; un tubo por inyección.

Tiempo de retención Procedimiento de purificación

Prepurificación (min)

0,4 – 0,7	Gradiente Objetivo 1
0,7 – 1,0	Gradiente Objetivo 2
1,0 – 1,4	Gradiente Objetivo 3
1,4 – 1,8	Gradiente Objetivo 4
1,8 – 2,4	Gradiente Objetivo 5
2,4 – 3,0	Gradiente Objetivo 6

	Tiempo (min)	% A / B / C
Gradiente Objetivo 1	0,0	90 / 5 / 5
	2,0	85 / 10 / 5
	4,0	5 / 90 / 5
Gradiente Objetivo 2	0,0	90 / 5 / 5
	2,0	70 / 25 / 5
	4,0	5 / 90 / 5
Gradiente Objetivo 3	0,0	85 / 10 / 5
	2,0	55 / 40 / 5

185

	4,0	5 / 90 / 5
	0,0	70 / 25 / 5
Gradiente Objetivo 4	2,0	40 / 55 / 5
	4,0	5 / 90 / 5
	0,0	55 / 40 / 5
Gradiente Objetivo 5	2,0	25 / 70 / 5
	4,0	5 / 90 / 5
	0,0	40 / 55 / 5
Gradiente Objetivo 6	2,0	10 / 85 / 5
	4,0	5 / 90 / 5

El análisis después de la purificación se llevó a cabo en una columna de 4,6 x 30 mm Waters X-Bridge C8, 5µm a un caudal de 2,5 ml/minutos usando un volumen de inyección de 2 µl en DMSO usando un gradiente de 4% de B hasta 95% de B durante 3,0 minutos, C mantenido a 1%. Los detectores usados

5 incluyeron: DAD, ELSD, modo TOF MS: ES (+).

Procedimiento B: Se añadió a un matraz la amina o clorhidrato de amina apropiada (1 equivalente), DMF o CH₂Cl₂ (aproximadamente 0,1 M), ácido carboxílico, N,N-diisopropiletilamina (DIEA) (4-6 equivalentes) o trietilamina (TEA) (4-6 equivalentes) y HATU (1-1,3 equivalentes). La mezcla se agitó a

10 temperatura ambiente hasta que se completó la reacción como se determinó por LC/MS. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2x) y luego NaCl acuoso saturado. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por cromatografía de líquidos proporcionando el producto. De forma alternativa (en

15 lo sucesivo, "Procedimiento B1"), se concentró la mezcla de reacción bruta y se purificó directamente por cromatografía como se escribe en el Procedimiento

186

A1.

Procedimiento C: A una solución de una espirocetona, preparada por el Procedimiento B, en MeOH/agua (aproximadamente 0,1 M; V:V 2:1), se añadió LiOH (1-5 eq.). La solución se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de
5 reacción se enfrió, se concentró y se purificó por cromatografía en columna.

Procedimiento D: E viales de 1,77q se añadieron 260 µl de solución 0,25 M de aminas disuelta en una solución de trietilamina 1 M en CH₂Cl₂. Se añadieron a esto 260 µl de una solución 0,25 M del ácido carboxílico en CH₂Cl₂. La mezcla se agitó vorticialmente y se añadieron a esta mezcla 260 µl de HATU
10 en CH₂Cl₂. Se agitó vorticialmente el vial y luego se removi6 a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción bruta se purific6 por cromatografía de líquidos proporcionando el producto deseado.

Procedimiento E: Se a6adi6 en un pocillo de 2,2 ml en una placa de 06 pocillos profundos una soluci6n del 6cido carboxilico (0,5 ml de soluci6n 0,5 M de DMF), una soluci6n de la amina (0,5 ml de soluci6n 0,5 M de DMF) y una
15 soluci6n de HATU (0,5 ml de soluci6n 0,5 M de DMF). A esto se a6adi6 trietilamina (3 equivalentes). La placa se sell6 y se agit6 durante 16 horas. Los disolventes se eliminaron por evaporaci6n centrifuga a presi6n reducida. Los residuos se disolvieron en CH₂Cl₂ (1 ml) y se lavaron secuencialmente con
20 K₂CO₃ (2 x 0,7 ml de soluci6n 0,5 M) y agua (0,7 ml) antes de transferirse a una placa de recogida. El residuo final acuoso se volvi6 a extraer con CH₂Cl₂ (0,5 ml), se reuni6 con el primer extracto de CH₂Cl₂ y se evapor6 hasta sequedad.

Procedimiento F: A una soluci6n de la espirocetona en MeOH/agua (aproximadamente 0,1 M; 2:1 V:V), se a6adi6 LiOH (1-5 eq.). La soluci6n se
25 calent6 a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacci6n se enfri6 a

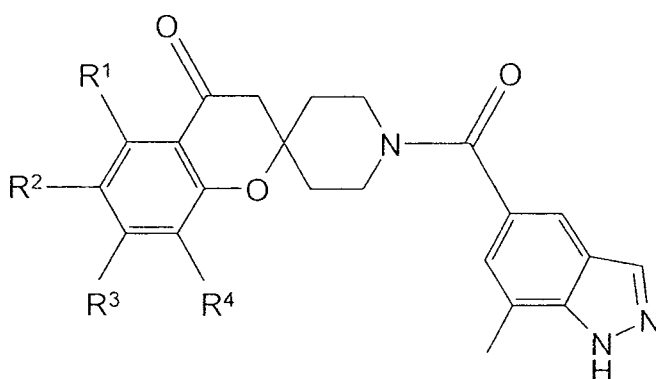
187

continuación, se concentró y se purificó por cromatografía en columna.

Se obtuvieron sales de ácido trifluoracético para los productos finales tras la cromatografía de HPLC usando una fase acuosa que contenía TFA.

5

Ejemplos A1-A35



Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 Cl ₅₀ (nM)	ACC1 n*	ACC2 Cl ₅₀ (nM)	ACC2 n*
A1	B1	H	CH ₃	CH ₃	H	23,5	31	36,4	2
A2	A	H	CH ₃	CH ₃	H	30,1	1		
A3	B	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	14,5	1	17,2	1
A4	B	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	19,5	1	29,9	1
A5	B	H	C(O)NHCH ₃	H	H	29,5	1		
A6	B	Cl	H	OCH ₃	H	31,9	1		
A7	B	H	OCH ₃	H	H	32,5	2	138	2
A8	B	H	Br	CH ₃	H	32,6	2		
A9	B	F	OCH ₃	H	H	37,4	2		
A10	B	H	C(O)NH ₂	H	H	38,2	1		
A11	B	H	C(O)OCH ₃	H	H	40,0	1		
A12	B	H	OCF ₃	H	H	41,9	2		
A13	B	H	Cl	CH ₃	H	45,0	3		

186 2

A14	B	H	Cl	Cl	H	52,0	1		
A15	B	H	CH ₃	H	H	53,6	3		
A16	B	H	OCH ₃	H	H	55,1	1		
A17	B	H	H	Cl	H	70,5	1		
A18	B	CH ₃	Cl	CH ₃	H	72,0	1		
A19	B	OCH ₃	H	Cl	H	81,5	1		
A20	B	H	CF ₃	H	H	96,6	2		
A21	B	H	Cl	F	H	96,6	2		
A22	B	H	F	Cl	H	104	1		
A23	B	H	i-propil	H	H	109	1		
A24	B	H	H	OCH ₃	H	122	1		
A25	B	OCH ₃	H	H	H	112	1		
A26	B	H	Cl	H	H	113	1		
A27	B	H	C(O)N(CH ₃) ₂	H	H	125	1		
A28	B	CH ₃	H	OCH ₃	H	138	1		
A29	B	CH ₃	H	CH ₃	H	146	1		
A30	B	Cl	H	Cl	H	209	1		
A31	B	H	-CN	H	H	234	1		
A32	B	H	H	-CN	H	277	1		
A33	C	H	C(O)OH	H	H	303	1		
A34	B	H	H	fenil	H	395	1		
A35	B	H	-S(O) ₂ CH ₃	H	H	1110	1		

* - n es el número de veces que se realizó el ensayo.

Ej. A1: Se usó el Procedimiento B1 para formar 6,7-dimetil-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro-[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona como sigue. Se trató una solución de 6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (300 mg, 0,83 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) con trietilamina (0,70 ml, 5,0 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio ("HATU") (317 mg, 0,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

189

durante 6 horas antes de eliminar los disolventes a presión reducida y purificar por cromatografía proporcionando el compuesto del epígrafe (50 mg, 48%). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,24 (s ancho, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,66 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

- 5 Ej. A2: Se usó el Procedimiento A para formar sal del ácido 6,7-dimetil-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro-[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona trifluoracético como sigue. A tubos de cultivo de 10x75 mm se añadieron 400 μl (0,08 mmol) de una solución 0,2 M de 6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona en dimetilformamida anhidra (DMF) seguido por una barra de
- 10 agitación. A esto se añadieron 400 μl (1 eq) de una solución 0,2 M del ácido carboxílico apropiado en DMF anhidro. A esto se añadieron 160 μl (1 eq) de una solución 0,5 M de trietilamina en DMF anhidro. A esto se añadieron 160 μl (1 eq) de una solución 0,5 M de HATU en DMF anhidro. Los tubos se cubrieron con celofán y las mezclas de reacción se agitaron durante 16 horas. Los
- 15 volátiles de los tubos se eliminaron usando un sistema de evaporador rotatorio con calentamiento medio. Se añadió a cada tubo dimetilsulfóxido (1540 μl que contenía 0,01% de 2,6-di-t-butil-4-metilfenol (BHT)) (concentración teórica final 0,05 M). Los tubos se cubrieron con celofán y se agitaron durante 5 minutos o hasta que se disolvió el producto que sigue de cada tubo. MS(ACPI) m/z 404
- 20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, TR de HPLC 1,56 minutos, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,24 (s ancho, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,66 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

- Ej. A3: 6-isopropoxi-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 434, TR de HPLC 2,4. RMN de ^1H
- 25 (CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,27-7,28 (m, 2H), 7,10-7,12

790

(dd, 1H), 6,94-6,96 (d, 1H), 4,49-4,54 (m, 1H), 2,75 (s ancho, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,32-1,33 (d, 6H)

Ej. A4: 6-etoxi-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z (M+H)⁺ 420 TR de HPLC 2,4. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,30-7,31 (d, 1H), 7,12-7,14 (dd, 1H), 6,95-6,97 (d, 1H), 4,01-4,05 (m, 2H), 2,75 (s ancho, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,40-1,43 (t, 3H)

Ej. A5: N-metil-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxamida, MS(ACPI) m/z (M+H)⁺ 433
10 TR de HPLC 1,7

Ej. A6: 5-cloro-7-metoxi-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z (M+H)⁺ 440. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,53-6,54 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,58 (s, 3H)

15 Ej. A7: sal del ácido trifluoracético de 6-metoxi-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 406 (M+H)⁺, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (d, J=3, 1H), 7,15 (dd, J=3, 8,8, 1H), 6,96 (d, J=8,8, 1H), 2,77 (s ancho, 2H), 2,63 (s, 3H)

Ej. A8: 6-bromo-7-metil-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 486(M+H)⁺, TR de HPLC 2,64 minutos

Ej. A9: 5-fluoro-6-metoxi-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 424 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,1 minutos

Ej. A10: 1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxamida, MS(ACPI) m/z (M+H)⁺ 419 TR de HPLC 1,6

25 Ej. A11: 1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrospiro[cromeno-

pal

2,4'-piperidin]-6-carboxilato de metilo, MS(ACPI) m/z 434 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,15 minutos

Ej. A12: 1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-6-(trifluorometoxi)spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 460 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,5 minutos ,
5 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,38 (dd, J=2,6, 9,3, 1H), 7,07 (d, J=8,8, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,59 (s, 3H)

Ej. A13: 6-cloro-7-metil-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 424 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,5 minutos,
10 RMN de ¹H (CDCl₃) δ 9,40 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 2,72 (s, 2H)

Ej. A14: 6,7-dicloro -1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 444 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,6 minutos,
RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,65 (s, 3H)

15 Ej. A15: 6-metil-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 390 (M+H)⁺, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,68-7,69 (m, 2H), 7,34 (dd, J=2,6, 8,3, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,8), 2,75 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)

20 Ej. A16: 6-metoxi-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 406 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,1 minutos,
RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,27 (d, J=3,1, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,18 (d, J=3,3, 1H), 7,16 (d, J=3,1, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,60 (s, 3H)

Ej. A17: 7-cloro-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-
25 piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 410 (M+H)⁺, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,13 (s,

192

1H), 7,82 (d, J=8,2, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02-7,03 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,58 (s, 3H)

Ej. A18: 6-cloro-5,7-dimetil-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 438(M+H)⁺,

5 TR de HPLC 2,7 minutos

Ej. A19: 7-cloro-5-metoxi-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z (M+H)⁺ 440. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,43-6,44 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,76 (s, 2H), 2,59 (s, 3H)

10 Ej. A20: 1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-6-(trifluorometil)spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 444 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,5 minutos, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,76 (dd, J=2,0, 8,8, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,8, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,59 (s, 3H)

Ej. A21: 6-cloro-7-fluoro-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 426 (M-H)⁻, TR de HPLC 2,4 minutos, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,3, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,85 (d, J=3,1, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,59 (s, 3H)

Ej. A22: 7-cloro-6-fluoro-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 428 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,4 minutos, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,3, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (d, J=5,7, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,62 (s, 3H)

Ej. A23: 6-isopropil-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 418(M+H)⁺, TR de HPLC 2,5 minutos

Ej. A24: 7-metoxi-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 406 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,0 minutos,

25

193

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,8$, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,59 (dd, $J=8,8$, 2,6, 1H), 6,47 (dd, $J=2,0$, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,60 (s, 3H)

Ej. A25: 5-metoxi-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, TR de HPLC 1,9 minutos, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,41 (t, $J=8,3$, 1H), 6,62 (d, $J=8,8$, 1H), 6,53 (d, $J=8,3$, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,75 (s, 2H), 2,60 (s, 3H)

Ej. A26: 6-cloro-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 410 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 7,84 (d, $J=2,6$, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,46 (dd, $J=8,8$, 3,1, 1H), 7,00 (d, $J=8,8$, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,61 (s, 3H)

Ej. A27: N,N-dimetil-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxamida, MS(ACPI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 447 TR de HPLC 1,7.

15 Ej. A28: 7-metoxi-5-metil-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 420 TR de HPLC 2,3. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,13 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,36-6,38 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,71 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,59 (s, 3H)

20 Ej. A29: 5,7-dimetil-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, TR de HPLC 2,5 minutos

Ej. A30: 5,7-dicloro-1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 444 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, TR de HPLC 2,5 minutos

Ej. A31: 1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carbonitrilo, MS(ACPI) m/z 401 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, TR de HPLC 1,9
25 minutos, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,21-8,23 (m, 2H), 7,77 (dd, $J=8,8$, 1H), 7,74 (s,

194

1H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,8, 1H), 2,85 (s, 2H), 2,66 (s, 3H)

Ej. A32: 1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-7-carbonitrilo, MS(ACPI) m/z 401 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,3 minutos, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,97 (d, J=7,7, 1H), 7,71 (s, 1H),
5 7,38 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,62 (s, 3H)

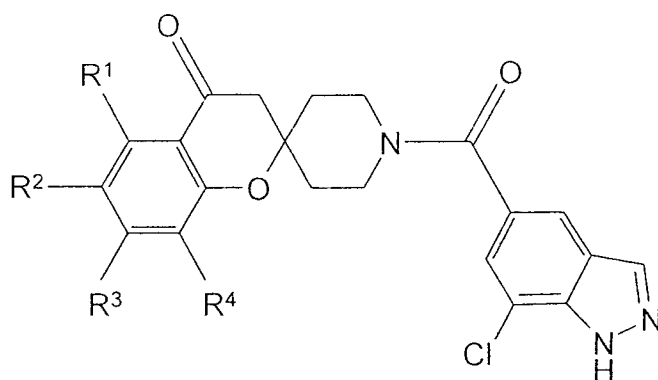
Ej. A33: Se usó el Procedimiento C para preparar sal del ácido trifluoracético de ácido 1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxílico. A una solución de metil 1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrospiro[cromeno], preparado por el Procedimiento B
10 en MeOH/agua (1,4 ml, 2:1), se añadió LiOH (7,5 mg). La solución se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces, se concentró y se purificó por cromatografía en columna. MS(ACPI) m/z 420 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,0 minutos. MS(ACPI) m/z 420 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,85 minutos.

Ej. A34: 1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-7-fenilspiro[cromeno-2,4'-
15 piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 452 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,6 minutos

Ej. A35: 1'-[(7-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]-6-(metilsulfonil)spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 454 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,85 minutos, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,47 (d, J=2,6, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (dd, J=1,3, 8,8, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,22 (d, J=8,8, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,86
20 (s, 2H), 2,60 (s, 3H)

Ejemplos B1-B14

VPS



Ej.	Procedi- miento	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 Cl ₅₀ (nM)	ACC1 n*	ACC2 Cl ₅₀ (nM)	ACC2 n*	MS (ACPI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	TR de HPLC (min)
B1	B	H	CH ₃	CH ₃	H	24,1	1			424	2,3
B2	B	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	16,1	1	31,1	1	454	2,5
B3	B	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	21,4	1	34,3	1	440	2,4
B4	B	H	Cl	CH ₃	H	56,8	2	127	1	444	2,5
B5	B	H	OCH ₃	H	H	81,0	1	231	1	426	2,3
B6	B	OCH ₃	H	H	H	109	1			426	1,9
B7	B	H	H	OCH ₃	H	166	1			426	2,1
B8	B	H	Cl	H	H	166	1			428	2,5
B9	B	Cl	H	Cl	H	180	1			465	2,6
B10	B	H	F	Cl	H	209	1			448	2,4
B11	B	F	OCH ₃	H	H	217	1			444	2,1
B12	B	H	CF ₃	H	H	257	3			464	2,5
B13	B	H	Cl	F	H	287	1			446	2,5
B14	B	H	CN	H	H	331	1			421	2,2

* - n es el número de veces que se realizó el ensayo.

Ej. B1: 1'-[(7-cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,16 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 2,70 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s,

gab

3H)

Ej. B2: 1'-[(7-cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-6-isopropoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,18 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,32-7,33 (d, 1H), 7,10-7,12 (dd, 1H), 6,94-6,96 (d, 1H), 4,49-4,54 (m, 1H),
5 2,84 (s ancho, 2H), 2,75 (s ancho, 2H), 1,32-1,34 (d, 6H)

Ej. B3: 1'-[(7-cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-6-etoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,18 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,30-7,31 (d, 1H), 7,12-7,15 (dd, 1H), 6,95-6,97 (d, 1H), 4,01-4,05 (q, 2H),
2,84 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 1,40-1,43 (t, 3H)

10 Ej. B4: 6-cloro-7-metil-1'-[(7-cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 2,72 (s, 2H), 2,38 (s, 3H)

Ej. B5: 1'-[(7-cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-6-metoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,48 (m,
15 1H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,73 (s, 2H)

Ej. B6: 1'-[(7-cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-5-metoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,19 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H), 6,63 (d, $J=8,3$, 1H), 6,54 (d, $J=8,3$, 1H), 3,93 (s, 3H),
20 2,75 (s, 2H)

Ej. B7: 1'-[(7-cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-7-metoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,18 (s, 1H), 7,83 (d, $J=5,2$, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,59-6,62 (m, 1H), 6,47-6,48 (m, 1H), 3,87 (s, 3H),
2,73 (s, 2H)

25 Ej. B8: 6-cloro-1'-[(7-cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-

100

piperidin]-4(3H)-ona, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,19 (s, 1H), 7,85 (d, $J=3,1$, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (dd, $J=8,8$, 2,5, 1H), 7,00 (d, $J=8,8$, 1H), 2,78 (s, 2H)

Ej. B9: 5,7-dicloro-1'-[(7-cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,18 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,08 (d, $J=2,1$, 1H), 7,01 (d, $J=1,5$, 1H), 2,81 (s, 1H)

Ej. B10: 7-cloro-1'-[(7-cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-6-fluorospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,18 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,3$, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,15 (d, $J=5,7$, 1H), 2,78 (s, 2H)

10 Ej. B11: 1'-[(7-cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-5-fluoro-6-metoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

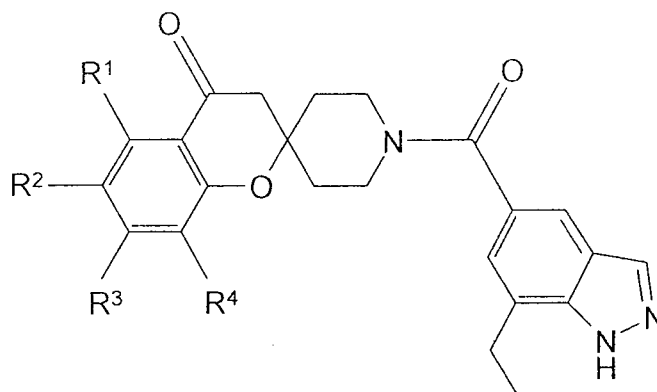
Ej. B12: 1'-[(7-cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-6-(trifluorometil)spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,19 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (dd, $J=8,3$, 2,1, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,16 (d, $J=8,9$, 1H), 2,84 (s, 2H)

15 Ej. B13: 6-cloro-1'-[(7-cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-7-fluorospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 7,90-7,93 (m, 1H), 7,75 (d, $J=1,2$, 1H), 7,47 (d, $J=1,2$, 1H), 6,83 (d, $J=9,6$, 1H), 2,75 (s, 2H)

Ej. B14: 1'-[(7-cloro-1H-indazol-5-il)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carbonitrilo

198

Ejemplos C1-C5



Ej.	Procedi- miento	R1	R2	R3	R4	ACC1 Cl ₅₀ (nM)	ACC1 n*	MS (ACPI) m/z (M+H) ⁺	TR de HPLC (min)
C1	B	H	CH ₃	CH ₃	H	17,5	2	418	2,5
C2	B	H	OCH ₃	H	H	22,6	2	420	2,2
C3	B	OCH ₃	H	CH ₃	H	29,5	2	434	2,2
C4	B	H	Cl	CH ₃	H	30,6	2	438	2,7
C5	B	H	CO(O)CH ₃	H	H	49,8	2	448	2,3

* - n es el número de veces que se realizó el ensayo.

Ej. C1: 1'-[(7-etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-
5 piperidin]-4(3H)-ona

Ej. C2: 1'-[(7-etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-6-metoxispiro[cromeno-2,4'-
piperidin]-4(3H)-ona

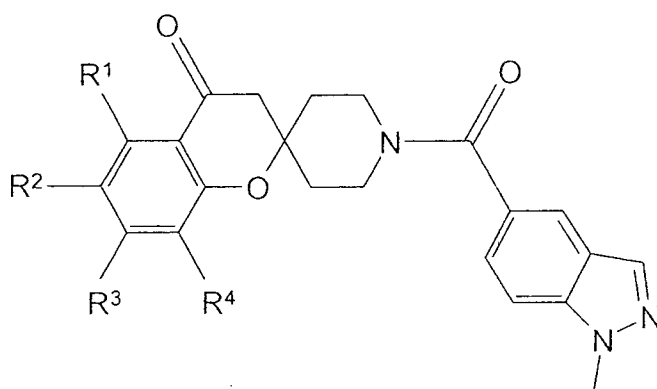
Ej. C3: 1'-[(7-etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-5-metoxi-7-metilspiro[cromeno-2,4'-
piperidin]-4(3H)-ona

10 Ej. C4: 6-cloro-1'-[(7-etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-7-metilspiro[cromeno-2,4'-
piperidin]-4(3H)-ona

Ej. C5: 1'-[(7-etil-1H-indazol-5-il)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrospiro[cromeno-

199

2,4'-piperidin]-6-carboxilato de metilo

Ejemplos D1-D3

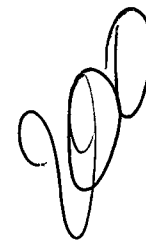
Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 Cl ₅₀ (nM)	ACC1 n*	MS(ACPI) m/z (M+H) ⁺	TR de HPLC (min)
D1	B	H	CH ₃	CH ₃	H	57,9	1	404	2,5
D2	B	H	OCH ₃	H	H	216	1	406	2,2
D3	B	H	Cl	CH ₃	H	250	1	424	2,7

5 * - n es el número de veces que se realizó el ensayo.

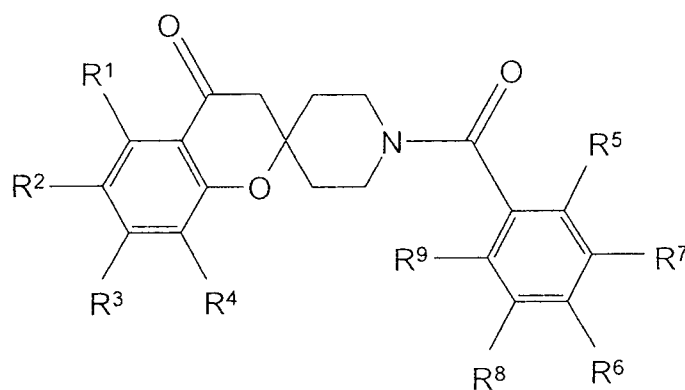
Ej. D1: 6,7-dimetil-1'-[(1-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. D2: 6-metoxi-1'-[(1-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

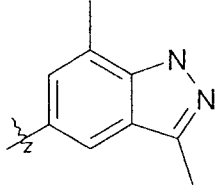
10 Ej. D3: 6-cloro-7-metil-1'-[(1-metil-1H-indazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona



Ejemplos E1-E4



Ej.		Procedimiento	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 Cl ₅₀ (nM)	ACC1 n*
E1		B	H	CH ₃	CH ₃	H	96,5	2
E2		B	H	Cl	CH ₃	H	108	2
E3		B	H	CH ₃	CH ₃	H	9,8	1

E4		B	H	C(O)OCH ₃	H	H	54,3	1
----	---	---	---	----------------------	---	---	------	---

* - n es el número de veces que se realizó el ensayo.

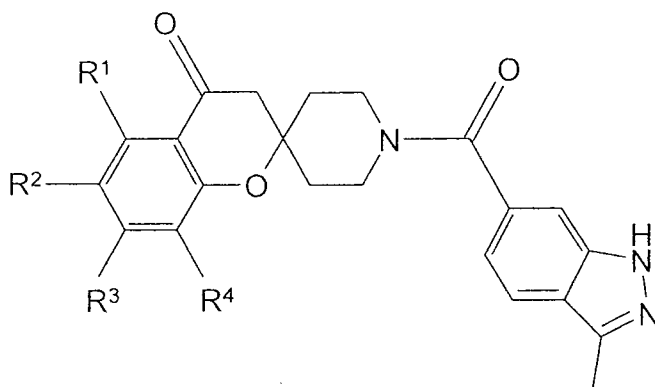
Ej. E1: 1'-(1H-indazol-5-ilcarbonil)-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 390 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,2 minutos

Ej. E2: 6-cloro-1'-(1H-indazol-5-ilcarbonil)-7-metilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 410 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,3 minutos

Ej. E3: 1'-[(3,7-dimetil-1H-indazol-5-il)carbonil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z (M+H)⁺ 418, TR de HPLC 2,4

Ej. E4: 1'-[(3,7-dimetil-1H-indazol-5-il)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxilato de metilo, MS(ACPI) m/z 448 (M+H)⁺ TR de HPLC 2,3

Ejemplos F1-F5



Ej.	Procedi- miento	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 Cl ₅₀ (nM)	ACC1 n*	MS (ACPI) m/z (M+H) ⁺	TR de HPLC (min)
-----	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------------------------	------------	--	---------------------

F1	B	H	CH ₃	CH ₃	H	35,7	1	404	2,5
F2	B	H	OCH ₃	H	H	49,2	1	406	2,1
F3	B	H	Cl	CH ₃	H	107	1	424	2,5
F4	B	H	C(O)OCH ₃	H	H	126	1	434	2,3
F5	C	H	C(O)OH	H	H	586	1	420	2,0

* - n es el número de veces que se realizó el ensayo.

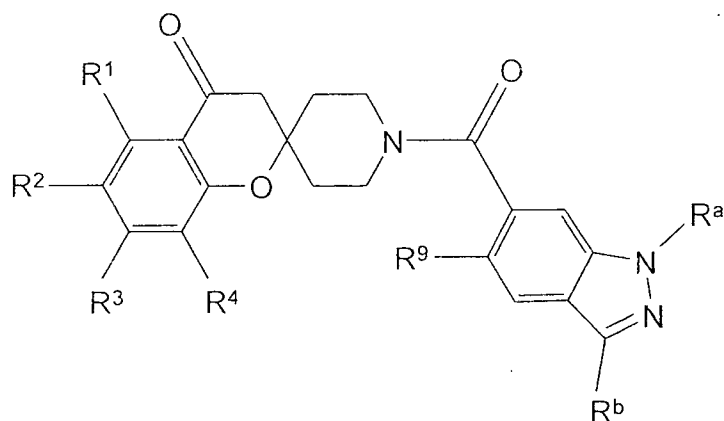
Ej. F1: 6,7-dimetil-1'-[(3-metil-1H-indazol-6-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. F2: 6-metoxi-1'-[(3-metil-1H-indazol-6-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. F3: 6-cloro-7-metil-1'-[(3-metil-1H-indazol-6-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. F4: 1'-[(3-metil-1H-indazol-6-il)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxilato de metilo

10 Ej. F5: Se usó el Procedimiento C para formar sal del ácido trifluoracético del ácido 1'-[(3-metil-1H-indazol-6-il)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxílico. Se usó el Procedimiento B para preparar 1'-[(3-metil-1H-indazol-6-il)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxilato de metilo. A una solución de 1'-[(3-metil-1H-indazol-6-il)carbonil]-4-oxo-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxilato de metilo en MeOH/agua (1,4 ml, 2:1), se añadió LiOH (7,5 mg). La solución se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió seguidamente, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (16,6 mg, 33%).



Ej.	Procedi- miento	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	ACC1 Cl ₅₀ (nM)	ACC1 n*	MS (ACPI) m/z (M+H) ⁺	TR de HPLC (min)
G1	A1	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H	271	1	390	1,56
G2	A1	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H	167	2	404	1,67
G3	A1	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	75,4	2	418	1,71
G4	A1	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	80,1	2	432	1,84
G5	A	H	Cl	H	H	Br	H	H	H	>1,000	1	475	1,77

* - n es el número de veces que se realizó el ensayo.

Ej. G1: sal del ácido trifluoracético de 1'-(1H-indazol-6-ilcarbonil)-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

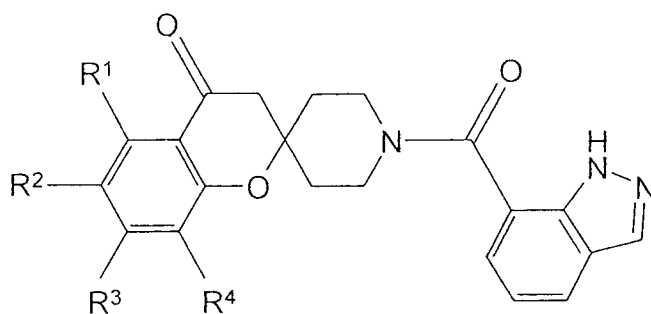
5 Ej. G2: 6,7-dimetil-1'-[(1-metil-1H-indazol-6-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. G3: 1'-[(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)carbonil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

10 Ej. G4: 1'-[(3-etil-1-metil-1H-indazol-6-il)carbonil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. G5: 1'-[(7-bromo-1H-indazol-6-il)carbonil]-6-clorospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ejemplos H1-H24



Ej.	Procedi- miento	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 Cl ₅₀ (nM)	ACC1 n*	MS (ACPI) m/z (M+H) ⁺	TR de HPLC (min)
H1	D	H	CH ₃	CH ₃	H	163	2	390	2,5
H2	B	H	CH ₃	Cl	H	226	1	410	2,55
H3	B	H	Br	CH ₃	H	264	1	454	2,65
H4	B	OCH ₃	H	CH ₃	H	279	1	406	2,1
H5	B	H	Cl	CH ₃	H	321	1	410	2,5
H6	B	F	OCH ₃	H	H	381	1	410	2,15
H7	B	H	OCH ₃	H	H	562	1	392	2,25
H8	B	CH ₃	Cl	CH ₃	H	590	1	424	2,7
H9	B	H	CH ₃	H	H	634	1	376	3,2
H10	B	H	i- propil	H	H	693	1	404	2,6
H11	B	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	756	1	452	2
H12	B	H	H	CH ₃	H	850	2	376	2,3
H13	E	H	CH ₃	H	CH ₃	1320	1	390	3,4
H14	E	H	Cl	H	H	1390	1	396	3,4
H15	B	Cl	H	Cl	H	1480	1	400	2,6
H16	E	OCH ₃	H	H	H	1620	1	392	2,7

H17	B	OCH ₃	Cl	H	H	1830	1	426	2,3
H18	B	H	H	fenil	H	2210	1	438	2,65
H19	D	H	H	F	H	2350	2	380	2,2
H20	D	OCH ₃	H	H	H	2430	2	392	2,0
H21	B	H	H	OCH ₃	H	2530	1	392	2,1
H22	B	H	Cl	H	Cl	2660	1	430	2,6
H23	B	H	H	H	H	>3000	1	362	2,2
H24	B	H	H	H	H	3540	1	362	2,2

* - n es el número de veces que se realizó el ensayo.

Ej. H1: Se usó el Procedimiento D para formar 1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona. De forma específica, se añadieron a un vial de 1,77 g 260 µl de solución 0,25 M de 6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona disuelta en una solución 1 M de trietilamina en CH₂Cl₂. A esto se añadieron 260 µl de una solución 0,25 M de ácido 1H-indazol-7-carboxílico en CH₂Cl₂. La mezcla se agitó vorticialmente y se añadieron a esta mezcla 260 µl de HATU en CH₂Cl₂. El vial se giró vorticialmente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía de líquidos proporcionando el producto del epígrafe.

Ej. H2: 7-cloro-1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-6-metilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. H3: 6-bromo-1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-7-metilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. H4: 1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-5-metoxi-7-metilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. H5: 6-cloro-1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-7-metilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. H6: 5-fluoro-1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-6-metoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. H7: 1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-6-metoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

5 Ej. H8: 6-cloro-1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-5,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. H9: 1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-6-metilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

10 Ej. H10: 1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-6-isopropilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. H11: 1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-5,6,7-trimetoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. H12: 1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-7-metilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

15 Ej. H13: Se usó el Procedimiento E para formar 1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-6,8-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona. En un pocillo de 2,2 ml en una placa de 96 pocillos profundos se añadió a una solución de ácido 1H-indazol-7-carboxílico (0,5 ml de solución 0,5 M de DMF), una solución de 6,8-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (0,5 ml de solución 0,5 M de DMF) y una solución de HATU (0,5 ml de solución 0,5 M de DMF). A esto se
20 añadió trietilamina (3 equivalentes). La placa se selló y se agitó durante 16 horas. Los disolventes se eliminaron por evaporación centrífuga a presión reducida. Los residuos se disolvieron en CH₂Cl₂ (1 ml) y se lavaron secuencialmente con K₂CO₃ (2 x 0,7 ml de solución 0,5 M) y agua (0,7 ml)
25 antes de transferirse a una placa de recogida. El residuo acuoso final se volvió

a extraer con CH_2Cl_2 (0,5 ml), se reunió con el primer extracto de CH_2Cl_2 y se evaporó hasta sequedad. MS(ACPI) m/z 390. $(\text{M}+\text{H})^+$, TR de HPLC 3,4 minutos.

Ej. H14: 6-cloro-1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

5 Ej. H15: 5,7-dicloro-1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. H16: 1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-5-metoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

10 Ej. H17: 6-cloro-1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-5-metoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. H18: 1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-7-fenilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. H19: 7-fluoro-1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

15 Ej. H20: 1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-5-metoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,11 (s, 1H), 7,85 (d, $J=7,9$, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 6,61 (d, $J=8,3$, 1H), 6,52 (d, $J=8,3$, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,72 (s, 2H)

20 Ej. H21: 1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)-7-metoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

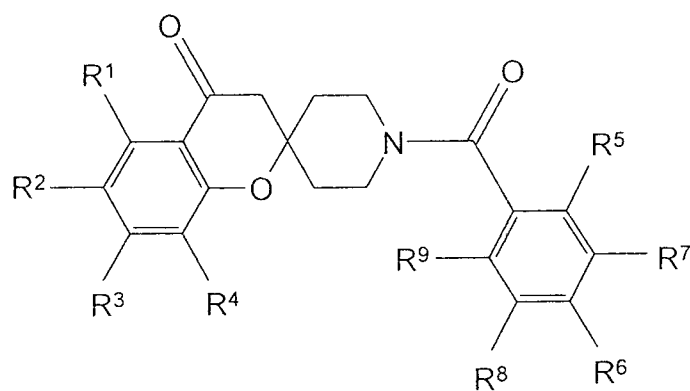
Ej. H22: 6,8-dicloro-1'-(1H-indazol-7-ilcarbonil)spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. H23: 1'-[(1H-indazol-7-il)carbonil]-6-cloro-7-metilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

25 Ej. H24: 1'-[(1H-indazol-7-il)carbonil]-6-cloro-7-metilspiro[cromeno-2,4'-

piperidin]-4(3H)-ona

Ejemplos J1-J3



Ej.		Procedimiento	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 Cl ₅₀ (nM)	ACC1 n*
J1		B	H	Cl	CH ₃	H	345	1
J2		B	H	Cl	CH ₃	H	375	1
J3		B	H	CH ₃	CH ₃	H	353	1

5 * - n es el número de veces que se realizó el ensayo.

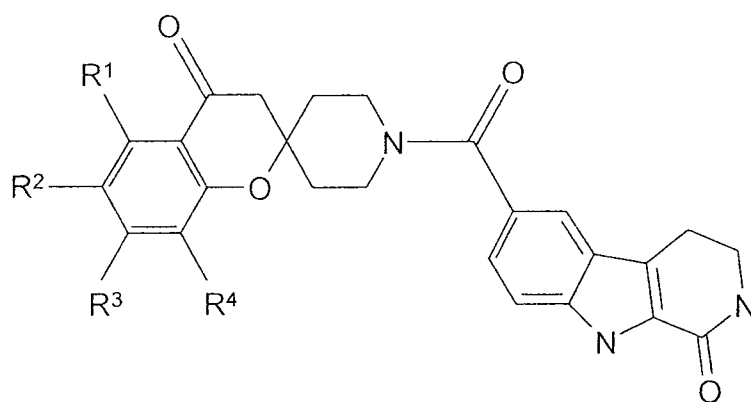
Ej. J1: 1'-[(5-bromo-1H-indazol-7-il)carbonil]-6-cloro-7-metilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 488 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,8 minutos

Ej. J2: 6-cloro-1'-(1H-indazol-4-ilcarbonil)-7-metilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 410 (M+H)⁺, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,3, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,23 (d, J=6,8, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,40 (s, 3H)

Ej. J3: 6,7-dimetil-1'-[(2-metil-2H-indazol-6-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 404 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,4 minutos

10

Ejemplos K1-K3



Ej.	Procedimiento	R1	R2	R3	R4	ACC1 Cl ₅₀ (nM)	ACC1 n*	MS (ACPI) m/z (M+H) ⁺	TR de HPLC (min)
K1	A	H	CH ₃	CH ₃	H	9,98	1	458	1,62
K2	A	OCH ₃	H	H	H	28,8	1	460	1,28
K3	A	H	Cl	H	H	106	1	464	1,66

* - n es el número de veces que se realizó el ensayo.

Ej. K1: 6,7-dimetil-1'-[(1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-6-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

15 Ej. K2: 5-metoxi-1'-[(1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-6-

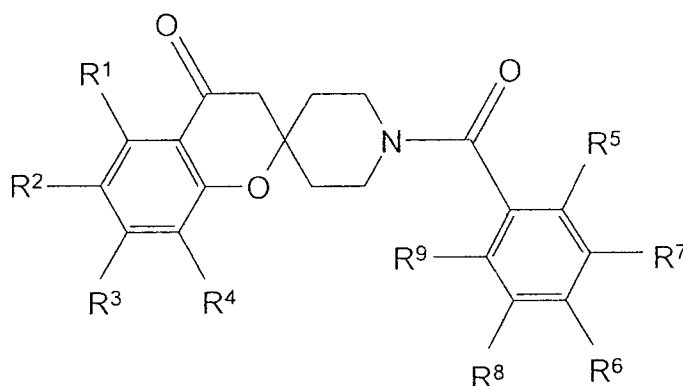
9/10

il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

Ej. K3: 6-cloro-1'-[(1-oxo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-beta-carbolin-6-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

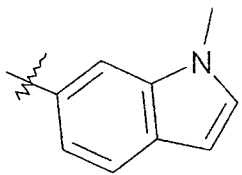
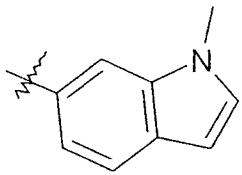
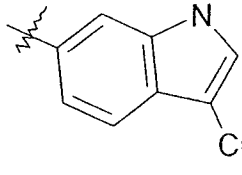
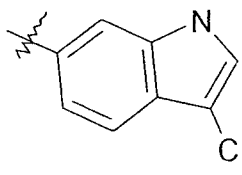
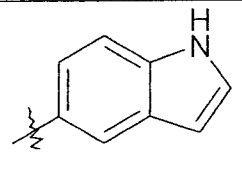
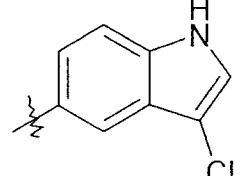
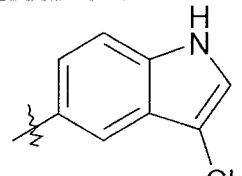
5

Ejemplos L1-L48

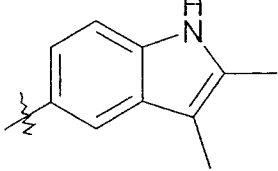
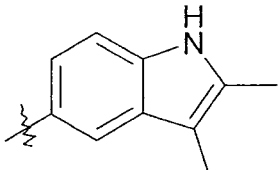
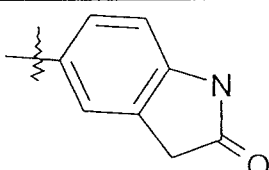
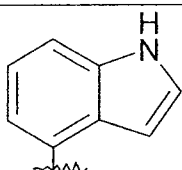
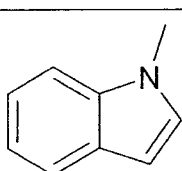
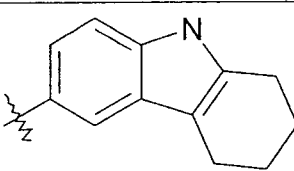
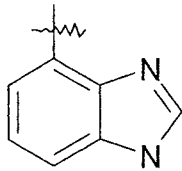


Ej.		Procedi- miento	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 Cl ₅₀ (nM)	ACC1 n*
L1		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	190	1
L2		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	155	2
L3		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	368	2

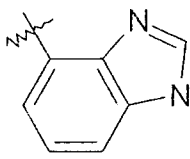
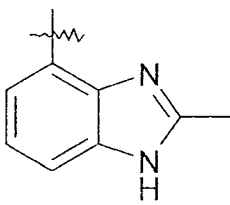
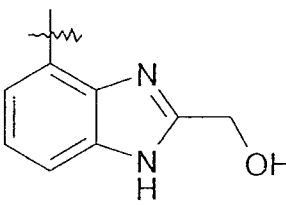
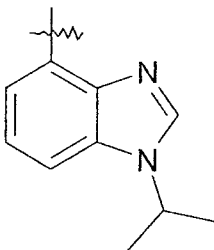
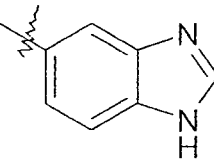
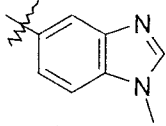
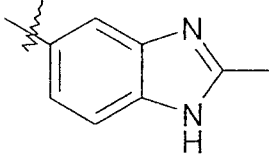
all

L4		A	H	CH ₃	CH ₃	H	83,3	1
L5		A	H	Cl	H	H	<1,000	1
L6		A	OCH ₃	H	H	H	47,3	1
L7		A	H	Cl	H	H	183	1
L8		B	H	Cl	CH ₃	H	456	1
L9		A	H	CH ₃	CH ₃	H	43,8	1
L10		A	OCH ₃	H	H	H	101	1

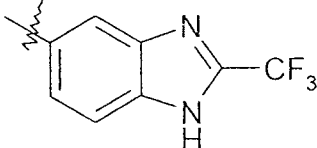
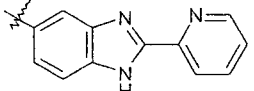
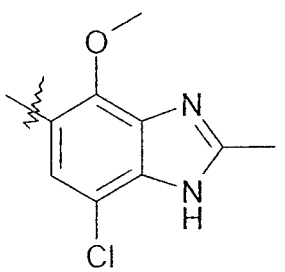
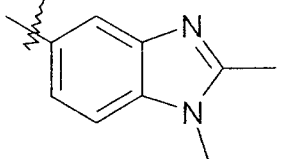
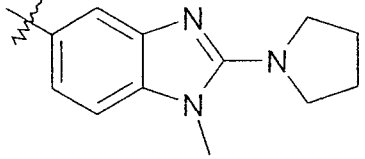
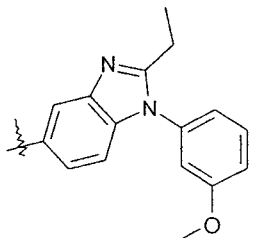
212

L11		A	OCH ₃	H	H	H	113	1
L12		A	H	Cl	H	H	<1,000	1
L13		A	H	CH ₃	CH ₃	H	<3,000	1
L14		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	479	2
L15		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	415	2
L16		A	OCH ₃	H	H	H	65,0	1
L17		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	885	1

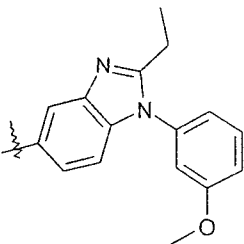
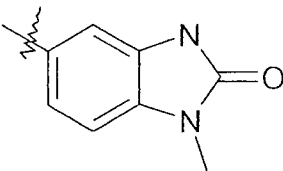
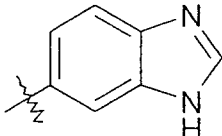
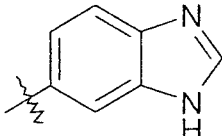
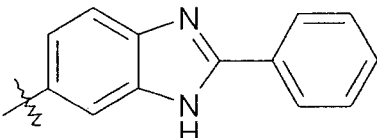
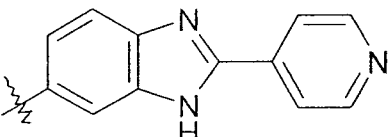
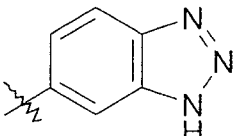
23

L18		B	H	Cl	CH ₃	H	2010	1
L19		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
L20		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	919	2
L21		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	670	2
L22		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	164	2
L23		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	1170	2
L24		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	825	2

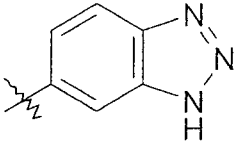
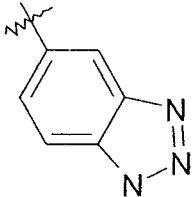
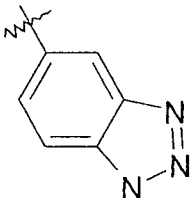
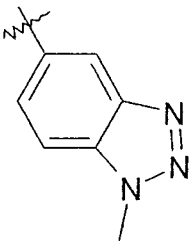
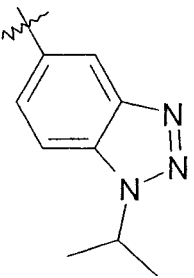
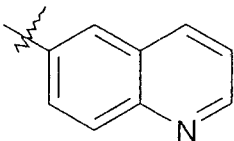
214

L25		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	613	2
L26		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	63,5	1
L27		A	H	Cl	H	H	>1,000	1
L28		A	H	CH ₃	CH ₃	H	3150	1
L29		A	H	CH ₃	CH ₃	H	130	1
L30		B	H	H	H	H	390	2

2/5

L31		B	OCH ₃	H	H	H	1140	1
L32		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	190	1
L33		A	H	CH ₃	CH ₃	H	99,9	1
L34		A	H	Cl	H	H	>1,000	1
L35		A1	OCH ₃	H	H	H	15,5	1
L36		A	H	CH ₃	CH ₃	H	50,7	1
L37		A	H	CH ₃	CH ₃	H	151	1

9/6

L38		A	H	Cl	H	H	<1,000	1
L39		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	362	1
L40		B	H	Cl	CH ₃	H	4860	1
L41		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
L42		A	H	Cl	H	H	>1,000	1
L43		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	121	1

L44		A	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
L45		A	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
L46		B	H	Cl	CH ₃	H	369	1

* - n es el número de veces que se realizó el ensayo

Ej. L1: sal del ácido trifluoracético de 1'-(1H-indol-7-ilcarbonil)-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 389 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,9 minutos

5 Ej. L2: sal del ácido trifluoracético de 1'-(1H-indol-6-ilcarbonil)-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 389 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,80 minutos

Ej. L3: sal del ácido trifluoracético de 6,7-dimetil-1'-[(2-metil-1H-indol-6-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 403 (M+H)⁺,

10 TR de HPLC 1,89 minutos

Ej. L4: 6,7-dimetil-1'-[(1-metil-1H-indol-6-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 403 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,88

Ej. L5: 6-cloro-1'-[(1-metil-1H-indol-6-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 409 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,08.

15 Ej. L6: 1'-[(3-cloro-1H-indol-6-il)carbonil]-5-metoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 425 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,63

Ej. L7: 6-cloro-1'-[(3-cloro-1H-indol-6-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-

7/8

4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 429 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,9

Ej. L8: 6-cloro-1'-(1H-indol-5-ilcarbonil)-7-metilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 456 (M+H)⁺, Tiempo de retención de HPLC 2,8 minutos, RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 11,29 (s, 1H), 7,63-7,64 (m, 2H), 7,41-7,43 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,14-7,15 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 2,87 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

Ej. L9: 1'-[(3-cloro-1H-indol-5-il)carbonil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 423 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,85

Ej. L10: 1'-[(3-cloro-1H-indol-5-il)carbonil]-5-metoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 425 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,54

10 Ej. L11: 1'-[(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)carbonil]-5-metoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 419 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,68

Ej. L12: 6-cloro-1'-[(2,3-dimetil-1H-indol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 423 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,88

15 Ej. L13: 6,7-dimetil-1'-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 405 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,45

Ej. L14: sal del ácido trifluoracético de 1'-(1H-indol-4-ilcarbonil)-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 389 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,7771 minutos

20 Ej. L15: 6,7-dimetil-1'-[(1-metil-1H-indol-4-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 403 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,88 minutos

Ej. L16: 5-metoxi-1'-(2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-6-ilcarbonil)spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 445 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,7

25 Ej. L17: sal del ácido trifluoracético de 1'-(1H-bencimidazol-4-ilcarbonil)-6,7-

219

dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 390 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,24 minutos

Ej. L18: 1'-(1H-bencimidazol-4-ilcarbonil)-6-cloro-7-metilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 410 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,2 minutos,

5 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,61 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,3, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,34 (t, J=7,8, 1H), 7,29 (d, J=7,3, 1H), 7,16 (s, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).

Ej. L19: sal del ácido trifluoracético de 6,7-dimetil-1'-[(2-metil-1H-bencimidazol-4-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 404 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,28 minutos

10 Ej. L20: sal del ácido trifluoracético de 1'-[[2-(hidroximetil)-1H-bencimidazol-6-il]carbonil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 420 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,17 minutos

Ej. L21: sal del ácido trifluoracético de 1'-[(1-isopropil-1H-bencimidazol-4-il)carbonil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 432 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,38 minutos

Ej. L22: sal del ácido trifluoracético de 1'-(1H-bencimidazol-5-ilcarbonil)-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 390 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,17 minutos

20 Ej. L23: sal del ácido trifluoracético de 6,7-dimetil-1'-[(1-metil-1H-bencimidazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 404 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,21 minutos

Ej. L24: sal del ácido trifluoracético de 6,7-dimetil-1'-[(2-metil-1H-bencimidazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 404 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,18 minutos

25 Ej. L25: sal del ácido trifluoracético de 6,7-dimetil-1'-[[2-(trifluorometil)-1H-

70

bencimidazol-5-il]carbonil}spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI)
 m/z 458 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,68 minutos

Ej. L26: sal del ácido trifluoracético de 6,7-dimetil-1'-[(2-piridin-2-il-1H-bencimidazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI)
5 m/z 467 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,47 minutos

Ej. L27: 1'-[(4-cloro-7-metoxi-2-metil-1H-bencimidazol-6-il)carbonil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 474 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,45 minutos.

Ej. L28: 1'-[(1,2-dimetil-1H-bencimidazol-5-il)carbonil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 344, TR de HPLC
10 1,21 minutos

Ej. L29: 6,7-dimetil-1'-[(1-metil-2-pirrolidin-1-il-1H-bencimidazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 473 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,33 minutos

Ej. L30: 1'-{[2-etil-1-(3-metoxifenil)-1H-bencimidazol-5-il]carbonil}spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 496 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,4 minutos

Ej. L31: 1'-{[2-etil-1-(3-metoxifenil)-1H-bencimidazol-5-il]carbonil}-5-metoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 526 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,1 minutos
20

Ej. L32: 6,7-dimetil-1'-[(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 420 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,46 minutos

Ej. L33: 1'-(1H-bencimidazol-6-ilcarbonil)-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 390 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,16
25

Ej. L34: 1'-(1H-bencimidazol-5-ilcarbonil)-6-clorospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 396 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,13

Ej. L35: 5-metoxi-1'-[(2-fenil-1H-bencimidazol-6-il)-carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 468 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,12

5 Ej. L36: sal del ácido trifluoracético de 6,7-dimetil-1'-[(2-piridin-4-il-1H-bencimidazol-6-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 467 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,30 minutos

Ej. L37: 1'-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilcarbonil)-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 391 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,57 minutos

10 Ej. L38: 1'-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilcarbonil)-6-clorospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 397 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,47 minutos

Ej. L39: sal del ácido trifluoracético de 1'-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilcarbonil)-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 391 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,46 minutos

15 Ej. L40: 1'-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilcarbonil)-6-cloro-7-metilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 2,87 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); MS(ACPI) m/z 411 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,4 minutos

Ej. L41: 6,7-dimetil-1'-[(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 405 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,53 minutos

Ej. L42: 6-cloro-1'-[(1-isopropil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 439 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,72 minutos

25 Ej. L43: sal del ácido trifluoracético de 6,7-dimetil-1'-(quinolin-6-

ilcarbonil)spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 401 (M+H)⁺,
TR de HPLC 1,38 minutos

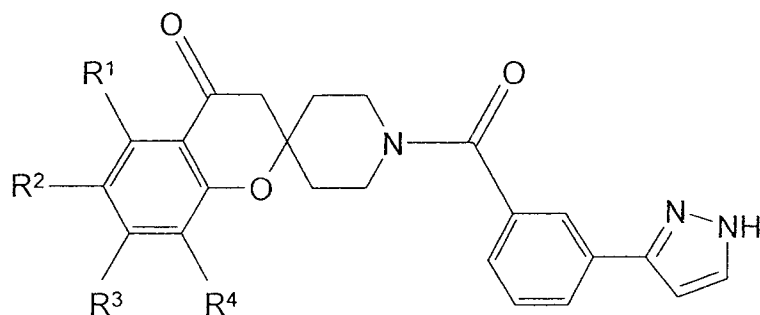
Ej. L44: 6,7-dimetil-1'-[(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-il)carbonil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 419 (M+H)⁺,

5 HPLC 1,49 minutos

Ej. L45: 6,7-dimetil-1'-(quinoxalin-6-ilcarbonil)spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 402 (M+H)⁺, HPLC 1,53 minutos

Ej. L46: 1'-(1,3-benzoxazol-5-ilcarbonil)-6-cloro-7-metilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z (M+H)⁺ 411. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,74 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,99-7,01 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,79-6,81 (d, 1H), 2,74 (s, 2H), 2,41 (s, 3H)

Ejemplos M1-M36



Ej.	Procedi- miento	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 Cl ₅₀ (nM)	ACC1 n*	ACC2 Cl ₅₀ (nM)	ACC2 n*
M1	B	OCH ₃	H	CH ₃	H	37,5	2		
M2	B	H	CH ₃	CH ₃	H	73,6	1		
M3	B	H	Cl	CH ₃	H	105	1	434	1
M4	B	H	-C(O)NHCH ₃	H	H	110	1		
M5	B	H	-C(O)NH ₂	H	H	118	1		



M6	B	H	OCH ₃	H	H	129	1		
M7	B	H	CH ₃	Cl	H	140	1		
M8	B	H	Cl	Cl	H	178	1		
M9	B	H	pirrolidin-1il- C(O)-	H	H	179	1		
M10	B	H	Br	CH ₃	H	201	1		
M11	B	H	C(O)OCH ₃	H	H	202	1		
M12	B	H	H	CH ₃	H	205	1		
M13	B	H	OCF ₃	H	H	220	1		
M14	B	F	OCH ₃	H	H	223	1		
M15	B	H	H	Cl	H	233	1		
M16	B	Cl	H	Cl	H	319	1		
M17	B	H	C(O)NHCH(CH ₃) ₂	H	H	350	1		
M18	B	OCH ₃	Cl	H	H	374	1		
M19	B	H	CF ₃	H	H	418	1		
M20	B	H	-S(O) ₂ CH ₃	H	H	434	1		
M21	B	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	439	1		
M22	B	CH ₃	Cl	CH ₃	H	452	1		
M23	B	H	CH ₃	H	H	475	2		
M24	B	H	Cl	F	H	478	1		
M25	B	H	H	OCH ₃	H	481	1		
M26	B	H	i-propil	H	H	516	1		
M27	B	OCH ₃	H	H	H	545	4		
M28	B	H	H	-CN	H	556	1		
M29	B	H	-C(O)N(CH ₃) ₂	H	H	574	1		
M30	B	H	Cl	H	H	613	1		
M31	B	H	OCH ₃	OCH ₃	H	697	1		
M32	B	H	morfolin-4il-C(O)-	H	H	737	1		
M33	B	H	-CN	H	H	816	2	1860	1

M34	B	H	H	F	H	817	4		
M35	B	H	Cl	H	Cl	1400	1		
M36	B	H	F	Cl	H	1990	1		

* - n es el número de veces que se realizó el ensayo.

Ej. M1: 5-metoxi-7-metil-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 432 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,1 minutos

Ej. M2: 6,7-dimetil-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 416 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,5 minutos

Ej. M3: 6-cloro-7-metil-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 436 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,58 minutos

Ej. M4: N-metil-4-oxo-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxamida, MS(ACPI) m/z 445 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,7 minutos

Ej. M5: 4-oxo-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxamida, MS(ACPI) m/z 431 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,6 minutos

Ej. M6: 6-metoxi-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 418 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,2 minutos

Ej. M7: 7-cloro-6-metil-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 436 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,59 minutos

Ej. M8: 6,7-dicloro-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 456 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,6 minutos, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (d, J=2,6, 1H), 7,49 (t, J=7,8, 1H), 7,38 (d, J=7,8, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,68 (d, J=2,6, 1H), 2,77 (s, 2H)

Ej. M9: 1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 485 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,9 minutos

Ej. M10: 6-bromo-7-metil-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-



piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 480 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,6 minutos

Ej. M11: 4-oxo-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxilato de metilo, MS(ACPI) m/z 446 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,3 minutos

5 Ej. M12: 7-metil-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 402 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,4 minutos

Ej. M13: 1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-6-(trifluorometoxi)spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 472 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,6 minutos, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 (d, J=7,8, 1H), 7,80 (m, 10 1H), 7,73-7,74 (m, 1H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,38-7,39 (m, 1H), 7,07 (d, J=9,4, 1H), 6,72 (s ancho, 1H), 2,81 (s, 2H)

Ej. M14: 5-fluoro-6-metoxi-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 436 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,2 minutos

Ej. M15: 7-cloro-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-15 4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 422 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,5 minutos, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,84-7,85 (m, 3H), 7,82 (d, J=8,8, 1H), 7,50 (t, J=7,8, 1H), 7,41 (d, J=7,8, 1H), 7,01-7,08 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 2,80 (s, 2H)

Ej. M16: 5,7-dicloro-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 456 (M+H)⁺, TR de HPLC [2,6] minutos

20 Ej. M17: N-isopropil-4-oxo-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxamida, MS(ACPI) m/z 473 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,0 minutos

Ej. M18: 6-cloro-5-metoxi-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 452 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,3 minutos

25 Ej. M19: 1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-6-(trifluorometil)spiro[cromeno-2,4'-

piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 456 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,6 minutos, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,18 (d, J=2,0, 1H), 7,85-7,87 (m, 2H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,65-7,66 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,15 (d, J=8,3, 1H), 6,66 (d, J=2,6, 1H), 2,82 (s, 2H)

5 Ex: M20: 6-(metilsulfonil)-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 456 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,7 minutos, RMN de ¹H (CD₃OD) δ 8,37 (d, J=2,1, 1H), 8,10 (dd, J=2,6, 8,8, 1H), 7,88 (s ancho, 2H), 7,73 (s ancho, 1H), 7,53 (s ancho, 1H), 7,34 (d, J=8,8, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,13 (s, 2H)

10 Ej. M21: 5,6,7-trimetoxi-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 478 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,1 minutos

Ex M22: 6-cloro-5,7-dimetil-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 450 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,85 minutos

Ej. M23: 6-metil-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 402 (M+H)⁺, TR de HPLC [2,4] minutos

15 Ej. M24: 6-cloro-7-fluoro-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 440 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,6 minutos, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,94-7,97 (m, 1H), 7,84-7,85 (m, 2H), 7,69 (d, J=2,1, 1H), 7,50 (t, J=7,8, 1H), 7,40 (d, J=7,2, 1H), 6,84 (d, J=9,3, 1H), 6,69 (d, J=2,1, 1H),
20 2,77 (s, 2H)

Ej. M25: 7-metoxi-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 418 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,25 minutos

Ej. M26: 5-metoxi-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 430 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,6 minutos

25 Ej. M27: 5-metoxi-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-

4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 418 $(M+H)^+$, TR de HPLC 2,0 minutos

Ej. M28: 1'-(1H-Indazol-7-ilcarbonil)-6-metoxispiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 413 $(M+H)^+$, TR de HPLC 2,3 minutos, RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 7,97 (d, $J=7,8$, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,89 (d, $J=7,7$, 1H), 7,81 (d, $J=2,6$, 1H), 7,53 (t, $J=7,8$, 1H), 7,44 (d, $J=7,8$, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (d, $J=6,7$, 1H), 6,72 (d, $J=2,0$, 1H), 2,86 (s, 2H)

Ej. M29: N,N-dimetil-4-oxo-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxamida, MS(ACPI) m/z 459 $(M+H)^+$, TR de HPLC 1,9 minutos

10 Ej. M30: 6-Cloro-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 422 $(M+H)^+$, TR de HPLC 2,4 minutos

Ej. M31: 6,7-Dimetoxi-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 448 $(M+H)^+$, TR de HPLC 2,3 minutos

15 Ej. M32: 6-(morfolin-4-ilcarbonil)-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 501 $(M+H)^+$, TR de HPLC 1,9 minutos

Ej. M33: 4-oxo-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carbonitrilo, MS(ACPI) m/z 413 $(M+H)^+$, TR de HPLC 2,2 minutos, RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 8,21 (d, $J=2,1$, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (d, $J=7,8$, 1H), 7,76 (dd, $J=8,3$, 2,0, 1H), 7,72 (d, $J=2,6$, 1H), 7,50 (t, $J=7,7$, 1H), 7,40 (d, $J=7,3$, 1H), 7,15 (d, $J=8,3$, 1H), 6,69 (d, $J=2,0$, 1H), 2,84 (s, 2H)

Ej. M34: 7-Fluoro-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 406 $(M+H)^+$, TR de HPLC 2,25 minutos

Ej. M35: 6,8-dicloro-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 456 $(M+H)^+$, TR de HPLC 2,6 minutos

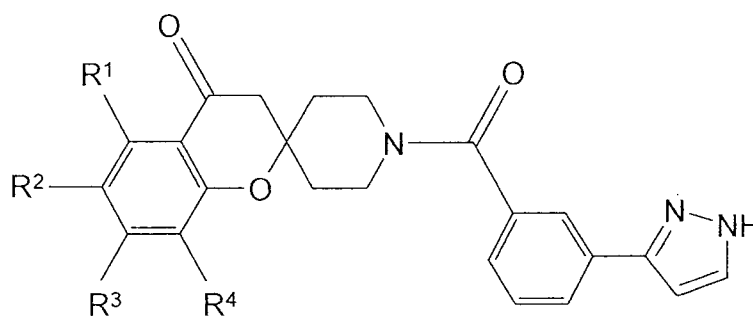
25 Ej. M36: 7-cloro-6-fluoro-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-



piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 440 $(M+H)^+$, TR de HPLC 2,5 minutos, RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 7,86-7,88 (m, 2H), 7,70 (d, $J=2,1$, 1H), 7,62 (d, $J=8,3$, 1H), 7,49 (t, $J=7,8$, 1H), 7,39 (d, $J=7,8$, 1H), 7,14 (d, $J=5,7$, 1H), 2,77 (s, 2H)

5

Ejemplos N1-N3



Ej.	Procedi- miento	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 Cl ₅₀ (nM)	ACC1 n*	ACC2 Cl ₅₀ (nM)	ACC2 n*	MS (ACPI) m/z $(M+H)^+$	TR de HPLC (min)
N1	C	H	C(O)OH	H	H	891	1			432	1,9
N2	B	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	43,2	1	91,7	1	432	2,5
N3	B	H	OCH(CH ₃) ₂	H	H	48,3	1	54,8	1	446	2,6

* - n es el número de veces que se realizó el ensayo.

Ej. N1: sal del ácido trifluoracético del ácido 4-oxo-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-3,4-dihidrospiro[cromeno-2,4'-piperidin]-6-carboxílico

10 Ej. N2: 6-etoxi-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona,

RMN de ^1H ($CDCl_3$) δ 7,87 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67-7,68 (d, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,37-7,39 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,12-7,14 (dd, 1H), 6,94-6,96 (d, 1H), 6,66-6,67 (d, 1H), 4,01-4,05 (q, 2H), 2,74-2,75 (m, 2H), 1,40-1,43 (t, 3H)

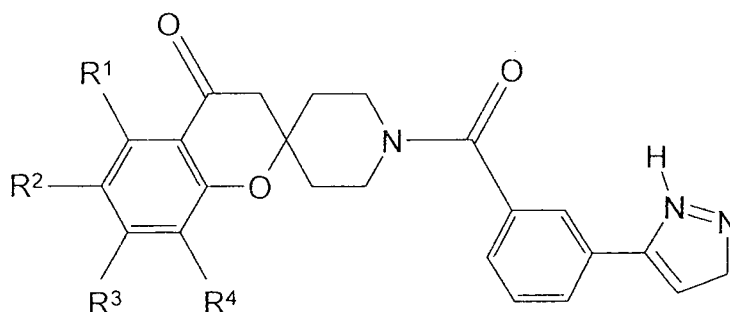
15 Ej. N3: 6-isopropoxi-1'-[3-(1H-pirazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-

piperidin]-4(3H)-ona,

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,87 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 7,37-7,39 (m, 1H), 7,31-7,32 (d, 1H), 7,09-7,11 (dd, 1H), 6,93-6,95 (d, 1H), 6,66-6,67 (m, 1H), 4,49-4,55 (q, 1H), 2,74-2,75 (m, 2H), 1,32-1,33 (d, 6H)

5

Ejemplos O1-O4



Ej.	Procedimiento	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 Cl ₅₀ (nM)	ACC1 n*	MS (ACPI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺	TR de HPLC (min)
O1	B	H	H	H	H	916	1	388	2,1
O2	B	Cl	H	OCH ₃	H	55,0	1	452	
O3	B	OCH ₃	H	Cl	H	455	1	452	
O4	B	CH ₃	H	OCH ₃	H	468	1	432	2,5

* - n es el número de veces que se realizó el ensayo.

Ej. O1: 1'-[3-(1H-pirazol-5-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona

10 Ej. O2: 5-cloro-7-metoxi-1'-[3-(1H-pirazol-5-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona,

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,87 (s, 1H), 7,84-7,85 (d, 1H), 7,63-7,64 (d, 1H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H), 6,66-6,67 (d, 1H), 6,63-6,64 (d, 1H), 6,53 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,71-2,72 (m, 2H)

15 Ej. O3: 7-cloro-5-metoxi-1'-[3-(1H-pirazol-5-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-

piperidin]-4(3H)-ona,

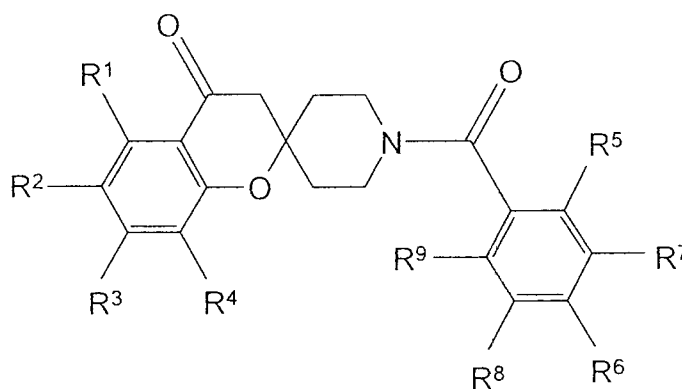
RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,88 (s, 1H), 7,84-7,85 (d, 1H), 7,63-7,64 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,35-7,36 (m, 1H), 6,63 (m, 2H), 6,42-6,43 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,72-2,73 (m, 1H)

5 Ej. O4: 7-metoxi-5-metil-1'-[3-(1H-pirazol-5-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona,

RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,84-7,87 (m, 2H), 7,64-7,65 (d, 1H), 7,45-7,48 (m, 1H), 7,36-7,38 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,35-6,37 (d, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,69-2,70 (m, 1H), 2,61 (s, 3H)

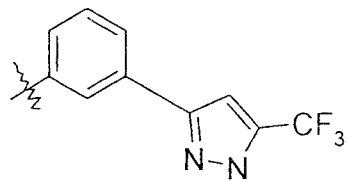
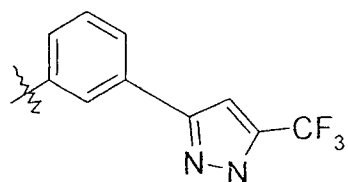
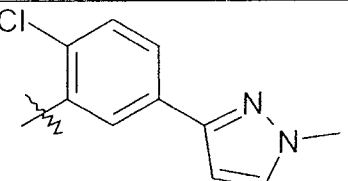
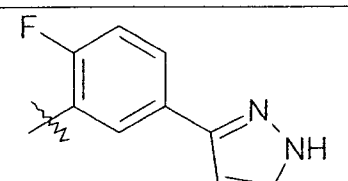
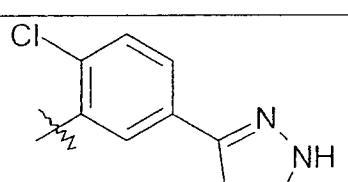
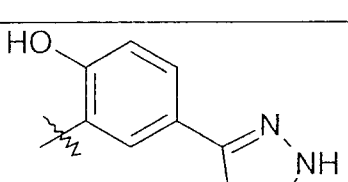
10

Ejemplos P1-P15

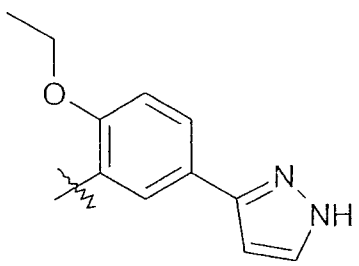
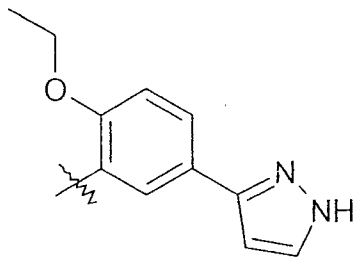
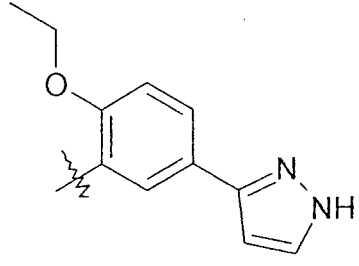
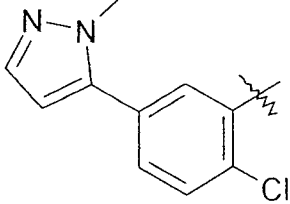
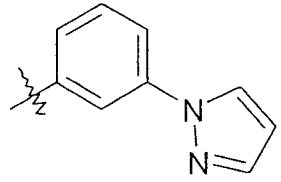
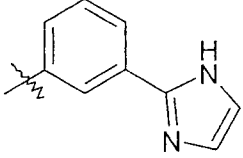


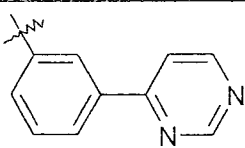
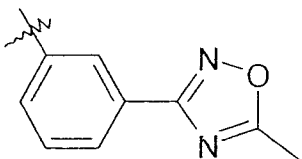
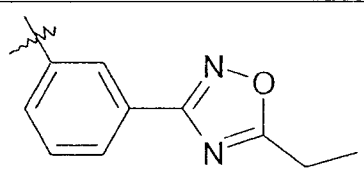
Ej.		Procedi- miento	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ACC1 Cl ₅₀ (nM)	ACC1 n*

231

P1		F	H	CH ₃	CH ₃	H	215	1
P2		B	H	Cl	CH ₃	H	426	1
P3		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
P4		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
P5		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
P6		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1

232

P7		B	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
P8		B1	H	CH ₃	CH ₃	H	621	1
P9		B	H	Cl	CH ₃	H	1060	1
P10		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
P11		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	399	1
P12		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	73,9	1

P13		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
P14		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	<3000	1
P15		A1	H	CH ₃	CH ₃	H	7033	1

* - n es el número de veces que se realizó el ensayo.

Ej. P1: Usando el Procedimiento F, se preparó 6,7-dimetil-1'-[3-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]benzoil]spiro-[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona como sigue. Se añadió a un matraz ácido 3-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]benzoico (84,5 mg, 0,33 mmol) y cloruro de tionilo (357 mg, 3,0 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x) y se secó el residuo a presión reducida. Se disolvió 6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (73,6 mg, 0,3 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) y DIEA (85 mg, 0,12 ml, 0,66 mmol). Se añadió esta solución a una solución del cloruro de ácido en CH₂Cl₂ (hasta una concentración final de 1 M). La mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El material se purificó por cromatografía de líquidos (Biotage Flash 40, CH₂Cl₂/MeOH 98:2) proporcionando el material del epígrafe (96 mg, 70%). MS(ACPI) *m/z* 484 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,9 minutos, RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,69 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, J=7,4, 1H), 7,35-7,39 (m., 1H), 7,29-7,31 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,68 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s,

3H).

Ej. P2: sal del ácido trifluoracético de 6-cloro-7-metil-1'-{3-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 504 (M+H)⁺, TR de HPLC 3,0 minutos

5 Ej. P3: 1'-[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzoil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 464 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,88 minutos

Ej. P4: sal del ácido trifluoracético de 1'-[2-fluoro-5-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 434 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,71 minutos

10 Ej. P5: sal del ácido trifluoracético de 1'-[2-cloro-5-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 450 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,76 minutos

Ej. P6: : sal del ácido trifluoracético de 1'-[2-hidroxi-5-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 432 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,48 minutos

Ej. P7: : sal del ácido trifluoracético de 1'-[2-etoxi-5-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 460 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,73 minutos

20 Ej. P8: 1'-[2-etoxi-5-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 460 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,6 minutos

Ej. P9: 6-cloro-1'-[2-etoxi-5-(1H-pirazol-3-il)benzoil]-7-metilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 480 (M+H)⁺, TR de HPLC 2,8 minutos

Ej. P10: 1'-[2-cloro-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzoil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 464 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,83 minutos

Ej. P11: 6,7-Dimetil-1'-[3-(1H-pirazol-1-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 416 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,78 minutos

Ej. P12: : sal del ácido trifluoracético de 1'-[3-(1H-imidazol-2-il)benzoil]-6,7-dimetilspiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 416 (M+H)⁺ 416,

5 TR de HPLC 1,26

Ej. P13: 6,7-Dimetil-1'-[3-(pirimidin-4-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 428 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,64 minutos

Ej. P14: 6,7-Dimetil-1'-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 432 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,82 minutos

10 Ej. P15: 6,7-Dimetil-1'-[3-(5-etil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzoil]spiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona, MS(ACPI) m/z 446 (M+H)⁺, TR de HPLC 1,95 minutos

Protocolos Biológicos

La utilidad de los compuestos de Fórmula (1) y las sales
15 farmacéuticamente aceptables de los compuestos, en el tratamiento de enfermedades (tales como las que se detallan en este documento) en animales, particularmente mamíferos (por ejemplo, seres humanos) se puede demostrar mediante la actividad de los mismos en ensayos convencionales conocidos para un especialista en la técnica pertinente, que incluyen los
20 ensayos *in vitro* e *in vivo* descritos más adelante. Tales ensayos también proporcionan un medio por el que las actividades de los compuestos de Fórmula (1) se pueden comparar con las actividades de otros compuestos conocidos.

Por supuesto, los especialistas en la técnica pueden variar los siguientes
25 protocolos.

Inhibición Directa de las Actividades de ACC1 y ACC2

La actividad inhibidora de ACC de los compuestos de Fórmula (1) de la presente invención y las sales de tales compuestos, se demuestra por métodos basados en procedimientos convencionales. Por ejemplo, la inhibición directa de la actividad de ACC1 y ACC2, para compuestos de Fórmula (1) se determinó usando preparaciones de ACC1 a partir de hígado de rata y de ACC2 a partir de músculo esquelético de rata.

[1] Preparación de ACC1 y ACC2. ACC1 se obtuvo a partir de hígado de rata y ACC2 se obtuvo a partir de músculo esquelético de rata basándose en procedimientos convencionales tales como los descritos por Thampy y Wakil (J. Biol. Chem. 260: 6318-6323; 1985) usando el método siguiente.

Se dejan en ayunas ratas CD macho que pesaban 150-200 g durante 2 días y después se alimentan con una dieta alta en sacarosa (dieta de roedor AIN-76A; N° de Cat. D10001, Research Diets Inc., New Brunswick, N.J.), durante 3 días, momento en el que se sacrifican por asfixia con CO₂. Los hígados (para preparación de ACC1) o el tejido de músculo esquelético (para preparación de ACC2) se retiran, se aclaran en solución salina tamponada con fosfato helada (PBS) y se homogenizan en 5 volúmenes de tampón de homogeneización (fosfato potásico 50 mM, pH 7,5, EDTA 10 mM, 2-mercaptoetanol 10 mM, benzamidina 2 mM, fenilmetilsulfonilfluoruro 0,2 mM (PMSF), 5 mg/l de cada una de leupeptina, aprotinina y antitripsina) en una licuadora Waring® durante 1 minuto a 4°C. Todas las operaciones posteriores se realizan a 4°C. El homogenado se prepara al 3% con respecto a polietilenglicol (PEG) mediante la adición de solución de PEG al 50% y se

centrifugó a 20.000 x g durante 15 minutos. El sobrenadante resultante se ajusta a PEG al 5% con la adición de solución de PEG al 50% y se agitó durante 5 minutos. El sedimento (contiene actividad ACC) se recoge por centrifugación a 20.000 x g durante 20 minutos, se aclara con agua helada

5 doblemente destilada para retirar el exceso de PEG y se resuspende en un cuarto el volumen de homogenado original con tapón de homogenización. Se añade lentamente sulfato de amonio (200 g/litro) con agitación. Después de 45 minutos, la enzima se recoge por centrifugación durante 30 minutos a 20.000 x g, se resuspende en 10 ml de HEPES 50 mM, pH 7,5, DTT 0,1 mM, EDTA 1,0

10 mM y glicerol al 10% y se desala en una columna Sephadex™ G-25 (2,5 cm x 50 cm) (Pharmacia, Piscataway New Jersey ahora GE Healthcare) [EXISTEN 13 COLUMNAS G25 DIFERENTES - ¿CUÁL SE USÓ?] equilibrada con el mismo tampón. La preparación enzima desalada se almacena en alícuotas a -70°C. Inmediatamente antes usar, se descongelan alícuotas de ACC1 o ACC2

15 congeladas, se diluyen hasta 500 µg/ml en tampón que contiene HEPES 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, citrato tripotásico 10 mM, ditioneitol (DTT) 2,0 mM y 0,75 mg/ml de albúmina sérica bovina sin ácidos grasos (BSA) y se preincuba a 37°C durante 30 minutos.

[2] Medición de inhibición de ACC. Los procedimientos para medir la

20 inhibición de ACC1 y la inhibición de ACC2 son idénticos excepto por la fuente de la isozima. Para la inhibición de la actividad de ACC y la evaluación de la inhibición de ACC, se disuelven compuestos de ensayo en dimetilsulfóxido (DMSO) y se colocan alícuotas de 1 µl en tubos de polipropileno de 0,5 ml. Los tubos de control contienen 1 µl de DMSO solo. Los tubos se incuban a 37°C en

25 un baño de agua de temperatura constante. Todos los tubos de ensayo reciben

139 μ l de tampón de sustrato que contiene HEPES 50 mM, pH 7,5, $MgCl_2$ 2,0 mM, citrato tripotásico 2,0 mM, DTT 2 mM, 0,75 mg/ml de BSA, acetil-CoA 25 μ M, ATP 4,0 mM y $KH[^{14}C]O_3$ 12,5 mM (2×10^6 cpm). Después la reacción se inicia mediante la adición de 10 μ l de fracción de ACC preincubada preparada como se ha descrito anteriormente. Después de 7 minutos, la reacción se interrumpe mediante la adición de 50 μ l de HCl 6 N y una alícuota de 150 μ l de la mezcla de reacción se transfiere a viales de escintilación de vidrio y se evapora hasta sequedad a 90°C durante al menos 1 hora. Después, los viales secos se enfrían, se añaden 0,5 ml de agua y 5,5 ml de fluido de escintilación líquida Ready Safe (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA) y se determina la radiactividad usando un contador de escintilación líquida. Los tubos que recibieron HCl antes de ACC sirvieron como blancos.

[3] Especificidad para inhibición de ACC1 frente a ACC2. La especificidad de un compuesto para inhibir ACC1 frente a ACC2 se puede determinar comparando la concentración del compuesto de ensayo necesaria para inhibir el 50% de la actividad contenida en una alícuota de ACC1 en comparación con la concentración del mismo compuesto necesaria para inhibir el 50% de la actividad de una alícuota de ACC2.

20 Medición de Inhibición de ACC en Células Cultivadas

La actividad inhibidora de ACC de compuestos de la presente invención y las sales de tales compuestos, se confirmó en células cultivadas de humano usando métodos basados en procedimientos convencionales. Por ejemplo, ya que ACC cataliza la primera etapa comprometida en la biosíntesis de ácidos grasos, la actividad *in vivo* de los compuestos determinados de Fórmula (1) se

confirmó midiendo la capacidad de compuestos y las sales de tales compuestos, de evitar la formación de ácidos grasos radio marcados a partir de acetato radio marcado en hepatocitos cultivados de mamífero o en células cultivadas de hepatoma humano de la línea celular Hep-G2 (ATCC HB 8065).

- 5 También se puede usar la evaluación directa de producción de malonil-CoA en células aisladas a partir de tejidos que sintetizan (por ejemplo, tejido hepático y adiposo) o no sintetizan ácidos grasos (por ejemplo, músculo esquelético) para determinar inhibición de ACC en células aisladas a partir de esos tejidos.

- [1] Medición de inhibición de síntesis de ácidos grasos en células
- 10 cultivadas. La síntesis de ácidos grasos se evalúa en hepatocitos de mamífero cultivados o en células de hepatoma humano de la línea celular Hep-G2 midiendo la incorporación de $[2-^{14}\text{C}]$ acetato en lípidos saponificables básicamente como se ha descrito previamente para la evaluación de síntesis de esteroides (Harwood et al. *Biochem. Pharmacol.* 53: 839-864,1997; Petras et
- 15 al. *J. Lipid Res.* 40: 24-38,1999) con las siguientes modificaciones para permitir la evaluación de síntesis de ácidos grasos. Por ejemplo, células Hep-G2 cultivadas en matraces T-75 y liberadas mediante tratamiento con tripsina como se ha descrito previamente (Harwood et al. *Biochem. Pharmacol.* 53: 839-864,1997; Petras et al. *J. Lipid Res.* 40: 24-38, 1999), se siembran en
- 20 placas de 24 pocillos a una densidad de $1,2 \times 10^5$ células/pocillo y se mantienen en 1,0 ml de medio esencial mínimo Complementado de Dulbecco (DMEM) (medio DMEM que contiene el 10% de suero fetal bovino inactivado con calor, L-glutamina 2 mM, 40 $\mu\text{g/ml}$ de gentamicina) durante 7 días en una incubadora a 37°C., CO_2 al 5% con cambios de medio los días 3 y 5. En este momento, los
- 25 cultivos alcanzaron una confluencia del 80-90% y mantuvieron una viabilidad

240

celular > el 90% (exclusión con colorante azul de Tripano). El día 8, el medio se retira y se reemplaza con medio fresco que contiene DMSO al 1% ± el compuesto de ensayo. Inmediatamente después de la adición de compuesto, se añaden 25 μ L de medio que contiene 4 μ Ci de [2- ^{14} C]acetato (56 mCi/mmol)

5 a cada pocillo de incubación. Después las placas se sellan con parafilm para evitar evaporación y se incuban las células a 37°C durante 6 horas con agitación suave. Después de la incubación, las muestras se saponifican mediante la adición a cada pocillo de 1 ml de KOH 5 N en MeOH, seguido de, en primer lugar, incubación durante 2 horas a 70°C y después por incubación

10 durante una noche a temperatura ambiente. Las mezclas se transfieren a tubos cónicos de vidrio y se extraen tres veces con 4,5 ml de hexano para retirar los lípidos no saponificables (por ejemplo, colesterol, precursores de colesterol post-escualeno y otros lípidos no saponificables). La fase acuosa restante (que contiene sales de sodio de ácidos grasos) se acidifica a pH<2 mediante la

15 adición de 0,5 ml de HCl 12 M. Las mezclas resultantes se transfieren a tubos cónicos de vidrio y se extraen tres veces con 4,5 ml de hexano. Las fracciones orgánicas combinadas (que contienen ácidos grasos protonados) se secan en atmósfera de nitrógeno, se resuspenden en 50 μ L de cloroformo:metanol::1:1(v/v) y se aplican a canales de 1x20 cm de placas de

20 Gel de Sílice 60C TLC. Los canales que contienen ácidos grasos no radiactivos se incluyeron en placas seleccionadas de TLC como marcadores de separación. Las placas de TLC se desarrollaron en hexano:éter dietílico:ácido acético (70:30:2), se secaron al aire y se visualizaron para determinar ácidos grasos radiactivos mediante análisis usando un Analizador de Radiactividad

25 Berthold Linear (Berthold, Gaithersburg, Md., USA) que indica el

emplazamiento de picos radiactivos y el área de pico integrada. La inhibición de síntesis de ácidos grasos por el compuesto de ensayo se expresa como la concentración necesaria para reducir en el 50% el dpm de [2-¹⁴C]acetato incorporado en lípidos saponificables durante la incubación de 6 horas a 37°C.

- 5 [2] Medición de inhibición de producción de malonil-CoA en células cultivadas. La evaluación directa de producción de malonil-CoA en células aisladas a partir de tejidos que sintetizan (por ejemplo, tejido hepático y adiposo) o no sintetizan ácidos grasos (por ejemplo, músculo esquelético), a través de su conversión estequiométrica en palmitato radio marcado en
- 10 presencia de sintetasa de ácidos grasos purificada y acetato radio marcado, también se puede usar para determinar Inhibición de ACC en células aisladas a partir de esos tejidos como se ha descrito previamente (McGarry et al. J. Biol. Chem. 253: 8291-8293, 1978). El procedimiento como se refiere a tejidos enteros se describe más adelante y se puede adaptar fácilmente a células
- 15 cultivadas por los especialistas en la técnica.

Evaluación Aguda *in vivo* de Inhibición de ACC en Animales Experimentales

- La actividad inhibidora de ACC de compuestos de la presente invención y las sales de tales compuestos, se puede confirmar *in vivo* mediante
- 20 evaluación de su capacidad de inhibir producción de ácidos grasos hepáticos y de estimular oxidación de ácidos grasos en todo el organismo usando métodos basados en procedimientos convencionales. Por ejemplo, ya que ACC cataliza la primera etapa comprometida en la biosíntesis de ácidos grasos, la actividad *in vivo* de estos compuestos se puede confirmar midiendo la capacidad de los
- 25 compuestos de la presente invención y las sales de tales compuestos, de evitar

la formación de ácidos grasos radio marcados a partir de acetato radio marcado en los hígados de mamíferos tratados.

La evaluación directa de la producción de malonil-CoA radio marcado a partir de acetato radio marcado en tejidos que sintetizan (por ejemplo, tejido hepático y adiposo) o no sintetizan ácidos grasos (por ejemplo, músculo esquelético) también se puede usar para determinar la inhibición de ACC en esos tejidos. Ya que niveles reducidos de malonil-CoA como una consecuencia de la inhibición de ACC, alivian la inhibición de retorno mediada por malonil-CoA de carnitina-palmitoil transferasa 1 (CPT1), la enzima que cataliza la reacción limitante de velocidad en oxidación de ácidos grasos mitocondriales, la actividad *in vivo* de los compuestos de la presente invención y las sales de tales compuestos, se puede confirmar midiendo su capacidad de aumentar la utilización de ácidos grasos como una fuente de energía, como se ha evaluado mediante una reducción en el cociente respiratorio en mamíferos tratados.

15

[1] Medición de inhibición de síntesis de ácidos grasos en animales experimentales. La incorporación de $[2-^{14}\text{C}]$ acetato en lípidos saponificables en los hígados de mamíferos (por ejemplo, ratones CD1, ratones C57Bl/6J-ob/ob, ratas Sprague Dawley (disponibles en Charles River Boston, Mass. o Jackson Labs Bar Harbor, Me.)) se puede medir básicamente como se ha descrito previamente para la evaluación de síntesis de esteroides hepáticos (Harwood et al, Biochem. Pharmacol, 40: 1281-1293, 1990; Harwood et al. Biochem. Pharmacol. 53: 839-864, 1997) con las siguientes modificaciones para permitir la evaluación de síntesis de ácidos grasos. Por ejemplo, a Ratas Sprague Dawley se administra un bolo oral de vehículo (por ejemplo, agua o

25

metilcelulosa al 0,5% en agua) $\pm$ compuesto de ensayo de 0,1 ml por 40 g de peso corporal. De una a cuatro horas después de la administración del compuesto, los animales reciben una inyección intraperitoneal de 0,5 ml de [2-¹⁴C]acetato (64 μ Ci/ml; 57 mCi/mmol). Una hora después de la administración

5 del radiomarcador, los animales se sacrifican mediante asfixia con CO₂ y se retiran dos trozos de hígado de 0,75 g y se saponifican a 70 μ C. durante 120 minutos en 1,5 ml de NaOH 2,5 M. Después de la saponificación, se añaden 2,5 ml de EtOH absoluto a cada muestra y las soluciones se mezclan y se dejan reposar durante una noche. Después se añaden 4,8 ml de Éter de

10 petróleo a cada muestra y la mezclas se agitan en primer lugar vigorosamente durante 2 minutos y después se centrifugan a 1000 x g en un Sorvall® de sobremesa durante 5 minutos. Las capas de éter de petróleo resultantes, que contienen los lípidos no saponificables (por ejemplo, colesterol, precursores de colesterol post-escualeno y otros lípidos no saponificables), se retiran y se

15 desechan. La capa acuosa restante (que contiene sales de sodio de ácidos grasos) se acidifica a pH<2 mediante la adición de 0,6 ml de HCl 12 M y se extrae dos veces con 4,8 ml de éter de petróleo. Las fracciones orgánicas combinadas (que contienen ácidos grasos protonados) se transfieren a viales de escintilación líquida, se secan en atmósfera de nitrógeno, se disuelven en 7

20 ml de fluido de escintilación líquida Aqua sol y se evalúan para determinar radiactividad usando un contador de escintilación líquida. La inhibición de síntesis de ácidos grasos mediante el compuesto de ensayo se expresa como la concentración necesaria para reducir en el 50% el dpm de [2-¹⁴C]acetato incorporado en lípidos saponificables durante el intervalo de 1 hora entre la

25 inyección de acetato radio marcado y la asfixia con CO₂.

Algunos compuestos de la presente se evaluaron para determinar inhibición de síntesis de ácidos grasos como se ha descrito anteriormente. Como se muestra más adelante, se observó que todos estos compuestos inhiben la síntesis de ácidos grasos *in vivo*.

Compuesto	Porcentaje de Inhibición a 10 mg/kg	Porcentaje de Inhibición a 30 mg/kg
A16	68	83
A13		64
A21		59,5
A12		38,7
A1		35,4
A9		33,5
E1		30,9
E2		30,7

5

[2] Medición de inhibición de producción de malonil-CoA en animales experimentales. La evaluación directa de producción de malonil-CoA en tejidos que sintetizan (por ejemplo, tejido hepático y adiposo) o no sintetizan ácidos grasos (por ejemplo, músculo esquelético), a través de su conversión estequiométrica en palmitato radio marcado en presencia de sintetasa de ácidos grasos purificada y acetil-CoA radio marcado, también se puede usar para determinar la inhibición de ACC en esos tejidos como se ha descrito previamente (McGarry et al. J. Biol. Chem. 253: 8291-8293, 1978). Los animales se tratan con vehículo $\pm$ compuesto de ensayo como se ha descrito en [1]

10

15

experimentales anteriormente. En resumen, los ensayos se realizan por duplicado en tubos de ensayo con tapón de vidrio. Las mezclas de reacción contienen, en 1,025 ml de tampón fosfato de potasio 200 mM (pH=7,0), ditioneitol 2,5 mM, EDTA 2,0 mM, NADPH 0,2 mM, 1 mg/ ml de albúmina de suero bovino sin ácidos grasos, [3H]acetil-CoA 4,4 μ M (aproximadamente 150.000 dpm/nmol) y cantidades apropiadas de malonil-CoA normal o extracto de tejido de ensayo. Los extractos de tejido se preparan a partir de tejidos (por ejemplo, hígado y músculo esquelético) que se fijan por congelación dentro de 10 después de la asfixia con CO₂ en primer lugar pulverizando el tejido en nitrógeno líquido extrayendo después 1 g de tejido pulverizado con 5 ml de HClO₄ al 6% (p/v) y neutralizando el extracto a pH 6,0 con KOH y centrifugación para retirar residuos de partículas. Las reacciones se inician mediante la adición de 25 miliunidades (mU) de sintetasa de ácidos grasos purificada. Después de una incubación de 45 minutos a 37°C, las reacciones se interrumpen mediante la adición de 25 μ L de HClO₄ al 70% (p/v) y después se extrae el palmitato naciente mediante la adición a cada tubo de 1 ml de EtOH y después 5 ml de éter de petróleo. Después de mezcla vigorosa durante 30 segundos y centrifugación para facilitar la separación de fase, la fase de éter de petróleo se transfiere a un segundo tubo de vidrio que contiene 2 ml de agua, se agita, se recentrifuga y se transfieren 2,0 ml de la fase de éter de petróleo a viales de escintilación líquida, se seca y se evalúa para determinar radiactividad en un contador de escintilación líquida después de la adición de 10 ml de fluido de escintilación líquida Aquasol (PerkinElmer, Shelton, CT). Con cada serie de determinaciones se incluyen blancos que no contienen malonil-CoA ni extracto de hígado añadido y se restan de todos los valores. La

gub

inhibición de producción de malonil-CoA mediante el compuesto de ensayo se expresa como la concentración necesaria para reducir en el 50% el dpm de [2-¹⁴C]acetil-CoA incorporado en palmitato durante la incubación de 45 minutos a 37°C.

5 [3] Medición de Estimulación de Oxidación de Ácidos Grasos en Ratas.

La actividad inhibidora de ACC de compuestos de la presente invención y las sales de tales compuestos, se puede confirmar adicionalmente *in vivo* evaluando la capacidad de inhibición de ACC para aumentar la utilización de ácidos grasos empleando métodos basados en procedimientos
10 convencionales. Por ejemplo, durante un cambio de la oxidación de carbohidratos a la oxidación de ácidos grasos o un cambio de síntesis de ácidos grasos a oxidación, existe una disminución en el cociente respiratorio (RQ)=proporción de producción de CO₂/consumo de O₂. Debido a que los ácidos grasos están en un estado más reducido que los carbohidratos (tales
15 como glucosa), existe una mayor cantidad de oxígeno consumido por cada CO₂ producido y, por lo tanto, un RQ menor. Si un animal está utilizando sólo carbohidratos, RQ=1,0, mientras que si un animal está utilizando sólo ácidos grasos, RQ=0,7. Por lo tanto, el RQ en animales, incluyendo seres humanos y animales de compañía, es una medida indirecta del tipo de combustible que se
20 está utilizando. La calorimetría indirecta se usa comúnmente en animales, incluyendo seres humanos, por los especialistas en la técnica pertinente para medir RQ.

Los especialistas en la técnica entienden que RQ reducido y el cambio concomitante de utilización de combustible de la oxidación de carbohidratos a
25 la oxidación de grasas puede disminuir las reservas de grasa corporal y ser

247

eficaz con respecto al tratamiento de, por ejemplo, obesidad, síndrome metabólico y diabetes.

La capacidad de los compuestos de la presente invención y las sales de tales compuestos, de generar una disminución en la respuesta de RQ se puede demostrar de acuerdo con el siguiente protocolo. Esta exploración *in vivo* está diseñada para evaluar la eficacia de compuestos que son inhibidores de ACC, usando como una medición de criterio de valoración de eficacia de consumo de oxígeno, producción de CO₂ y RQ corporal global. El protocolo implica administrar una dosis única de compuesto a ratas Sprague Dawley. Ratas macho Sprague Dawley que tienen un intervalo de peso corporal de aproximadamente 350-400 g se alojan condiciones de laboratorio convencionales antes del inicio del estudio.

El día de ensayo del compuesto, se mide el consumo de oxígeno y RQ usando un calorímetro indirecto de circuito abierto (Oxymax, Columbus Instruments, Columbus, Ohio 43204). Los sensores de gas de Oxymax se calibran con gas N₂ y una mezcla de gases (aproximadamente el 0,5% de CO₂, aproximadamente el 20,5% de O₂ y aproximadamente el 79% de N₂) antes de cada experimento. Las ratas sujeto se retiran de sus jaulas y se registran sus pesos corporales. Las ratas se ponen en las cámaras selladas (43x43x10 cm) del Oxymax (una rata por cámara), las cámaras se ponen en los monitores de actividad y el caudal de aire a través de las cámaras se ajusta a aproximadamente 1,6 l/min. El software Oxymax calcula el consumo de oxígeno (ml/kg/h) por las ratas basándose en el caudal de aire a través de las cámaras y la diferencia en contenido de oxígeno en los orificios de entrada y de salida. Los monitores de actividad tienen 15 haces de luz infrarroja separados a

249

aproximadamente una pulgada (2.54 cm) en cada eje y la actividad ambulatoria se registra cuando dos haces consecutivos se rompen y los resultados se registran como recuentos.

La medida inicial de consumo de oxígeno, RQ y actividad ambulatoria se miden aproximadamente cada 10 minutos durante aproximadamente 1 a 3,5 horas. Después de obtener datos de medida inicial, las cámaras se abren y se administran un compuesto de ensayo y un vehículo por sonda oral como una dosis única. Un compuesto de ensayo se disuelve en vehículo que contiene aproximadamente el 0,5% de metil celulosa en agua u otro vehículo. El volumen de dosis es aproximadamente 1 ml. Después de la dosificación las ratas se devuelven a las cámaras Oxymax, se cierran las tapas de las cámaras y se realizan mediciones cada 10 minutos durante aproximadamente 3 a 6 horas después de la dosificación. El cambio en RQ en respuesta al compuesto de ensayo o vehículo se calcula en ratas individuales dividiendo el promedio de los valores después de la dosificación (excluyendo valores obtenidos durante periodos de tiempo donde la actividad ambulatoria excede 100 recuentos) entre el promedio de los valores de medida inicial antes de la dosificación (excluyendo los primeros 5 valores y valores obtenidos durante periodos de tiempo donde la actividad ambulatoria excede 100 recuentos) y expresando los datos como % de cambio RQ.

Eficacia Sub-Crónica y Crónica en Animales Experimentales

Los compuestos de la presente invención se adaptan fácilmente a uso clínico como agentes de inversión de hiperinsulinemia, agentes de sensibilización a insulina, agentes anti-obesidad y agentes antiateroscleróticos. Tal actividad se puede determinar mediante la cantidad de compuesto de

249

ensayo que reduce los niveles de insulina, mitiga el aumento y/o acelera la reducción en niveles de insulina y glucosa en respuesta a una estimulación oral con glucosa, reduce el peso corporal y/o reduce la composición corporal (por ejemplo, reduce el porcentaje de grasa corporal) y reduce la acumulación de depósitos lipídicos en las paredes de los vasos sanguíneos con relación a un vehículo de control sin compuesto de ensayo en mamíferos, por ejemplo ratas Sprague Dawley alimentadas con pienso, una dieta alta en sacarosa o una dieta alta en grasas durante de 3-8 semanas antes de y durante administración de compuesto de ensayo o ratones ob/ob macho o conejos alimentados con colesterol.

También, ya que la concentración de insulina en sangre está relacionada con la promoción de crecimiento celular vascular y retención renal de sodio aumentada, (además de otras acciones, por ejemplo, promoción de utilización de glucosa) y estas funciones son causas conocidas de hipertensión, los compuestos de la presente invención, en virtud de su acción hipoinsulinémica, evitan, detienen y/o retroceden la hipertensión.

[1] Evaluación Sub-Crónica de eficacia antidiabética en ratas y ratones. El potencial antidiabético de un compuesto de Fórmula (1) de la presente invención, sus profármacos y las sales de tales compuestos y profármacos se puede demostrar evaluando su potencial anti-hiperinsulinemia y potencial de sensibilización a insulina usando métodos basados en procedimientos convencionales. Por ejemplo, el potencial anti-hiperinsulinemia y potencial de sensibilización a insulina de estos compuestos se puede demostrar en ratas Sprague Dawley alimentadas con una dieta de roedores convencional, una dieta alta en sacarosa (dieta de roedor AIN-76A; N° de Cat D10001, Research

250

Diets Inc., New Brunswick, N.J.) o una dieta alta en grasas (Nº de Cat D12451, Research Diets Inc., New Brunswick, N.J.) *ad libitum* durante de 3-4 semanas antes de y durante la administración de compuesto de ensayo o en ratones de 4-8 semanas de edad macho C57BL/6J-ob/ob (obtenidos en Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me.) alimentados con dieta de roedor convencional *ad libitum*. Los animales se tratan durante 1 a 8 semanas con compuesto de ensayo administrado por sonda oral en agua o en metilcelulosa al 0,25% en agua usando un régimen de dosificación S.D., B.I.D. o T.I.D. o a través de administración de alimentación usando una versión en polvo de las dietas mencionadas anteriormente .

Para estudios en los que se evalúa el potencial anti-hiperinsulinemia de compuestos de Fórmula (1), en diversos momentos durante el estudio o al sacrificio (por asfixia con CO₂), se recoge sangre de una vena de la cola de ratas sin anestesiarse o del seno retro-orbital de ratones sin anestesiarse o de la vena cava de ratas o ratones al sacrificio en tubos separadores de suero de 0,5 ml. Las muestras recién recogidas se centrifugan durante dos minutos a 10.000 xg a temperatura ambiente, y el sobrenadante de suero se almacena a -80°C hasta análisis. La concentración de insulina en suero se determina usando Kits de RIA de INSULINA Equate® (método de doble anticuerpo; como lo especifica el fabricante) disponibles en Binax, South Portland, Me. El coeficiente de variación entre ensayos es del 10%. La actividad reductora de insulina en suero de los compuestos de ensayo se determina mediante análisis estadístico (ensayo t para muestras no relacionadas) de la concentración de insulina en suero media entre el grupo de compuesto de ensayo y el grupo de control tratado con vehículo.

991

Para estudios en los que se evalúa el potencial de sensibilización a insulina de compuestos de ensayo, en momentos diversos durante el estudio se administra a animales en ayunas un bolo de glucosa oral o intraperitoneal 1,0 g/kg de peso corporal y se recoge sangre de una vena de la cola de ratas sin anestesiar o del seno retro-orbital de ratones sin anestesiar, a diversos momentos hasta 2 horas después de administración de glucosa en tubos separadores de suero de 0,5 ml. Las muestras recién recogidas se centrifugan durante dos minutos a 10.000 xg a temperatura ambiente y el sobrenadante de suero se almacena a -80°C hasta análisis. La concentración de insulina en suero se determina usando kits de RIA de INSULINA Equate® como se ha descrito anteriormente. La concentración de glucosa en suero se determina usando el Autoanalizador Abbott VP™ (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Irving, Tex.) y VP Super System® (Abbott Laboratories, Irving, Tex.) o mediante el Abbott Spectrum CCX™ (Abbott Laboratories, Irving, Tex.) usando el sistema de reactivos de Ensayo de Glucosa-UV A-Gent™ (Abbott Laboratories, Irving, Tex.) (una modificación del método de Richterich y Dauwalder, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 101: 860 (1971)). La actividad sensibilizadora a insulina de los compuestos de ensayo se determina mediante análisis estadístico (ensayo t para muestras no relacionadas) de la diferencia media en concentraciones pico de insulina y glucosa y la velocidad de desaparición de insulina y glucosa del plasma después de sus niveles pico respectivos entre el grupo de compuesto de ensayo y el grupo de control tratado con vehículo.

Para estudios en los que se evalúa el potencial reductor de lípidos de compuestos de ensayo, en momentos diversos durante el estudio o al sacrificio

25

(por asfixia con CO₂), se recoge sangre de una vena de la cola de ratas sin anestesiar o del seno retro-orbital de ratones sin anestesiar o de la vena cava de ratas o ratones al sacrificio en tubos separadores de suero de 0,5 ml. Las muestras recién recogidas se centrifugan durante dos minutos a 10.000 xg a

5 temperatura ambiente y el sobrenadante de suero se almacena a -80°C hasta análisis. Los triglicéridos en suero se determinan usando el Autoanalizador Abbott VPTM (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Irving, Tex.) y VP Super System® (Abbott Laboratories, Irving, Tex.) o el Abbott Spectrum CCXTM (Abbott Laboratories, Irving, Tex.) usando el sistema de reactivos de Ensayo de

10 Triglicéridos A-GentTM (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Irving, Tex.) (método enzimático de lipasa acoplada; una modificación del método de Sampson, et al., Clinical Chemistry 21: 1983 (1975)). Los niveles de colesterol total en suero se determinan usando el Autoanalizador Abbott VPTM y VP Super System® (Abbott Laboratories, Irving, Tex.) y sistema de reactivos de Ensayo

15 de Colesterol A-GentTM (método enzimático de colesterol esterasa acoplada; una modificación del método de Allain, et al. Clinical Chemistry 20: 470 (1974)) usando niveles de 100 y 300 mg/dl. La concentración de ácidos grasos libres en suero se determina utilizando un kit de Amano International Enzyme Co., Inc., adaptado para uso con el Autoanalizador Abbott VPTM y VP Super

20 System® (Abbott Laboratories, Irving, Tex.) o el Abbott Spectrum CCXTM (Abbott Laboratories, Irving, Tex.). La actividad reductora de triglicéridos, colesterol y ácidos grasos libres en suero de los compuestos de ensayo se determina mediante análisis estadístico (ensayo t para muestras no relacionadas) de las concentraciones medias de triglicéridos, colesterol y

25 ácidos grasos libres en suero entre el grupo de compuesto de ensayo y el

grupo de control tratado con vehículo.

[2] Evaluación Sub-Crónica de eficacia anti-obesidad en ratas y ratones.

El potencial anti-obesidad de un compuesto de Fórmula (1) de la presente invención, sus profármacos y las sales de tales compuestos y profármacos se puede demostrar evaluando su potencial para producir una reducción en peso corporal, una reducción en porcentaje de grasa corporal y una reducción en niveles de leptina plasmática.

Por ejemplo, el potencial de reducción de peso corporal, reducción de porcentaje de grasa corporal y reducción de leptina en plasma de compuestos de ensayo se puede demostrar en ratas Sprague Dawley alimentadas con una dieta de roedores convencional, una dieta alta en sacarosa (dieta de roedor AIN-76A; N° de Cat D10001, Research Diets Inc., New Brunswick, N.J.) o una dieta alta en grasas (N° de Cat D12451, Research Diets Inc., New Brunswick, N.J.) *ad libitum* durante de 3-4 semanas antes de y durante la administración de compuesto de ensayo o en ratones de 4-8 semanas de edad macho C57BL/6J-ob/ob (obtenidos en Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me.) alimentados con dieta de roedor convencional *ad libitum*. Los animales se tratan durante 1 a 8 semanas con compuesto de ensayo administrado por sonda oral en agua o metilcelulosa al 0,25% en agua usando un régimen de dosificación S.D., B.I.D. o T.I.D. o a través de administración de alimentación usando una versión en polvo de las dietas mencionadas anteriormente .

La pérdida de peso corporal global se puede evaluar simplemente mediante la comparación de peso corporal total antes y después del tratamiento con un compuesto de ensayo. Para evaluación de pérdida de peso y cambio en composición corporal (por ejemplo, el cambio en porcentaje de

grasa corporal y en la proporción de masa corporal magra a masa adiposa) animales tratados y de control se anestesiaron ligeramente y se exploraron usando absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA, QDR-1000W, Hologic Inc., Waltham, Mass.) equipado con software "Regional High Resolution Scan". El tamaño del campo de exploración se ajustó para adaptarse al tamaño de las especies que se estén evaluando. La resolución fue 0,0254 x 0,0127 cm y la velocidad de exploración fue 7,25 mm/segundo. La actividad reductora del peso corporal global, porcentaje de grasa corporal y proporción de masa adiposa a masa corporal magra de los compuestos de ensayo se determina mediante análisis estadístico (ensayo t para muestras no relacionadas) del peso corporal global medio, porcentaje de grasa corporal y proporción de masa adiposa a masa corporal magra entre el grupo de compuesto de ensayo y el grupo de control tratado con vehículo.

Los cambios en niveles de leptina plasmática son estrechamente paralelos a los cambios en porcentaje de grasa corporal y son, por lo tanto, un marcador útil para evaluar potencial anti-obesidad. Para evaluación de cambios en niveles de leptina plasmática en respuesta a tratamiento con compuestos de ensayo, en momentos diversos durante el estudio o al sacrificio (por asfixia con CO₂), se recoge sangre de una vena de la cola de ratas sin anestesiarse o del seno retro-orbital de ratones sin anestesiarse o de la vena cava de ratas o ratones al sacrificio en tubos separadores de suero de 0,5 ml. Las muestras recién recogidas se centrifugan durante dos minutos a 10,000 x g a temperatura ambiente y el sobrenadante de suero se almacena a -80°C hasta análisis. La concentración de leptina en suero se determina usando kit de RIA de leptina de rata LINCO (Nº de Cat RL-83K; método de doble anticuerpo como

lo especifica el fabricante) disponible en LINCO, St Charles, Mo. La actividad reductora de leptina en suero de los compuestos de ensayo se determina mediante análisis estadístico (ensayo t para muestras no relacionadas) de la concentración de leptina en suero media entre el grupo de compuesto de
5 ensayo y el grupo de control tratado con vehículo.

[3] Evaluación Crónica de eficacia anti-aterosclerótica en conejos. Para demostrar el potencial anti-aterosclerótico de un compuesto de Fórmula (1) de la presente invención y las sales de tales compuestos, se pueden determinar los efectos anti-ateroscleróticos de los mismos mediante la cantidad de
10 compuesto de ensayo necesaria para reducir el depósito de lípidos en aorta de conejo. A conejos New Zealand White macho Se suministra una dieta que contiene el 0,2% colesterol y el 10% de aceite de coco durante 4 días (alimentadas con comida una vez por día). Se toman muestras de sangre de los conejos de la vena marginal de la oreja y se determinan los valores de
15 colesterol en plasma totales de esas muestras. Después los conejos se asignan a grupos de tratamiento para que cada grupo tenga una media $\pm$ DT de concentración de colesterol en plasma total, concentración de colesterol HDL y/o concentración de triglicéridos similar. Después de la asignación de grupo, se dosifica a los conejos diariamente compuesto de ensayo dado como
20 una mezcla alimenticia o sobre un trozo pequeño confección basado en gelatina. Los conejos de control sólo reciben el vehículo de dosificación, sea el alimento o la confección de gelatina. La dieta de colesterol/aceite de coco se continúa junto con la administración de compuesto de ensayo por todo el estudio. Los valores de colesterol y/o triglicéridos en plasma se pueden
25 determinar en cualquier punto durante el estudio obteniendo sangre de la vena

marginal de la oreja. Después de 3-5 meses, los conejos se sacrifican y la aorta se retira desde el arco torácico hasta la ramificación de las arterias ilíacas. La aorta se limpia de adventicia, se abre longitudinalmente y después se tiñe con Sudan IV como se ha descrito por Holman et. al. (Lab. Invest. 1958, 7, 42-47).

- 5 El porcentaje del área de superficie teñida se cuantifica por densitometría usando un Sistema Analizador de Imágenes Optimas (Image Processing Systems). El depósito de lípidos reducido se indica mediante una reducción en el porcentaje de área de superficie teñida en el grupo que recibe compuesto en comparación con los conejos de control.

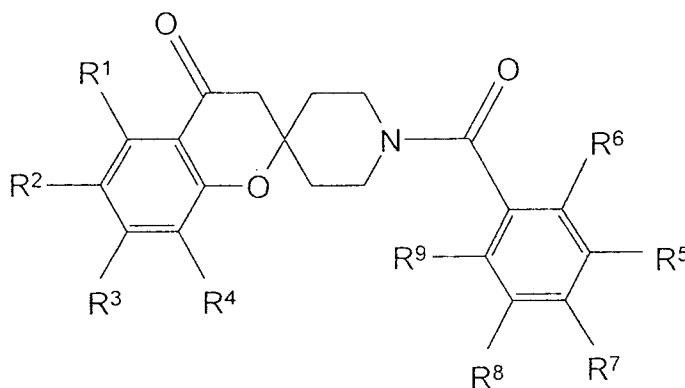
251

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes:

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto, que tiene la fórmula



(1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- (a) R^1 es H, OH, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , alquilsulfonil C_{1-3} , $-CO(O)H$, $-C(O)O$ alquilo C_{1-3} o fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{10} ;
- (b) cada R^{10} es independientemente OH, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o haloalcoxi C_{1-3} ;
- (c) cada uno de R^2 y R^3 es independientemente H, OH, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , alquilsulfonil C_{1-3} , $-CO(O)H$, $-C(O)O$ alquilo C_{1-3} , $-C(O)NR^{11}R^{12}$ o fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{10} ;
- (d) R^{11} y R^{12} se toman por separado y cada uno es independientemente H o alquilo C_{1-3} , o R^{11} y R^{12} se toman juntos con el nitrógeno al que están unidos,

para formar un heterocicloalquilo de 4-7 miembros;

(e) R^4 es H, halo, ciano, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} ;

(f) R^6 se toma por separado y es H, OH, halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o haloalcoxi C_{1-3} ;

5 (g) R^7 se toma por separado y es H, OH, halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o haloalcoxi C_{1-3} ;

(h) R^5 se toma por separado y es un heteroarilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-3} -OH, haloalquilo C_{1-3} o C_{1-3} ; o

10 (i) R^5 se toma junto con R^6 o R^7 , y con el fenilo al que R^5 y R^6 o R^7 están unidos, para formar un radical heterocíclico policíclico, con un anillo que tiene nitrógeno en el que al menos un átomo de nitrógeno está unido a un átomo de carbono de dicho fenilo, donde el anillo que tiene nitrógeno está opcionalmente condensado con ciclohexeno, 5,6-dihidro-piridina o 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona,
15 y donde el anillo que tiene nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos oxo, halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-3} -OH, haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , heteroarilo de 4-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros o fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{10} , con la condición de que R^5 no se
20 tome junto con R^6 para formar un benzotriazolilo o un benzooxadiazolilo y con la condición de que R^5 no se tome junto con R^7 para formar un benzooxadiazolilo; y

(j) R^8 y R^9 son independientemente H, OH, halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o

25 haloalcoxi C_{1-3} , con la condición de que dicho compuesto no sea 1'-(1H-1,2,3-

benzotriazol-5-ilcarbonil)-5-metoxiespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona; 6-cloro-7-metil-1'-[3-(1H-pirazol-4-il)benzoil]espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona; 6,7-dimetil-1'-[3-(1H-pirazol-4-il)benzoil]espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona; o 6,7-dimetil-1'-[3-(1H-pirazol-4-il)benzoil]espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^7 se toman juntos, en el que dicho anillo que tiene nitrógeno opcionalmente sustituido contiene un segundo heteroátomo de N, O o S, y en el que dicho anillo que tiene nitrógeno está opcionalmente condensado con ciclohexeno, 5,6-dihidro-piridina o 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona.

3. Un compuesto de la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^7 se toman juntos, en el que dicho radical heterocíclico policíclico es 1H-indazolilo, 1H-benzoimidazolilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, quinoxalilo, 1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo, 1H-benzo-[d][1,2,3]triazolilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazolilo, 2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido-[3,4-b]indolilo o benzooxazolilo, y en el que el anillo que tiene nitrógeno de dicho radical heterocíclico policíclico está opcionalmente sustituido.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el radical heterocíclico policíclico está opcionalmente sustituido 1H-indazolilo, 1H-benzoimidazolilo, 1H-indolilo o 2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indolilo.

760

5. Un compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- (a) R^1 es H, halo, CH_3 u OCH_3 ;
- 5 (b) R^3 es H, halo, CH_3 u OCH_3 ; y
- (c) R^4 es H.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^6 se toman juntos, en el que dicho anillo
10 opcionalmente sustituido que tiene nitrógeno contiene opcionalmente un segundo heteroátomo de N, O o S, y en el que dicho anillo que tiene nitrógeno está opcionalmente condensado con ciclohexeno, 5,6-dihidro-piridina o 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona.

15 7. Un compuesto de la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 y R^6 se toman juntos, en el que dicho radical heterocíclico policíclico es 1H-indazolilo, 1H-benzoimidazolilo, 1H-indolilo o 2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo, y en el que el anillo que tiene nitrógeno de dicho radical heterocíclico está opcionalmente sustituido.

20

8. Un compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el radical heterocíclico policíclico es 1H-indazolilo opcionalmente sustituido.

25 9. Un compuesto de la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente

261

aceptable del mismo, en el que:

- (a) R^1 es H, halo, CH_3 u OCH_3 ;
- (b) R^3 es H, halo, CH_3 u OCH_3 ; y
- (c) R^4 es H.

5

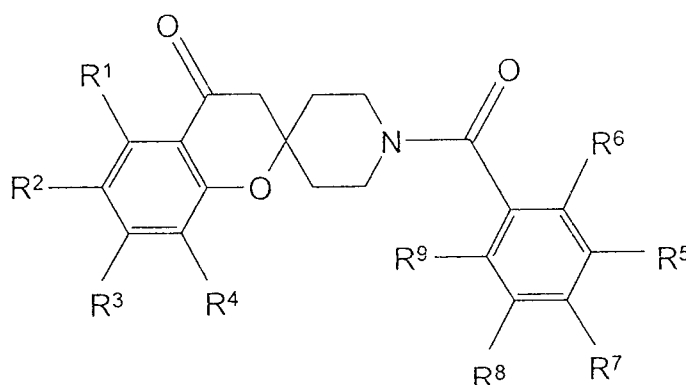
10. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 se toma por separado y está opcionalmente sustituido pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo o pirimidinilo.

10 11. Un compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 se toma por separado y es pirazolilo o imidazolilo opcionalmente sustituidos.

12. Un compuesto de la reivindicación 11, o una sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo, en el que:

- (a) R^1 es H, halo, CH_3 u OCH_3 ;
- (b) R^3 es H, halo, CH_3 u OCH_3 ; y
- (c) R^4 es H.

20 13. Una composición farmacéutica que comprende:
(1) Un compuesto, que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- (a) R^1 es H, OH, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , alquilsulfonil C_{1-3} , $-CO(O)H$, $-C(O)O$ alquilo C_{1-3} o fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{10} ;
- (b) cada R^{10} es independientemente OH, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o haloalcoxi C_{1-3} ;
- (c) cada uno de R^2 y R^3 es independientemente H, OH, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , alquilsulfonil C_{1-3} , $-CO(O)H$, $-C(O)O$ alquilo C_{1-3} , $-C(O)NR^{11}R^{12}$ o fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{10} ;
- (d) R^{11} y R^{12} se toman por separado y cada uno es independientemente H o alquilo C_{1-3} , o R^{11} y R^{12} se toman juntos con el nitrógeno al que están unidos, para formar un heterocicloalquilo de 4-7 miembros;
- (e) R^4 es H, halo, ciano, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} ;
- (f) R^6 se toma por separado y es H, OH, halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o haloalcoxi C_{1-3} ;
- (g) R^7 se toma por separado y es H, OH, halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o haloalcoxi C_{1-3} ;

(h) R^5 se toma por separado y es un heteroarilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-3} -OH, haloalquilo C_{1-3} o C_{1-3} ; o

(i) R^5 se toma junto con R^6 o R^7 , y con el fenilo al que R^5 y R^6 o R^7 están
5 unidos, para formar un radical heterocíclico policíclico, con un anillo que tiene nitrógeno, en el que al menos un átomo de nitrógeno está unido a un átomo de carbono de dicho fenilo, en el que el anillo que tiene nitrógeno está opcionalmente condensado con ciclohexeno, 5,6-dihidro-piridina o 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona, y en el que el anillo que tiene nitrógeno está opcionalmente
10 sustituido independientemente con uno a dos oxo, halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-3} -OH, haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , heteroarilo de 4-7 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros o fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{10} , con la condición de que R^5 no se tome junto con R^6 para formar un benzotriazolilo o un benzooxadiazolilo y con
15 la condición de que R^5 no se tome junto con R^7 para formar un benzooxadiazolilo; y

(j) R^8 y R^9 son independientemente H, OH, halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o haloalcoxi C_{1-3} ; y

(2) un soporte, vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente
20 aceptable.

14. Una composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que R^5 y R^7 se toman juntos, en la que dicho radical heterocíclico policíclico es 1H-indazolilo, 1H-benzoimidazolilo, quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, quinoxalilo,
25 1H-indolilo, 2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo, 1H-benzo-[d][1,2,3]triazolilo,

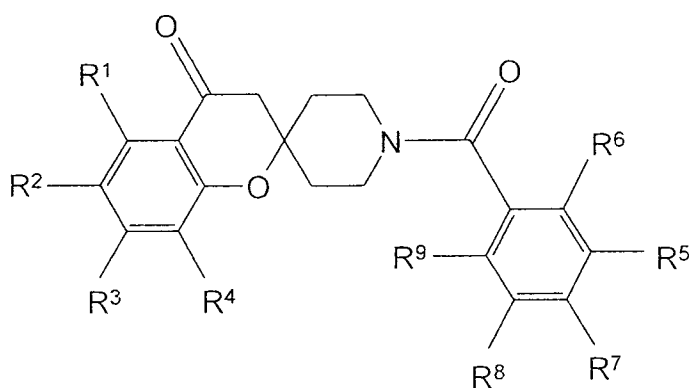
6,7,8,9-tetrahidro-5H-carbazolilo, 2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido-[3,4-b]indolilo o benzooxazolilo, y en la que el anillo que tiene nitrógeno de dicho radical heterocíclico policíclico está opcionalmente sustituido.

- 5 15. Una composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que R^5 y R^6 se toman juntos, en la que dicho radical heterocíclico policíclico es 1H-indazolilo, 1H-benzoimidazolilo, 1H-indolilo o 2,3-dihidro-1H-benzoimidazolilo, y en la que el anillo que tiene nitrógeno de dicho radical heterocíclico está opcionalmente sustituido.

10

16. Una composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que R^5 se toma por separado y es pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo o pirimidinilo opcionalmente sustituidos.

- 15 17. Un procedimiento para tratar la obesidad o una afección de sobrepeso en un mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- (a) R^1 es H, OH, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , alquilsulfonil C_{1-3} , $-\text{CO}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo } C_{1-3}$ o fenilo, en la que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{10} ;
- (b) cada R^{10} es independientemente OH, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o haloalcoxi C_{1-3} ;
- (c) cada uno de R^2 y R^3 es independientemente H, OH, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , alquilsulfonil C_{1-3} , $-\text{CO}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{Oalquilo } C_{1-3}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ o fenilo, en la que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R^{10} ;
- (d) R^{11} y R^{12} se toman por separado y cada uno es independientemente H o alquilo C_{1-3} , o R^{11} y R^{12} se toman juntos con el nitrógeno al que están unidos, para formar un heterocicloalquilo de 4-7 miembros;
- (e) R^4 es H, halo, ciano, alquilo C_{1-3} o haloalquilo C_{1-3} ;
- (f) R^6 se toma por separado y es H, OH, halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o haloalcoxi C_{1-3} ;
- (g) R^7 se toma por separado y es H, OH, halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} o haloalcoxi C_{1-3} ;
- (h) R^5 se toma por separado y es un heteroarilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con halo, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , alquil $C_{1-3}\text{-OH}$, haloalquilo C_{1-3} o C_{1-3} ; o
- (i) R^5 se toma junto con R^6 o R^7 , y con el fenilo al que R^5 y R^6 o R^7 están unidos, para formar un radical heterocíclico policíclico, con un anillo que tiene nitrógeno, en el que al menos un átomo de nitrógeno está unido a un átomo de carbono de dicho fenilo, en el que el anillo que tiene nitrógeno está

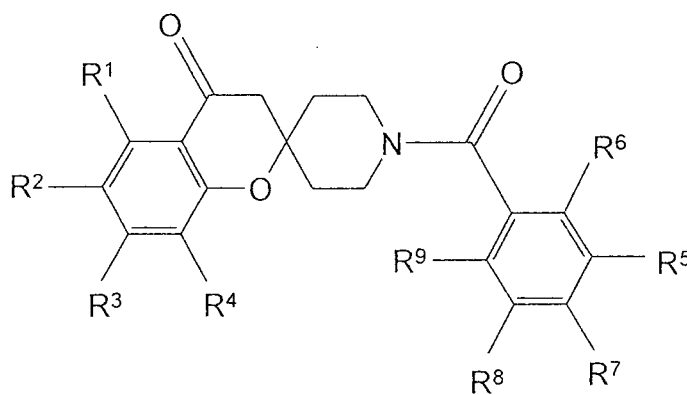
- opcionalmente condensado con ciclohexeno, 5,6-dihidro-piridina o 5,6-dihidro-1H-piridin-2-ona, y en el que el anillo que tiene nitrógeno está opcionalmente sustituido independientemente con uno a dos oxo, halo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alquil C₁₋₃-OH, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, heteroarilo de 4-7 miembros, 5 heterocicloalquilo de 4-7 miembros o fenilo, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cinco R¹⁰, con la condición de que R⁵ no se tome junto con R⁶ para formar un benzotriazolilo o un benzooxadiazolilo y con la condición de que R⁵ no se tome junto con R⁷ para formar un benzooxadiazolilo; y
- 10 (j) R⁸ y R⁹ son independientemente H, OH, halo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃.

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que dicho mamífero es un ser humano.

INHIBIDORES ESPIRO CETONA DE ACETIL-CoA CARBOXILASA

RESUMEN

La invención proporciona compuestos de Fórmula (1)



(1)

o una sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos, en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se han descrito en este documento; composiciones farmacéuticas de los mismos; y el uso de los mismos en el tratamiento de mamíferos que padecen de la afección de sobrepeso.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PFIZER INC.
Attn: Fuller, Grover F., Jr.
150 East 42nd Street
New York NY 10017
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PFIZER INC.

MAR 27 2008

PATENT DEPARTMENT
LEGAL DIVISION - NYC

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Applicant's or agent's file reference PC33321A	Date of mailing (day/month/year) 26/03/2008
International application No. PCT/IB2007/003639	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below.
Applicant PFIZER PRODUCTS INC.	International filing date (day/month/year) 16/11/2007

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4: Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Emmanuel Cherqui	DOCKETED Date Recd to Search Dept 5/26/08 SITE: NEW YORK
--	--	--

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC33321A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2007/003639	International filing date (day/month/year) 16/11/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 29/11/2006
Applicant PFIZER PRODUCTS 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 5 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 43.6bis(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:

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(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2007/003639

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D491/107 A61K31/39 A61P5/00

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data; BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Week 200537 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2005-359210 XP002471702 & JP 2005 119987 A (AJINOMOTO KK) 12 May 2005 (2005-05-12) See WPI Abstract; compounds 1-25, table on pages 28-31. abstract	1,13,17
P,X	WO 2007/011809 A (MERCK & CO INC [US]; BANYU PHARMA CO LTD [JP]; YAMAKAWA TAKERU [JP]; J) 25 January 2007 (2007-01-25) See the examples.	1-18



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 document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document relating 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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 March 2008

Date of mailing of the international search report

26/03/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menchaca, Roberto

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 17-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/1B2007/003639

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(b).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2007/003639

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2005119987	A	12-05-2005	NONE
WO 2007011809	A	25-01-2007	AR 054842 A1 18-07-2007
			AU 2006270145 A1 25-01-2007
			US 2007021453 A1 25-01-2007
			WO 2007011811 A1 25-01-2007

PATENT COOPERATION TREATY

Handwritten signature

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/B2007/003639

International filing date (day/month/year)
16.11.2007

Priority date (day/month/year)
29.11.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D491/107 A61K31/39 A61P5/00

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5618 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

See form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Menchaca, Roberto

Telephone No. +31 70 340-9524



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/IB2007/003639

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established 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)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ 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.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB2007/003639

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-18</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and/or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement

1 Document

Reference is made to the following document:

D1: DATABASE WPI; AN 2005-359210 XP002471702 & JP 2005 119987 A (2005-05-12)

2 Rule 39 PCT

Claims 17-18 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39(1)(iv) and Rule 67(1)(iv) PCT.

For the assessment of the present claims 17-18 on the question whether they are patentable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first or further use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Consequently, and even if no opinion should be formulated with respect to the subject-matter of these claims 17-18 (Article 34(4)(a)(I) PCT), this authority has decided to carry out and base the search and present opinion on the alleged effects of the compounds and/or compositions.

3 Novelty

No prior art document discloses the substituted 1'-(benzoyl)spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one derivatives of formula (1) as defined in the present claim 1. The subject-matter of the present independent claims 1, 13 and 17, respectively disclosing the referred compounds, pharmaceutical compositions thereof and their therapeutical use as inhibitors of acetyl-CoA carboxylases for treating obesity, is therefore novel over the prior art in the sense of Article 33(2) PCT.

4 Inventive step

D1 can be regarded as the closest prior art to the subject-matter of the present application and discloses (see, for instance, compounds 1-5 and 11-17, table on pages 28-30) acyl sulfonamide derivatives of 1'-(phenylaminocarbonyl) spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one useful as inhibitors of acetyl-CoA carboxylases for treating obesity.

The subject-matter of the present application further differs from this known D1 in that the inhibitors of acetyl-CoA carboxylases disclosed therein further possess a cyclic substituent as "R⁵" rest or "R^{5a}" together with either "R⁶" or "R⁷" form a nitrogen-containing polycyclic heterocyclic ring. The compounds from D1 possess a substituted phenyl acyl sulfonamide rest instead. Moreover, the compounds from D1 possess a "1'-(phenylaminocarbonyl)" linking group while the presently claimed compounds possess a "1'-(benzoyl)" linking group.

The problem to be solved may therefore be regarded as the provision of further compounds acting as inhibitors of acetyl-CoA carboxylases for treating obesity. The applicant solves this problem by using the substituted 1'-(benzoyl)spiro [chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one derivatives of formula (1) as defined in the present claim 1.

The solution proposed is not regarded as obvious to a person skilled in the art since the use of substituted 1'-(benzoyl)spiro[chromene-2,4'-piperidin]-4(3H)-one derivatives of formula (1) as inhibitors of acetyl-CoA carboxylases for treating obesity has neither been disclosed nor suggested by any prior art document. Nothing in the prior art suggests the modifications of the known compounds from D1 referred above in order to arrive at the presently claimed compounds useful as inhibitors of acetyl-CoA carboxylases. The subject-matter of the present independent claims 1, 13 and 17 can therefore be regarded as involving an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Dependent claims 2-12, 14-16 and 18 fulfill, as such, the requirements of the PCT with respect to novelty and inventive step (Article 33(2)-(3) PCT).

5 Other remarks

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/IB2007/003639

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information

For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.

Amending claims under Art. 19 PCT

Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.

Filing a demand for international preliminary examination

In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).

If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).

Filing informal comments

After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.

End of the international phase

At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPEA (international preliminary examination report).

Relevant PCT Rules and more information

Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2007/003639

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D491/107 A61K31/39 A61P5/00

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Week 200537 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 2005-359210 XP002471702 & JP 2005 119987 A (AJINOMOTO KK) 12 May 2005 (2005-05-12) See WPI Abstract; compounds 1-25, table on pages 28-31. abstract	1,13,17
P,X	WO 2007/011809 A (MERCK & CO INC [US]; BANYU PHARMA CO LTD [JP]; YAMAKAWA TAKERU [JP]; J) 25 January 2007 (2007-01-25) See the examples.	1-18

☐ 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 document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 March 2008

Date of mailing of the international search report

26/03/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menchaca, Roberto

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 17-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2007/003639

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2007/003639

786

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2005119987	A	12-05-2005	NONE	
WO 2007011809	A	25-01-2007	AR 054842 A1	18-07-2007
			AU 2006270145 A1	25-01-2007
			US 2007021453 A1	25-01-2007
			WO 2007011811 A1	25-01-2007

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC.

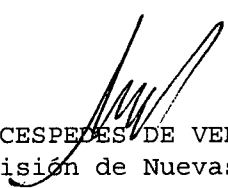
REFERENCIA	Radicación No.	9 54954
	Solicitud internacional	PCT/IB2007/003639
	Fecha inicio fase nacional	29/06/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	7216

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall

03 JUL. 2009

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

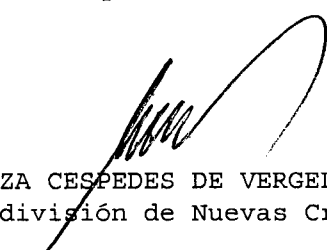
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER PRODUCTS INC.

REFERENCIA	Radicación No.	9 54954
	Solicitud internacional	PCT/IB2007/003639
	Fecha inicio fase nacional	29/06/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	7217

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall

03 JUL. 2009



No. 09-054954- -00000-0000

Fecha: 2009-05-28 16:21:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 286

cio
IA**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de 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 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10
Conmutador: 3 82 0840
Fax: 3505220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia