Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT.

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 06-122706

54. **TÍTULO** "Compuestos amido y su uso como farmacéuticos"

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 221/00 // A61K 31/165 // A61P 5/44 // A61K 31/16 // A61P 5/40

71. **SOLICITANTE** INCYTE Corporation.

DOMICILIO Wilmington, Estados Unidos de América.

74. **APODERADO** Alicia Lloreda Ricaurte.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 6 Dic. 2006

(FORMA P-10)

96124 -Imprenta Nacional de Colombia - 2007

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-122706- -00000-0000
Fec: 2006-12-05 09:32:45 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII
Ere: 379 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 301

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	**Nombre: INCYTE CORPORATION** **Dirección: Experimental Station, Building 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, DE 19880, Estados Unidos de América.** **Nacionalidad o Domicilio: Wilmington, Estados Unidos de América** **Lugar de Constitución:** **Teléfono: 3264270 Fax: 6069701** **E-mail: jlicco@lloredacamacho.com**	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	**Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE** **Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia** **Teléfono: 3264270 Fax: 6069701** **E-mail: jlicco@lloredacamacho.com**	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	**Nombre: YAO, Wenqing; ZHUO, Jincong; XU, Meizhong; ZHANG, Colin; METCALF, Brian; HE, Chunhong y QIAN, Ding-Quan.** **Dirección: 748 Meadowbrook Road, Kennett Square, PA 19348; 17 Forwood Drive, Boothwyn, PA 19061; 8 Fritze Court, Hockessin, DE 19707; 639 Broad Street, Apartment E2, Lansdale, PA 19446; 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556; 34 Overlook Circle, Boothwyn, PA 19061 y 10 Donald Preston Drive, Newark, DE 19702.** **Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y China.**	

⑤ PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2005/015559 Fecha: 04/05/05
Publicación Internacional No. WO 2005/110992 A1 Fecha: 24/11/05

⑥ Título (54) "COMPUESTOS AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS" A61P5/40

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 221/00 , A61K31/16 // A61K31/165 // A61P5/44

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

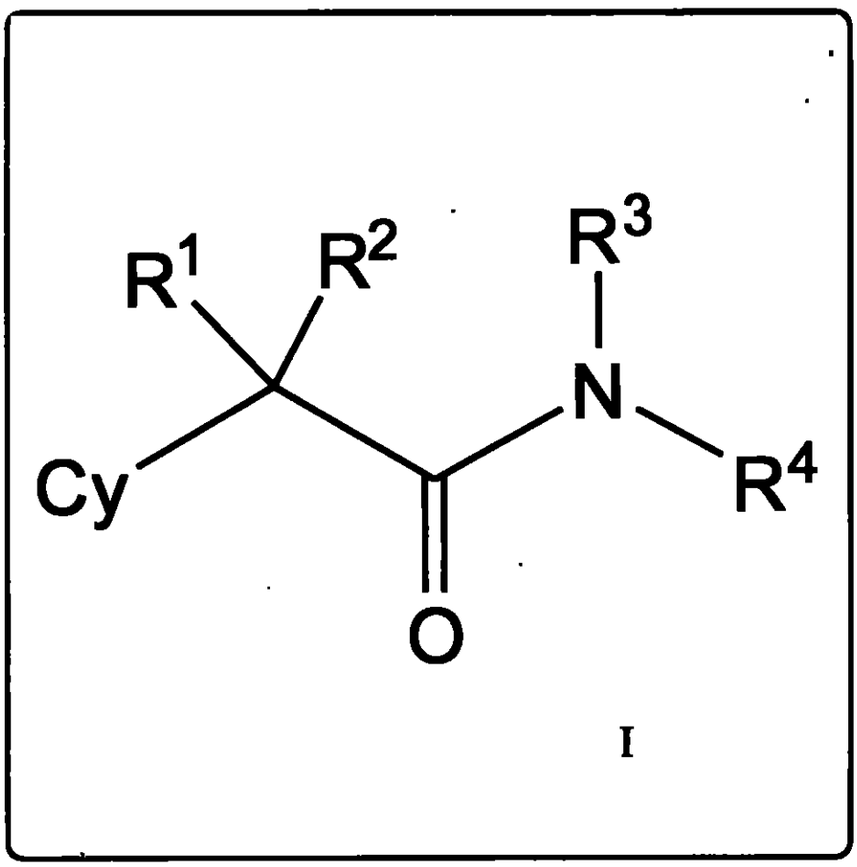
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	07/05/04	60/569,273
US	17/08/04	60/602,051
US	19/08/04	60/602,791
US	22/12/04	60/638,803

⑨ Comprobante de Pago No. 06 - 85.571 **Fecha:** 03-11-06

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- [ ] 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.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



I

(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA MOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-122706- -00000-0000
Fec: 2006-12-06 08:32:48 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYI
Cve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios: 301

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 85,571
FECHA : NOVIEMBRE 3 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
COREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	59137772	03/11/2006	10,539,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

Retro Folios 546 Tarjetas

F RMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	06-122706 No de unidades	No de Folio √
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

CONTIENE ANEXO FINAL

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 06-12-06

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
60/569,273	07-05-04	US
60/602,051	17-08-04	US
60/602,791	19-08-04	US
60/638,803	22-12-04	US

(51) Int Cl: C07D 221/00

(71)Solicitante(s) INCYTE CORPORATION

(72) Inventor(es) YAO, Wenqing; ZHUO, Jincong; XU, Meizhong; ZHANG, Colin; METCALF, Brian; HE, Chunhong y QIAN, Ding-Quan

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-12-06
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 04/05/05
No. de solicitud *PCT/US2005/015559*

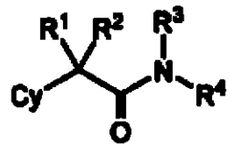
(87) Publicación Internacional
Fecha: *24/11/05*
N° publicación: *WO 2005/110992 A1*

(54) Título: **"COMPUESTOS AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS"**

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula I:



I

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Cy es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z;

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un grupo cicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, o un grupo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 R^5;

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 –W'-X'-Y'-Z';

R^5 es un grupo halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' y W" cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{1-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, donde dichos grupos alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{1-6}, alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, o dialquilamino C_{2-8},

X, X' y X" cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-8}, alquenilenilo C_{2-8}, alquinilenilo C_{2-8}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilalquenilo, heteroarilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilalquinilo, heteroarilalquinilp, heterocicloalquilalquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupo halo, CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8};

Y, Y' y Y" cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, en donde dichos alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 grupos halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8};

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8}, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dichos grupos alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^c(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

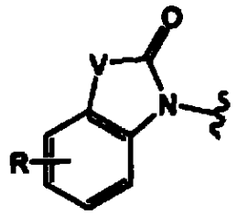
En donde dos –W-X-Y-Z unidos al mismo átomo, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z'';

En donde dos –W'-X'-Y'-Z' unidos al mismo átomo, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z'';

En donde –W-X-Y-Z no es H;
En donde –W'-X'-Y'-Z' no es H;
En donde –W''-X''-Y''-Z'' no es H;

R^a es H, alquilo C_{1-8}, haloalquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, (alcoxi C_{1-8})- alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
R^b es H, alquilo C_{1-8}, haloalquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;
R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-8}, haloalquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;
o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y
R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-8}, haloalquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;
o R^e y R^f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros.

Con las siguientes condiciones:
a) Cuando R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo piperidinilo, dicho grupo piperidinilo es no sustituido o sustituido por un grupo diferente a:



En donde:
V es CH_2CH_2, CH=CH o CH_2O; y
R es H, halo o alquilo C_{1-8}.

b) Cuando R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo piperazinilo, dicho Cy está sustituido por al menos un –W-X-Y-Z.

5

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US05/15559

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC (7) : C07D 221/00, 223/02, 223/04, 231/04

US CL : 546/16, 546/23, 546/208, 546/184, 544/63, 544/106, 544/224, 514/211.01, 514/212.01, 514/212.02

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

U.S. : 546/16, 546/23, 546/208, 546/184, 544/63, 544/106, 544/224, 514/211.01, 514/212.01, 514/212.02

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

STN (Online REGISTRY, CAPLUS) Búsqueda de Estructura

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 6,547,958 B1 (ELOMARI et al) 15 de Abril de 2003 (15.04.2003), col. 19, 31-55 (ver esquema)	1
X,P	US 2005/0080078 (AQUILA, B. et al) 14 de Abril de 2005 (14.04.2005), p. 31, ejemplo 3, compuesto 1, por ejemplo.	1
X	WO 03/049736 (RADEKE, H. et al) 19 de Junio de 2003 (19.06.2003), p. 53, ejemplo 11, compuesto 10, por ejemplo.	1

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☐ En el anexo se enumeran *miembros* de la *familia* de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
22 de Julio de 2005 (22.07.2005)	18 de Agosto de 2005
Nombre y dirección de correo de ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-8300	**Funcionario autorizado** Nyeemah Grazier Teléfono No. (571) 272-8781

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Enero 2004)

7

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US05/15559

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
ver próxima página

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 2-38
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
Ver hoja a continuación

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/13599

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : C07D 221/00, 223/02, 223/04, 231/04
US CL : 546/16, 546/23, 546/208, 546/184, 544/63, 544/106, 544/224, 514/211.01, 514/212.01, 514/212.02
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)
U.S. : 546/16, 546/23, 546/208, 546/184, 544/63, 544/106, 544/224, 514/211.01, 514/212.01, 514/212.02

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN (Online REGISTRY, CAPLUS) Structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,547,958 B1 (BLOMARI et al) 15 April 2003 (15.04.2003), col.19, 31-55 (See scheme).	1
X,P	US 2005/0080078 (AQUILA, B. et al) 14, April 2005 (14.04.2005), p. 31, example 3, compound 1, for example.	1
X	WO 03/049736 (RADEKE, H. et al) 19 June 2003 (19.06.2003), p.53, example 11, compound 10, for example.	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search
22 July 2005 (22.07.2005)

Date of mailing of the international search report
18 AUG 2005

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (571) 273-8300

Authorized officer
Nyeemah Grazier

Telephone No. (571) 272 -8781

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/15559

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:

2. ☒ Claims Nos.: 2-38
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:
See Continuation Sheet.

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 all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
24 de Noviembre de 2005 (24.11.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/110992 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 221/00. 223/02, 223/04, 231/04

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2005/015559

(22) Fecha de Registro Internacional: 4 de Mayo de 2005 (04.05.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/569,273	7 de Mayo de 2004 (07.05.2004)	US
60/602,051	17 de Agosto de 2004 (17.08.2004)	US
60/602,791	19 de Agosto de 2004 (19.08.2004)	US
60/638,803	22 de Diciembre de 2004 (22.12.2004)	US

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) INCYTE CORPORATION [US/US]; Experimental Station, Building 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, DE 19880 (US).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes: (para Estados Unidos de América solamente) YAO, Wenqing [US/US]; 748 Meadowbrook Road, Kennett Square, PA 19348 (US). ZHUO, Jincong [CN/US]; 17 Forwood Drive, Boothwyn, PA 19061 (US). XU, Meizhong [CN/US]; 8 Fritts Court, Hockessin, DE 19707 (US). ZHANG, Colin [CN/US]; 639 Broad Street, Apartment E2, Lansdale, PA 19446 (US). METCALF, Brian [US/US]; 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556 (US). HE, Chunhong [CN/US]; 34 Overlook Circle, Boothwyn, PA 19061 (US). QIAN, Ding-Quan [CN/US]; 10 Donald Preston Drive, Newark, DE 19702 (US).

(74) Agente: GODDARD, Christine, A.; Cozen O'Connor, P.C., 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, 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).

Publicada:
- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "COMPUESTOS AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS"

(57) Resumen: La presente invención se refiere a inhibidores de 11-ß hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, antagonistas del receptor mineralocorticoide (MR), y composiciones farmacéuticas de los mismos. Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de varias enfermedades asociadas a la expresión o actividad de la 11-ß hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 y/o enfermedades asociadas con el exceso de aldosterona.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
24 November 2005 (24.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/110992 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 221/00, 223/02, 223/04, 231/04

(21) International Application Number: PCT/US2005/015559

(22) International Filing Date: 4 May 2005 (04.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/569,273	7 May 2004 (07.05.2004)	US
60/602,051	17 August 2004 (17.08.2004)	US
60/602,791	19 August 2004 (19.08.2004)	US
60/638,803	22 December 2004 (22.12.2004)	US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): INCYTE CORPORATION [US/US]; Experimental Station, Building 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, DE 19880 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): YAO, Wenqing [US/US]; 748 Meadowbrook Road, Kennett Square, PA 19348 (US). ZHUO, Jincong [CN/US]; 17 Forwood Drive, Boothwyn, PA 19061 (US). XU, Meinhong [CN/US]; 8 Prize Court, Hockessin, DE 19707 (US). ZHANG, Colin [CN/US]; 639 Broad Street, Apartment E2, Lansdale, PA 19446 (US). METCALF, Brian [US/US]; 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556 (US). HE, Chunhong [CN/US]; 34 Overlook Circle, Boothwyn, PA 19061 (US). QIAN, Ding-Quan [CN/US]; 10 Donald Preston Drive, Newark, DE 19702 (US).

(74) Agent: GODDARD, Christine, A.; Cozen O'Connor, P.C., 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

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

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AMIDO COMPOUNDS AND THEIR USE AS PHARMACEUTICALS

(57) Abstract: The present invention relates to inhibitors of 11-β hydroxyl steroid dehydrogenase type 1, antagonists of the mineralocorticoid receptor (MR), and pharmaceutical compositions thereof. The compounds of the invention can be useful in the treatment of various diseases associated with expression or activity of 11-β hydroxyl steroid dehydrogenase type 1 and/or diseases associated with aldosterone excess.

WO 2005/110992 A1

11

COMPUESTOS AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTIC S

RESÚMEN- OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a inhibidores de 11-ß hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, antagonistas del receptor mineralocorticoide (MR), y composiciones farmacéuticas de los mismos. Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de varias enfermedades asociadas a la expresión o actividad de la 11-ß hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 y/o enfermedades asociadas con el exceso de aldosterona.

13

COMPUESTOS AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS

CAMPO DE LA INVENCIÓN:

La presente invención se refiere a moduladores de la 11-ß hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11ßHSD1) y/o del receptor mineralocorticoide (MR), composiciones de los mismos y métodos para su uso

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los glucocorticoides son hormonas esteroidales que regulan el metabolismo, función y distribución de las grasas. En los vertebrados, los glucocorticoides también tienen diversos e importantes efectos fisiológicos en el desarrollo, neurobiología, inflamación, presión sanguínea, metabolismo y muerte celular programada. En los humanos, el principal glucocorticoide producido de manera endógena es el cortisol. El cortisol es sintetizado en la zona fasciculada de la corteza adrenal bajo el control de un circuito de retroalimentación neuroendocrina de corto plazo llamado eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA). La producción adrenal de cortisol ocurre bajo el control de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), un factor producido y secretado por la pituitaria anterior. La producción de ACTH en la pituitaria anterior es altamente regulada, dirigida por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) producida por el núcleo paraventricular del hipotálamo. El eje HPA mantiene las concentraciones circulantes de cortisol dentro de los valores límite, con incrementos en el máximo diurno o durante periodos de estrés, y es rápidamente atenuado por un loop de retroalimentación negativa que resulta de la habilidad del cortisol para suprimir la producción de ACTH en la pituitaria anterior y la producción de CRH en el hipotálamo.

La aldosterona es otra hormona producida por la corteza adrenal; la aldosterona regula la homeostasis de sodio y potasio. Hace cincuenta años, se reportó el papel del exceso de aldosterona en las enfermedades humanas al describir el síndrome de aldosteronismo primario (Conn, (1955), J. Lab. Clin. Med. 45: 6-17). En la actualidad, es claro que los niveles elevados de aldosterona están asociados con efectos dañinos en el corazón y los riñones, y son un factor contribuyente principal a la morbilidad y mortalidad tanto en fallas del corazón como en la hipertensión.

Dos miembros de la superfamilia de los receptores nucleares de hormonas, el receptor glucocrticoide (GR) y el receptor mineralocorticoide (MR), median la función *in vivo* del cortisol, dado que el principal receptor intracelular de aldosterona es el MR. Se hace referencia a estos receptores también como "factores de transcripción ligando dependientes", porque su funcionalidad depende de que el receptor se enlace a su ligando (por ejemplo, cortisol); tras el enlace de los ligandos, estos receptores modulan directamente la transcripción via dominios de unión al ADN que contienen dedos de zinc y dominios de activación transcripcional.

Históricamente, los principales determinantes de la acción glucocorticoide se atribuían a tres factores principales: 1) los niveles circulantes de glucocorticoide (Dirigidos principalmente por el eje HPA), 2) la unión de glucocorticoides circulantes a proteínas, y 3) la densidad intracelular del receptor en los tejidos blanco. Recientemente, se identificó un cuarto determinante de la función glucocorticoide: el metabolismo tejido-específico pre-receptor por enzimas activantes e inactivantes de glucocorticoide. Estas enzimas 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11-ß-HSD) actúan como enzimas de control pre-receptor que modulan la activación del GR y del MR mediante la regulación de hormonas glucocorticoides. A la fecha, dos isoenzimas distintas de 11-beta-HSD han sido clonadas y caracterizadas: La 11ßHSD1 (también conocida como 11-beta-HSD tipo 1, 11betaHSD1, HSD11B1, HDL y HSD11L) y la 11ßHSD2. La 11ßHSD1 y la 11ßHSD2 catalizan la interconversión de cortisol hormonalmente activo (corticosterona en roedores) y cortisona inactiva (11-deshidrocorticosterona en rodeores). La 11ßHSD1 se encuentra ampliamente distribuida en tejidos de ratas y humanos; se ha detectado la expresión de la enzima y el mARN correspondiente, en pulmón, testículo y de manera más abundante, en hígado y tejido adiposo. La 11ßHSD1 cataliza tanto la 11-beta-deshidrogenación como la reacción inversa de 11-oxoreducción, aunque la 11ßHSD1 actúa predominantemente como una oxoreductasa NADPH-dependiente en células y tejidos intactos, catalizando la activación del cortisol a partir de cortisona inerte (Low y cols. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174) y se ha reportado que regula el acceso de los glucocorticoides al GR. En contraste, la expresión de la 11ßHSD2 se encuentra principalmente en tejidos blanco de mineralocorticoides tales como riñon, placenta, colon y glándula salival, actúa como una deshidrogenasa NAD-dependiente que cataliza la inactivación de cortisol a cortisona (Albiston y cols. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17),

y se ha encontrado que protege al MR del exceso de glucocorticoides, por ejemplo, de altos niveles de cortisol receptor-activo (Blum y cols., (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75: 173-216).

In vitro, el MR enlaza con la misma afinidad el cortisol y la aldosterona. Sin embargo, la especificidad de tejido de la actividad de la aldosterona, es conferida por la expresión de la 11ßHSD2 (Funder y cols. (1988), Science 242: 583-585). La inactivación de cortisol a cortisona por 11ßHSD2 en el sitio del MR permite, *in vivo*, que la aldosterona se una a su receptor. La unión de la aldosterona al MR resulta en la disociación del MR ligando-activado de un complejo multiproteína que contiene proteínas chaperonas, traslocación del MR en el núcleo, y su enlace a elementos de respuesta hormonal en regiones reguladoras de los promotores de genes blanco. En el nefrón distal del rinón, la inducción de suero y la expresión de la quinasa-1 inducible por glucocorticoides(sgk-1), lleva a la absorción de iones Na^+ y agua a través del canal de sodio epitelial, así como a la excreción de potasio con la subsecuente expansión de volumen e hipertensión (Bhargava y cols., (2001), endo 142: 1587-1594).

En humanos, las concentraciones elevadas de aldosterona están asociadas con la disfunción endotelial, infarto del miocardio, atrofia del ventrículo izquierdo, y muerte. Intentando modular dichos efectos de la enfermedad, se han adoptado múltiples estrategias de intervención para controlar la sobreactividad de la aldosterona y atenuar la hipertensión resultante y sus las consecuencias cardiovasculares. La inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y el bloqueo del receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R) son dos estrategias que impactan directamente el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Sin embargo, aunque la inhibición de la ACE y el antagonismo del AT1R reducen inicialmente las concentraciones de aldosterona, las concetraciones circulantes de esta hormona regresan a los niveles basales con terapia crónica (conocida como el "escape de aldosterona"). De manera importante, la co-administración del antagonista del MR, Espironolactona o Eplerenona bloquea directamente los efectos dañinos de este mecanismo de escape y reduce de manera dramática la mortalidad de los pacientes (Pitt y cols., New England J. Med. (1999), 341: 709-719; Pitt y cols., New England J. Med. (2003), 348:1309-1321) Por lo tanto, el antagonismo al MR puede constituir una importante estrategia de tratamiento para muchos pacientes con hipertensión y enfermedades cardiovasculares,

particularmente aquellos pacientes hipertensos en riesgo de daño de órganos blanco.

Las mutaciones en cualquiera de los genes que codifican las enzimas 11-beta-HSD están asociadas a la patología humana. Por ejemplo, la 11ßHSD2 se expresa en tejidos sensibles a la aldosterona tales como nefrón distal, glándula salival y mucosa colónica donde su actividad de cortisol deshidrogenasa sirve para proteger al MR intrínsecamente no selectivo, de la ocupación ilícita por el cortisol (Edwars y cols. (1998) Lancet 2: 986-989). Los individuos con mutaciones en la 11ßHSD2 son deficientes en esta actividad de inactivación del cortisol, y como resultado presentan un síndrome de aparente exceso mineralocorticoide (al que también se hace referencia como "SAME") caracterizado por hipertensión, hipocalemia y retención de sodio (Wilson y cols. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 10200-10205).

De igual manera, las mutaciones en la 11ßHSD1, un regulador primario de la biodisponibilidad tejido-específica de glucocorticoide, y en el gen que codifica una enzima co-localizada que genera NADPH, la hexosa 6-fosfato deshidrogenasa (H6PD), puede resultar en una deficiencia de la cortisona reductasa (CRD), en la cual no se da la activación de cortisona a cortisol, lo que resulta en un exceso de andrógenos mediado por adrenocorticotropina. Los pacientes de CRD excretan virtualmente todos los glucocorticoides como metabolitos de cortisona (tetrahidrocortisona) con pocos o ningún metabolito de cortisol (tetrahidrocortisoles). Cuando son desafiados con cortisona oral, los pacientes de CRD exhiben concentraciones de cortisol en plasma anormalmente bajas. Estos individuos, con el exceso de andrógenos mediado por ACTH (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo), presentan un fenotipo parecido al del síndrome de ovario poliquístico (PCOS) (Draper y cols. (2003) Nat. Genet. 34: 434-439).

La importancia del eje HPA en el control de las excursiones de glucocorticoide es evidente dado que la interrupción de la homeóstasis en el eje HPA por una secreción o acción excesiva o deficiente, resulta en el síndrome de Cushing o en la enfermedad de Addison, respectivamente (Miller y Chrousos (2001) Endocrinology and Metabolism, eds. Felig and Frohman (Mc Graw-Hill, New York), 4th Ed.: 387-524). Los pacientes con el síndrome de Cushing (una extraña enfermedad caracterizada por el exceso sistémico de glucocortiocides

originado por tumores adrenales o pituitarios) o que reciben una terapia glucocorticoide, desarrollan obesidad visceral reversible. De manera interesante, el fenotipo de los pacientes con el síndrome de Cushing, se asemeja bastante al del síndrome metabólico de Reavens (también conocido como el síndrome X o el síndrome de resistencia a la insulina). Los síntomas de estas enfermedades incluyen obesidad visceral, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hipertensión, diabetes tipo 2 e hiperlipidemia (Reaven (1993) Ann. Rev. Med. 44: 121-131).

Sin embargo, no se ha definido el papel de los glucocorticoides en las formas prevalentes de la obesidad humana, puesto que las concentraciones circulantes de glucocorticoides no son elevadas en la mayoría de pacientes con el síndrome metabólico. De hecho, la acción de los glucocorticoides en los tejidos blanco depende no solo de los niveles circulantes sino también de la concentración intracelular. Se ha demostrado que hay un incremento de la acción local de los glucocorticoides en tejido adiposo y músculo esquelético en el síndrome metabólico. Se ha acumulado evidencia de que la actividad enzimática de 11ßHSD1, la cual regenera los glucocorticoides activos a partir de formas inactivas y juega un papel central en la regulación de la concentración intracelular de glucocorticoides, es por lo general elevada en los depósitos de grasa de individuos obesos. Esto sugiere la existencia de un papel en el síndrome metabólico y en la obesidad, de la reactivación glucocorticoide local.

Dada la habilidad de la 11ßHSD1 para regenerar el cortisol a partir de la cortisona inerte circulante, se le ha prestado mucha atención a su papel en la amplificación de la función glucocorticoide. La 11ßHSD1 es expresada en muchos tejidos clave ricos en GR, incluyendo tejidos de considerable importancia metabólica tales como hígado, tejido adiposo y músculo esquelético, y como tal, se ha postulado que ayuda a la potenciación tejido-específica del antagonismo de la función de la insulina mediado por glucocorticoides. Considerando a) la similaridad fenotípica entre el exceso de glucocorticoides (síndrome de Cushing) y el síndrome metabólico, éste último con un nivel normal de glucocorticoides circulantes, así como b) la habilidad de la 11ßHSD1 para generar cortisol activo a partir de cortisona inactiva de manera tejido-específica, se ha sugerido que la obesidad central y las complicaciones metabólicas en el síndrome X asociadas, sean el resultado de

un incremento en la actividad de la 11ßHSD1 en el tejido adiposo, que llevan a la "enfermedad de Cushing del omentum" (Bujalska y cols. (1997) Lancet 349: 1210-1213). De hecho, se ha mostrado que la 11ßHSD1 está sobreregulada en el tejido adiposo de roedores y humanos obesos (Livingstone y cols. (2000) Endocrinology 131: 560-563; Rask y cols. (2001) J. clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421; Lindsay y cols. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 2738-2744; Wake y cols. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 3983-3988).

El sustento adicional para esta noción ha salido de estudios en modelos de ratones transgénicos. La sobreexpresión adiposa específica de 11ßHSD1 bajo el control del promotor aP2 en ratones, produce un fenotipo muy similar al del síndrome metabólico humano (Masuzaki y cols. (2001) science 294: 2166-2170; Masuzaki y cols. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). De manera interesante, este fenotipo se presenta sin un incremento en la corticosterona circulante total. Por el contrario, es dirigido por una producción local de corticosterona en los depósitos adiposos. La actividad incrementada de la 11ßHSD1en estos ratones (2-3 veces) es muy similar a aquella observada para la obesidad humana (Rask y cols. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421). Esto sugiere que la conversión local de glucocorticoide inerte a glucocorticoide activo mediada por 11ßHSD1, puede influenciar considerablemente la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo.

Con base en estos datos, podría predecirse que la pérdida de la 11ßHSD1 ocasionaría un incremento en la sensibilidad a la insulina y en la tolerancia a la glucosa debido a una deficiencia tejido-específica en los niveles de glucocorticoide activo. De hecho, este es el caso mostrado por estudios con ratones deficientes en 11ßHSD1 producidos por recombinación homóloga (Kotelevstev y cols. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton y cols. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton y cols. (2004) Diabetes 53: 931-938). Estos ratones se encuentran totalmente libres de actividad 11-cetoreductasa, lo que confirma que la 11ßHSD1 codifica la única actividad capaz de generar corticosterona activa a partir de 11-dehidrocorticosterona inerte. Los ratones deficientes en 11ßHSD1 son resistentes a la hiperglicemia inducida por estrés o por la dieta, presentan una inducción atenuada de las enzimas gluconeogénicas hepáticas (PEPCK, G6P), muestran una sensibilidad a la insulina incrementada en el tejido adiposo, y tiene un perfil de lípidos mejorado (disminución de triglicéridos e incremento del HDL cardio-protector).

Adicionalmente, estos animales muestran resistencia a la obesidad inducida por una dieta con alto contenido de grasas. Tomados en conjunto, estos estudios de ratones transgénicos confirmaron que la reactivación local de glucocorticoides participa en el control de la sensibilidad hepática y periférica a la insulina, y sugieren que la inhibición de la actividad 11ßHSD1 podría ser útil para tratar varios desórdenes relacionados con los glucocorticoides, incluyendo obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia e hiperlipidemia.

Se han publicado datos que sustentan esta hipótesis. Recientemente, se reportó que la 11ßHSD1 participa en la patogénesis de la obesidad central y en la aparición del síndrome metabólico en humanos. El aumento en la expresión del gen de 11ßHSD1 se asocia con anormalidades metabólicas en mujeres obesas, y se sospecha que ese incremento en la expresión del gen contribuye al aumento de la conversión local de cortisona a cortisol en el tejido adiposo de individuos obesos (Engeli y cols. (2004) Obes. Res. 12: 9-17).

Se ha mostrado que una nueva clase de inhibidores de 11ßHSD1, los arilsulfonamidotiazoles, mejoran la sensibilidad hepática a la insulina y reducen los niveles sanguíneos de glucosa en razas hiperglicémicas de ratón (Barf y cols. (2002) J. Med. Chem. 45: 3813-3815; Alberts y cols. Endocrinology (2003) 144: 4755-4762). Ademas, recientemente se reportó que los inhibidores selectivos de 11ßHSD1 podían mejorar la hiperglicemia aguda en ratones obesos genéticamete diabéticos. Por lo tanto, la 11ßHSD1 es un objetivo farmacéutico promisorio para el tratamiento del Síndrome Metabólico (Masuzaki y cols. (2003) Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 3: 255-62).

A. La Obesidad y el síndrome metábolico

Tal como se describió anteriormente, diferentes tipos de evidencias sugieren que la inhibición de la actividad 11ßHSD1 puede ser efectiva para combatir la obesidad y/o aspectos del grupo del síndrome metabólico, incluyendo intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hipertensión y/o hiperlipidemia. Los glucocorticoides son conocidos antagonistas de la acción de la insulina, y reducciones en los niveles locales de glucocorticoides por inhibición de la conversión intracelular de cortisona a cortisol. debería incrementar la sensibilidad hepática y/o periférica a la insulina y potencialmente debería reducir la adiposidad visceral. Como se describió anteriormente, los

ratones que carecen de la 11ßHSD1 son resistentes a la hiperglicemia, exhiben una inducción atenuada de las enzimas gluconeogénicas hepáticas clave, muestran una marcada sensibilidad incrementada en el tejido adiposo, y tiene un perfil de lípidos mejorado. Adicionalmente, estos animales muestran resistencia a la obesidad inducida por una dieta rica en grasas (Kotelestev y cols. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton y cols. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton y cols. (2004) Diabetes 53: 931-938). Por lo tanto, se predice que la inhibición de la 11ßHSD1 tendrá múltiples efectos benéficos en el hígado, el tejido adiposo y/o el músculo esquelético, relacionados particularmente con el alivio de el (los) componentes(s) del síndrome metabólico y/o obesidad.

B. Función pancreática

Se sabe que los glucocorticoides inhiben la secreción de insulina por las células pancreáticas beta, estimulada por glucosa, (Billaudel y Sutter (1979) Horm. Metab. Res. 11: 555-560). Tanto en las ratas fa/fa con el síndrome de Cushing como en las diabéticas Zucker, la secreción de insulina estimulada por glucosa se reduce considerablemente. (Ogawa y cols. (1992) J. Clin. Invest. 90:497-504). Se ha reportado mARN de 11ßHSD1 y su actividad en las isletas de células pancreáticas de ratones ob/ob y que la inhibición de esta actividad con carbenoxolona, un inhibidor de 11ßHSD1, mejora la liberación de insulina estimulada por glucosa (Daban y cols. (2000) J. Biol. Chem. 275:34841-34844). Por lo tanto, se predice que la inhibición de la 11ßHSD1 tendrá efectos benéficos en el páncreas, incluyendo la mejora de la liberación de insulina estimulada por glucosa.

C. Cognición y demencia

El daño cognitivo leve es una característica común del envejecimiento que puede estar ultimadamente relacionada con la progresión de la demencia. Tanto en animales como humanos en la edad de la vejez, las diferencias entre individuos en la función cognitiva general se han relacionado con la variabilidad en la exposición a largo plazo a los glucocorticoides (Lupien y cols. (1998) Nat. Neurosci. 1: 69-73). Adicionalmente, se ha propuesto que la disregulación del eje HPA que ocasiona una exposición crónica a un exceso de glucocorticoide en ciertas subregiones del cerebro, contribuye a desmejorar la función cognitiva (McEwen y Sapolsky (1995) Curr. Opin. Neurobiol. 5: 205-216). La 11ßHSD1 abunda en el cerebro, y se expresa en múltiples subregiones incluyendo el

hipocampo, la corteza frontal y cerebelo (Sandeep y cols. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). El tratamiento de las células primarias del hipocampo con carbenoxolona, el inhibidor de la 11ßHSD1, protege las células de la exacerbación de la neurotoxicidad de aminoácidos excitatorios mediada por glucocorticoides (Rajan y cols. (1996) J. Neurosci. 16: 65-70). Adicionalmente, los ratones deficientes en 11ßHSD1 están protegidos contra la disfunción del hipocampo asociada a glucocorticoides que asociada a la edad (Yau y cols. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. 98: 4716-4721). En dos ensayos mixtos aleatorios doble-ciego placebo-controlado, la administración de carbenoxolona mejoró la fluidez verbal y la memoria verbal (Sandeep y cols. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). Por lo tanto, se predice que la inhibición de la 11ßHSD1 reducirá la exposición a los glucocorticoides en el cerebro y protegerá contra efectos dañinos de los glucocorticoides en la función neuronal, incluyendo daño cognitivo, demencia y/o depresión.

D. Presión intraocular

Los glucocorticoides pueden ser usados tópica y sistemicamente para un amplio rango de condiciones en la oftalmología clínica. Una complicación particular de estos regímenes de tratamiento es el glaucoma inducido por corticosteroides. Esta patología se caracteriza por un incremento significativo en la presión intraocular (IOP). En su forma no tratada más avanzada, la IOP puede llevar a una pérdida parcial del campo visual y a una eventual ceguera. La IOP se produce por la relación entre la producción del humor acuoso y el drenaje. La producción de humor acuoso ocurre en células epiteliales no pigmentadas (NPE) y su drenaje se hace a través de las células de la malla trabecular. La 11ßHSD1 se ha localizado en células NPE (Stokes y cols. (2000) Invest. Ophtalmol. Vis. Sci. 41: 169-1683; Rauz y cols. (2001) Invest. Ophtalmol. Vis. Sci. 42 : 2037-2042) y su función es probeblemente pertinente a la amplificación de la actividad glucocorticoide en esas células. Esta noción ha sido confirmada por la observación de que la concentración de cortisol libre excede por mucho la de cortisona en el humor acuoso (relación 14:1). Se ha evaluado el significado funcional de la 11ßHSD1 en el ojo usando el inhibidor carbenoxolona en voluntarios saludables (Rauz y cols. (2001) Ivest. Ophtalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042). Después de siete días de tratamiento con carbenoxolona, se redujo la IOP en un 18%. Por esto, se predijo que la inhibición de la 11ßHSD1 en el ojo reduciría las concentraciones locales de

glucocorticoides y la IOP, produciendo efectos benéficos en el manejo del glaucoma y otras alteraciones visuales.

E. Hipertensión

Se ha propuesto que las sustancias hipertensivas derivadas de adipositos tales como leptina y angiotensina estén involucradas en la patogénesis de la hipertensión relacionada con la obesidad (Matsuzawa y cols. (1999) Ann. N. Y. Acad. Sci. 892: 146-154; Wajchenberg (2000) Endocr. Rev. 21: 697-738). La leptina, que es secretada en exceso en un ratón transgénico aP2-11ßHSD1 (Masuzaki y cols. (2003) J. Clinical Invest,. 112: 83-90), pueden activar varios procesos del sistema nervioso simpático, incluyendo aquellos que regulan la presión sanguínea (Matsuzawa y cols. (1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154). Adicionalmente, el sistema renina-angiotensina (RAS) ha mostrado ser un determinante principal de la presión sanguínea (Walter y cols. (1979) Hypertension 1: 287-291). El angiotensinógeno, que se produce en el hígado y en el tejido adiposo, es el sustrato de la renina y ocasiona la activación RAS. Los niveles en plasma de angiotensinógenos como angiotensina II y aldosterona, se encuentran considerablemente elevados en ratones aP2-11ßHSD1 transgénicos, (Masuzaki y cols. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Estas fuerzas probablemente ocasionanen la presión sanguínea elevada en ratones transgénicos aP2-11ßHSD1. El tratamiento de estos ratones con bajas dosis de un antagonista del receptor de angiotensina II elimina esta hipertensión (Masuzaki y cols. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Este dato ilustra la importancia de la reactivación local glucocorticoide en el tejido adiposo y en el hígado, y sugiere que la hipertensión puede ser causada o exacerbada por la actividad 11ßHSD1. Por lo tanto, se predice que la inhibición de la 11ßHSD1 y la reducción de los niveles de glucocorticoides adiposos y/o hepáticos tendrá efectos benéficos en la hipertensión y en los desórdenes cardiovasculares relacionados con la hipertensión.

F. Enfermedad de los huesos

Los glucocorticoides pueden tener efectos adversos en los tejidos esqueléticos. Una exposición continuada a glucocorticoides incluso en dosis moderadas de pueden resultar en osteoporosis (Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447) y en un elevado riesgo de fractura. Experimentos *in vivo* confirman los efectos dañinos de los glucocorticoides tanto en las células responsables de la resorción de los huesos (también conocidas como

osteoclastos) como en las células formadoras de hueso (también conocidas como osteoblastos). Se ha observado la presencia de 11ßHSD1 en cultivos de osteoblastos humanos primarios así como en células de hueso adulto, probablemente, una mezcla de osteoclastos y osteoblastos (Cooper y cols. (2000) Bone 27: 375-381), y la carbenoxolona, el inhibidor de 11ßHSD1, ha mostrado una disminución de los efectos negativos de los glucocorticoides en la formación de nódulos de hueso (Bellows y cols. (1998) Bone 23: 119-125) Por lo tanto, se ha predicho que la inhibición de la 11ßHSD1 disminuirá la concentración local de glucocorticoides en osteoblastos y osteoclastos, produciendo efectos benéficos en varias formas de enfermedades de los huesos incluyendo osteoporosis.

En la actualidad se están desarrollando pequeñas moléculas inhibidoras de 11ßHSD1 para tratar o prevenir las enfermedades relacionadas con 11ßHSD1 tales como las descritas anteriormente. Por ejemplo, ciertos inhibidores basados en amida se reportan en los documentos WO 2004/089470, WO 2004/089896, WO 2004/056745 y WO 2004/065351.

Se han evaluado antagonistas de 11ßHSD1 en ensayos clínicos humanos (Kurukulasuriya y cols. (2003) Curr. Med. Chem. 10: 123-53).

En vista de los datos experimentales que indican el papel de la 11ßHSD1 en desórdenes relacionados con glucocorticoides, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS), son deseables agentes terapéuticos que apunten a aumentar o suprimir dichas vías metabólicas mediante la modulación de la transducción de la señal glucocorticoide al nivel de la 11ßHSD1.

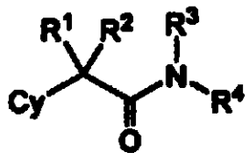
Adicionalmente, dado que el MR se enlaza con la misma afinidad a cortisol y a aldosterona (su ligando natural), los compuestos que se diseñan para interactuar con el sitio activo de la 11ßHSD1 (que se enlaza a cortisona/cortisol) pueden también interactuar con el MR y actuar como antagonistas. Dado que el MR está involucrado en fallas del corazón, hipertensión, y patologías relacionadas incluyendo ateroesclerosis, arterioresclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, trombosis, angina,

enfermedad vascular periférica, daño de la pared vascular y apoplejía, son deseables los antagonistas de MR que además pueden ser útiles en el tratamiento de patologías cardiovasculares, renales e inflamatorias complejas que incluyen desórdenes del metabolismo de lípidos incluyendo dislipidemia o hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, así como aquellas asociadas con la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, obesidad, síndrome metabólico y resistencia a la insulina, y el daño general de órganos blanco relacionado con aldosterona.

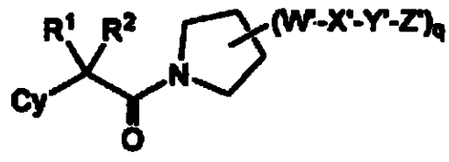
Como se evidencia aquí, existe la continua necesidad de drogas nuevas y mejoradas dirigidas a la 11ßHSD1 y/o el MR. Los compuestos, composiciones y métodos aquí descritos ayudan a satisfacer estas y otras necesidades

RESÚMEN DE LA INVENCIÓN

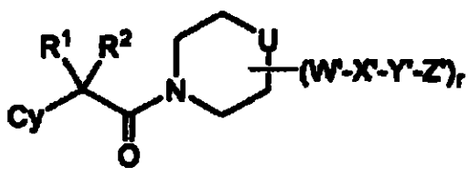
La presente invención provee, entre otros, compuestos de fórmulas I, II, III, IV, Va, Vb,VI, VII y VIII:



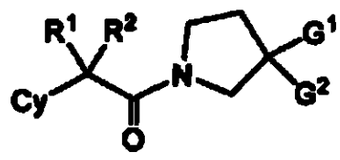
I



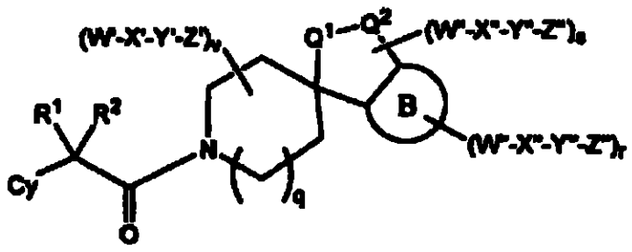
II



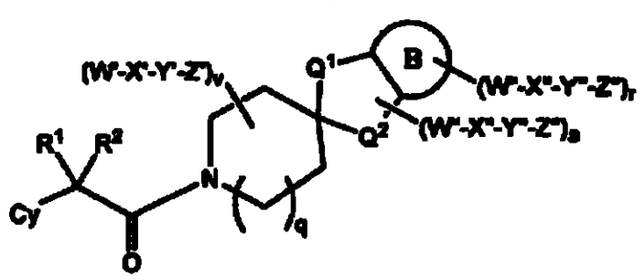
III



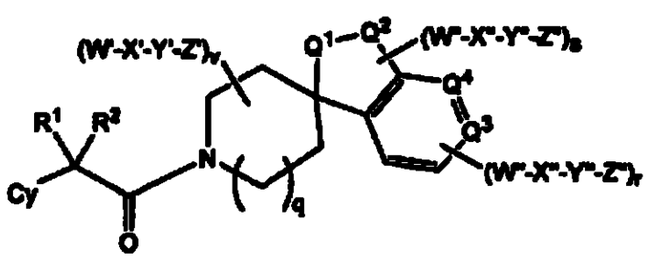
IV



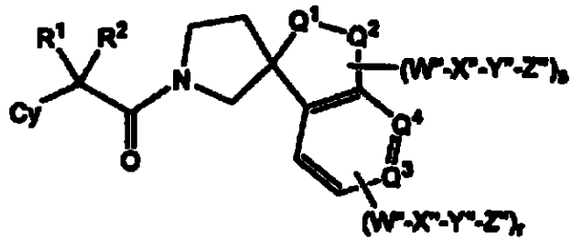
Va



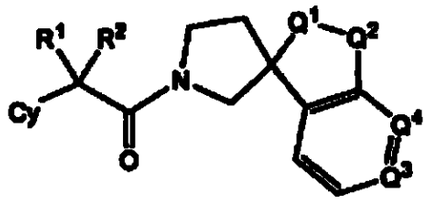
Vb



VI



VII



VIII'

o sales o profármacos farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde los miembros constituyentes son como se definirá posteriormente.

La presente invención provee además composiciones que comprenden los compuestos de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención provee además métodos para modular la 11ßHSD1 o el MR que comprenden poner en contacto la 11ßHSD1 o el MR con un compuesto de la invención.

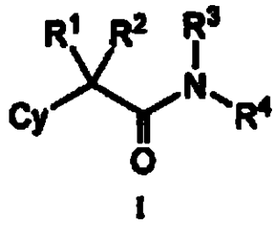
La presente invención provee además métodos para tratar enfermedades asociadas con la actividad o la expresión de la 11ßHSD1 o el MR.

La presente invención se relaciona también con el uso en terapia de los compuestos y las composiciones previamente mencionadas.

La presente invención se relaciona también con el uso de los compuestos y las composiciones previamente mencionadas para la preparación de un medicamento para su uso en terapia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención provee, entre otros, compuestos de formula I:



I

o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

Cy es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z;

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un grupo cicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, o un grupo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 R^5;

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4-15 miembros opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 –W'-X'-Y'-Z';

R^5 es un grupo halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^c(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ ó $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' y W'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{1-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, en donde dichos alquenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, o alquilamino C_{2-8},

X, X' y X'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilalquenilo, heteroarilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilalquinilo, heteroarilalquinilo, heterocicloalquilalquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido

con uno o más grupos halo, CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8};

Y, Y' y Y'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, en donde dichos alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6} están cada uno sustituido con 1, 2, ó 3 grupos halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8};

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dichos grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^c(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

En donde dos –W-X-Y-Z unidos al mismo átomo, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z'';

En donde dos –W'-X'-Y'-Z' unidos al mismo átomo, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z'';

En donde –W-X-Y-Z no es H;

En donde –W'-X'-Y'-Z' no es H;

En donde –W''-X''-Y''-Z'' no es H;

R^a es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, (alcoxi C_{1-6})- alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^b es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

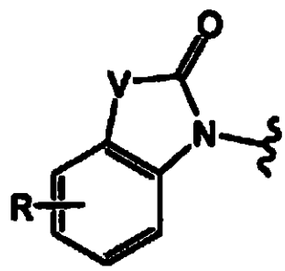
R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquil de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros.

En algunas realizaciones, cuando R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo piperidinilo, el piperidinilo es no sustituido o sustituido por un grupo diferente a:



En donde:

V es CH_2CH_2, CH=CH o CH_2O; y

R es H, halo o alquilo C_{1-5}.

En algunas realizaciones, cuando R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo piperazinilo, Cy está sustituido por al menos un –W-X-Y-Z.

En algunas realizaciones, Cy es arilo o heteroarilo, en donde cada uno está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z.

En algunas realizaciones, Cy es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z.

En algunas realizaciones, Cy es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, o haloalcoxilo C_{1-4}.

En algunas realizaciones, Cy es fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, o haloalcoxilo C_{1-4}.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros.

En algunas realizaciones, R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilo.

En algunas realizaciones, R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloaqluilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 –W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo piperidinilo o pirrolidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 –W'-X'-Y'-Z'.

En algunas realizaciones, R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo piperidinilo o pirrolidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 2, 3 ó 4 –W'-X'-Y'-Z', donde dos –W'-X'-Y'-Z' están unidos al mismo átomo y forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-20 miembros, opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, -W-X-Y-Z es un grupo halo, ciano, cianoalquilo C_{1-4}, nitro, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, haloalquilo C_{1-8}, alquiltio C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, alcoxilo C_{1-8}, alqueniloxi C_{2-8}, haloalcoxilo C_{1-4}, OH, (alcoxi C_{1-4}) alquilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, $OC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cS(O)_2R^d$, $C(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aNR^cR^d$, $S(O)_2R^d$, SR^d, $C(O)NR^cR^d$, $C(S)NR^cR^d$, ariloxil, heteroariloxilo, cicloalquiloxilo, cicloalqueniloxilo, heterocicloalquiloxi, arilalquiloxilo, heteroarilalquiloxilo, cicloalquilalquiloxilo, heterocicloalquilalquiloxilo, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, , heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo;

En donde cada uno de dichos grupos alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, haloalquilo C_{1-8}, alquiltio C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, alcoxilo C_{1-8}, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquiloxilo, heteroarilalquiloxilo, heteroariloxialquilo, ariloxilo, heteroariloxilo cicloalquiloxilo, cicloalqueniloxilo, heterocicloalquiloxilo, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxilo, cicloalquilalquiloxilo, heterocicloalquilalquiloxilo, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo, ciano, nitro, hidroxi(alquilo C_{1-8}), aminoalquilo, dialquilaminoalquil, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, OH, OR^a, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $C(O)R^a$, (cicloalquilalquil)-C(O)-, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cS(O)_2R^d$, $C(S)NR^cR^d$, $S(O)_2R^d$, SR^d, (alquil C_{1-4})-sulfonilo, arilsulfonilo, arilo opcionalmente sustituido conun grupo halo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

En algunas realizaciones, -W-X-Y-Z es un grupo halo, ciano, cianoalquilo C_{1-4}, nitro, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{1-8},haloalquilo C_{1-8}, alcoxilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-4}, OH, alcoxialquilo C_{1-8}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, $OC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquiloxilo, heteroarilalquiloxilo, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilaquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo;

En donde cada uno de dichos grupos alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{1-8}, haloalquilo C_{1-8}, alcoxilo C_{1-8}, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquiloxilo, heteroarilalquiloxilo, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilaquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo, ciano, nitro, hidroxi-(alquilo C_{1-8}), aminoalquil, dialquilaminoalquil, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, OH, alcoxialquil C_{1-8}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cS(O)_2R^d$, (alquil C_{1-4}) sulfonilo, arilsulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1 en donde –W-X-Y-Z es un grupo halo, ciano, cianoalquilo C_{1-4}, nitro, nitroalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, OH, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo.

En algunas realizaciones, –W-X-Y-Z es un grupo halo, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}.

En algunas realizaciones, –W'-X'-Y'-Z' es un grupo halo, OH, ciano, CHO, COOH, C(O)O- (alquilo C_{1-4}), C(O)- (alquilo C_{1-4}), SO_2(alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, o –L-R^7, donde dicho grupo alquilo C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4}, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, OH, COOH o C(O)O- (alquilo C_{1-4});

En algunas realizaciones, -W'-X'-Y'-Z' es un grupo halo; alquilo C_{1-4}; haloalquilo C_{1-4}; OH; alcoxilo C_{1-4}; haloalcoxilo C_{1-4}; hidroxialquilo; alcoxialquilo; arilo; heteroarilo; arilo sustituido con un grupo halo, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, arilo o heteroarilo o ariloxi o heteroarilo sustituido con un grupo halo, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, arilo o heteroarilo.

En algunas realizaciones, dos -W'-X'-Y'-Z' están unidos al mismo átomo y forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 -W''-X''-Y''-Z''.

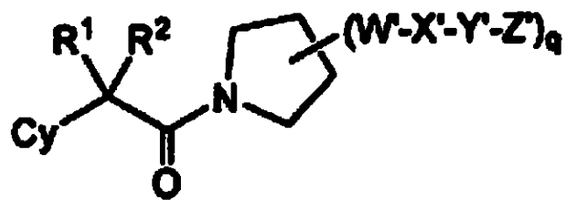
En algunas realizaciones, -W''-X''-Y''-Z'' es un grupo halo, ciano, cianoalquilo C_{1-4}, nitro, nitroalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, OH, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo.

En algunas realizaciones:
–W'-X'-Y'-Z' es un grupo halo, OH, ciano, CHO, COOH, C(O)O- (alquilo C_{1-4}), C(O)- (alquilo C_{1-4}), SO_2- (alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, o –L-R^7, en donde dicho grupo alquilo C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4}, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, OH, COOH, ó C(O)O- (alquilo C_{1-4});

L está ausente o es O, CH_2, $NHSO_2$, N[C(O)- (alquilo C_{1-4})]; y

R^7 es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo, OH, ciano, CHO, COOH, C(O)O- (alquilo C_{1-4}), C(O)- (alquilo C_{1-4}), SO_2- (alquilo C_{1-4}), SO_2-NH(alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, arilo, heteroarilo o ariloxilo.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula II:



II

Incluyendo las sales o profármacos farmaceuticamente aceptables de los mismos, donde las variables constituyentes son como se ha definido previamente y q es 0, 1, 2, 3 ó 4.

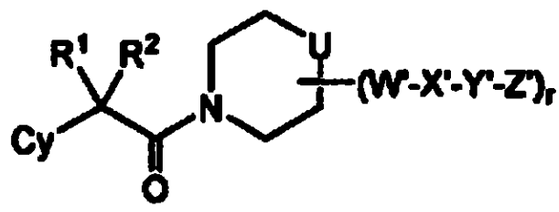
En algunas realizaciones, Cy es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z.

En algunas realizaciones, q es 1, 2, 3 ó 4.

En algunas realizaciones, q es 2, 3 ó 4.

En algunas realizaciones, dos –W'-X'-Y'-Z' unidos al mismo átomo forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 –W''-X''-Y''-Z''.

La presente invención adicionalmente provee compuestos de fórmula III:

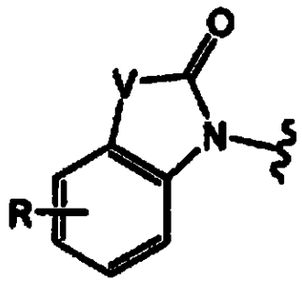


III

o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde las variables constituyentes son como se ha definido previamente; y

r es 0, 1, 2, 3 ó 4.

En algunas realizaciones, cuando U es CH_2, entonces –W'-X'-Y'-Z' forma un grupo diferente a:



En donde:

V es CH_2CH_2, CH=CH o CH_2O; y

R es H, halo o alquilo C_{1-5}.

En algunas realizaciones, cuando U es NH, Cy está sustituido con al menos un –W-X-Y-Z.

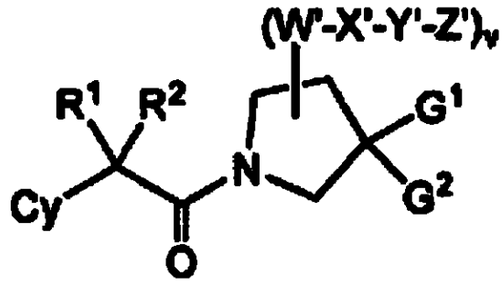
En algunas realizaciones, r es 1, 2, 3 ó 4.

En algunas realizaciones, r es 2, 3 ó 4.

En algunas realizaciones, U es CH_2.

En algunas realizaciones, dos –W'-X'-Y'-Z' unidos al mismo átomo forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 –W''-X''-Y''-Z''.

La presenta invención provee además compuestos de fórmula IV:



IV

o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde las variables constituyentes son como se ha definido previamente:

G^1 y G^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z''; y

v es 0, 1 ó 2

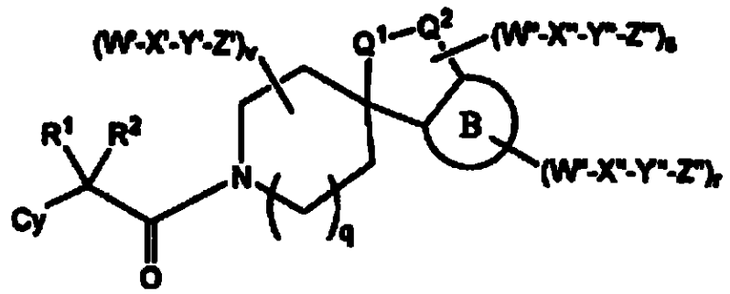
En algunas realizaciones, v es 0

En algunas realizaciones, v es 1

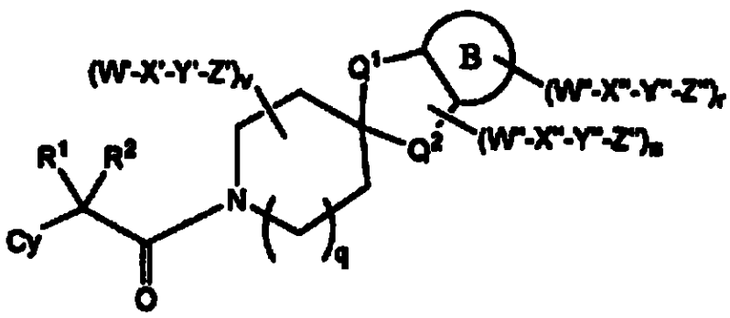
En algunas realizaciones, G^1 y G^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 9 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, –W''-X''-Y''-Z'' es un grupo halo, ciano, cianoalquilo C_{1-4}, nitro, nitroalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, OH, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo.

La presente invención provee además compuestos de fórmula Va o Vb:



Va



Vb

o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde las variables constituyentes son como se ha definido previamente:

el anillo B es un grupo arilo o heteroarilo fusionado de 5 ó 6 miembros;

Q^1 es O, S, NH, CH_2, CO, CS, SO, SO_2, OCH_2, SCH_2, $NHCH_2$, CH_2CH_2, CH=CH, $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 o SO_2NH;

Q^2 es O, S, NH, CH_2, CO, CS, SO, SO_2, OCH_2, SCH_2, $NHCH_2$, CH_2CH_2, CH=CH, $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 o SO_2NH;

q es 0 ó 1;
v es 0, 1 ó 2;
r es 0, 1 ó 2;
s es 0, 1 ó 2; y
la suma de r y s es 0, 1 ó 2.

En algunas realizaciones, Q^1 y Q^2 son seleccionados para formar un espaciador de 1-, 2- ó 3- átomos. En realizaciones adicionales, cuando Q^1 y Q^2 están enlazados conjuntamente, forman un grupo espaciador que no tiene un enlace de tipo O-O u O-S que forme un anillo.

En algunas realizaciones, Q^1 es O, S, NH, CH_2 o CO, en donde cada uno de dichos grupos NH y CH_2; se encuentra opcionalmente sustituido con –W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, Q^1 es O, NH, CH_2 o CO, en donde cada uno de dichos grupos NH y CH_2; se encuentran opcionalmente sustituidos con –W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, Q^2 es O, S, NH, CH_2, CO o SO_2, en donde cada uno de dichos grupos NH y CH_2; se encuentran opcionalmente sustituidos con –W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es O y el otro es CO, o CONH, en donde dicho grupo CONH está opcionalmente sustituido con –W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es CO y el otro es O, NH o CH_2, en donde cada uno de dichos grupos NH y CH_2, está opcionalmente sustituido con –W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es CH_2 y el otro es O, S, NH o CH_2, en donde cada uno de dichos grupos NH y CH_2, está opcionalmente sustituido con –W"-X"-Y"-Z".
En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es CO.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula Va en donde uno de Q^1 y Q^2 es CO y el otro es O, NH o CH_2 y en donde cada uno de dichos grupos NH o CH_2, está opcionalmente sustituido con –W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula Va en donde uno de Q^1 y Q^2 es CH_2 y el otro es O, S, NH o CH_2 y en donde cada uno de dichos grupos NH o CH_2, está opcionalmente sustituido con –W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula Vb en donde uno de Q^1 y Q^2 es CO.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula Va.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula Vb.

En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo o piridilo.

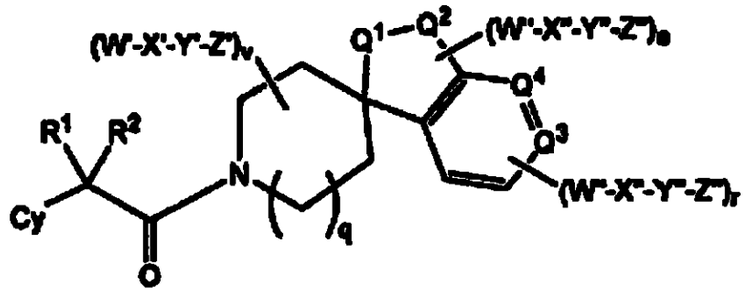
En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo.

En algunas realizaciones, r es 0.

En algunas realizaciones, r es 0 ó 1.

En algunas realizaciones, s es 0 ó 1.

La presente invención provee adicionalmente compuestos de fórmula VI:



VI

sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde las variables constituyentes son como se ha definido previamente, y Q^3 y Q^4 son cada uno, independientemente CH o N.

En algunas realizaciones, Q^3 es CH opcionalmente sustituido con –W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, Q^3 es N

En algunas realizaciones, Q^4 es CH opcionalmente sustituido con –W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, Q^4 es N

En algunas realizaciones, Q^3 es CH y Q^4 es CH, cada uno opcionalmente sustituido con –W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, Q^3 es CH y Q^4 es N, en donde Q^3 está opcionalmente sustituido con –W"-X"-Y"-Z".

En algunas realizaciones, Q^3 es N y Q^4 es CH opcionalmente sustituido con –W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, Q^1 es O, NH, CH_2 o CO, en donde cada uno de dichos grupos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con –W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, Q^2 es O, S, NH, CH_2, CO o SO_2, en donde cada uno de dichos grupos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con –W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es CO y el otro es O, NH o CH_2, en donde cada uno de dichos grupos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con –W''-X''-Y''-Z''.

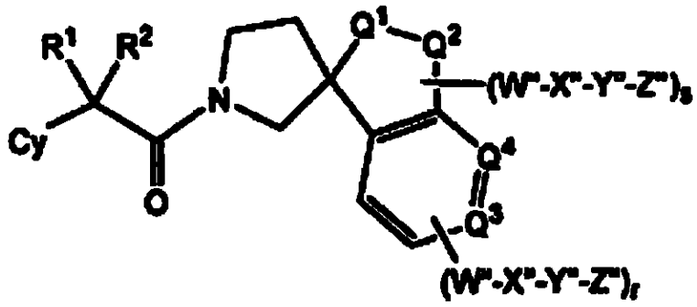
En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es CH_2 y el otro es O, S, NH o CH_2, en donde cada uno de dichos grupos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con –W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es O y el otro es CO o CONH en donde dicho grupo CONH está opcionalmente sustituido con –W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, r es 0 ó 1.

En algunas realizaciones, s es 0 ó 1.

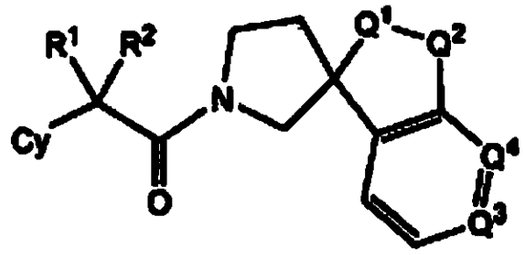
La presente invención provee adicionalmente compuestos de fórmula VII:



VII;

sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde las variables constituyentes son como se ha definido previamente.

La presente invención provee además compuestos que tienen la fórmula VIII:



VIII;

sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde las variables constituyentes son como se ha definido previamente.

En algunas realizaciones, Q^1 es O, NH, CH_2 o CO, en donde cada uno de dichos grupos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con –W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, Q^2 es O, S, NH, CH_2, CO o SO_2, en donde cada uno de dichos grupos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con –W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es CO y el otro es O, NH o CH_2, en donde cada uno de dichos grupos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con –W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es CH_2 y el otro es O, S, NH o CH_2, en donde cada uno de dichos grupos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con –W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es O y el otro es CO o CONH en donde dicho grupo CONH está opcionalmente sustituido con –W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, Q^3 es CH opcionalmente sustituido con –W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, Q^3 es N

En algunas realizaciones, Q^4 es CH opcionalmente sustituido con –W''-X''-Y''-Z''.

En algunas realizaciones, Q^4 es N

En algunas realizaciones, r es 0 ó 1.

En algunas realizaciones, s es 0 ó 1.

En varios apartes de la presente descripción, los sustituyentes de los compuestos de la invención son revelados en grupos o en rangos. De manera específica, se pretende que la invención incluya todas y cada subcombinación individual de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término

"alquilo C_{1-6}" pretende revelar de manera específica los grupos metilo, etilo, alquilo C_3, alquilo C_4, alquilo C_5 y alquilo C_6.

Para los compuestos de la invención en los que una variable aparezca más de una vez, cada variable puede ser un fragmento diferente seleccionado del grupo Markush que define la variable. Por ejemplo, en donde se describa que una estructura de un compuesto presenta de manera simultánea dos grupos R; los dos grupos R pueden representar diferentes fragmentos seleccionados del grupo Markush definido para R. En otro ejemplo, cuando un sustituyente opcionalmente múltiple se designa de la forma:



Se entiende entonces que el sustituyente R puede presentarse un numero *s* de veces en el anillo, y R puede ser una fracción diferente cada vez. Adicionalmente, en el ejemplo anterior, la variable Q debe definirse para incluir hidrógenos, de tal manera que cuando Q sea CH_2, NH, etc., cualquier sustituyente flotante tal como R en el ejemplo anterior, puede reemplazar a un hidrógeno de la variable Q así como a un hidrógeno en cualquier otro componente no variable del anillo.

Se entiende además que los compuestos son estables. Tal como es usado, el término "estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para soportar el aislamiento a partir de una mezcla de reacción, hasta un alto y útil nivel de pureza, y preferiblemente debe poder ser formulado como un agente terapéutico efectivo.

Se aprecia además que ciertas características de la invención, que por cuestión de claridad son descritas en el contexto de realizaciones separadas, pueden también proveerse combinados en una realización única.

En contraste, varias características de la invención que por cuestiones de brevedad son descritas en el contexto de una realización única, pueden también proveerse de manera separada o en una subcombinación apropiada.

Tal como se usa en la presente invención, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4 ó de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono.

El término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo enlazante divalente.

Tal como se usa en la presente invención, el término "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Ejemplos de los grupos alquenilo incluyen etenil, propenil, ciclohexenil y similares. El término "alquenilenilo" se refiere a un grupo alquenilo enlazante divalente Un ejemplo de un grupo alquenilenilo C_1 es –CH=.

Tal como se usa en la presente invención, el término "alquinilo" se refiere a un grupoalquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo y similares. El término "alquinilenilo" se refiere a un grupo alquinilo enlazante divalente.

Tal como se usa en la presente invención, el término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógenos. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3, C_2F_5, CHF_2, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5, y similares.

Tal como se usa en la presente invención, el término "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policícicios (que tienen por ejemplo 2, 3 ó 4 anillos fusionados), tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo, y similares. En algunas realizaciones, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

Tal como se usa en la presente invención, el término "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo cíclicos. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono o policíclicos (que tienen por ejemplo 2, 3 ó 4 anillos fusionados), así como sistemas espiro de 2, 3 ó 4 anillos (que tienen por ejemplo de 8 a 20

átomos formadores de anillos). Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropil, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo y similares. En la definición de cicloalquilo también se incluyen los fragmentos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (i.e, que tengan un enlace en común con) al anillo cicloalquilo, por ejemplo benzo, pirido o tieno derivados de pentano, penteno, hexano y similares. Los átomos de carbono del grupo cicloalquilo pueden estar opcionalmente oxidados, por ejemplo, tener un grupo oxo o sulfido para formar CO ó CS.

Tal como se usa en la presente invención, el término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene por lo menos un miembro del anillo que es un heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (que tienen por ejemplo 2, 3 ó 4 átomos fusionados). Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin ser limitantes, piridilo, N-oxopiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos e carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo está formado por un número de átomos de carbono de 3 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7, ó de 5 a 6. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3 o de 1 a aproximadamente 2 heterátomos.

Tal como se usa en la presente invención, "heterocicloalquil" se refiere a heterociclos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo cíclicos en donde 1 o más de los átomos de carbono que forman el anillo es reemplazado por un heteroátomo tal como un átomo de O, N, o S. En la definición de heterocicloalquil también se incluyen los fragmentos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (i.e, que tiene un enlace en común con) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo y benzo derivados de heterociclos tales como los grupos indoleno e isoindoleno. Los grupos heterocicloalquilopueden ser mono o policíclicos (que tienen por

ejemplo 2, 3, 4 o más anillos fusionados o que tienen un sistema espiro –que está formado por un número de 8 - 20 átomos de carbono- de 2, 3 ó 4 anillos). Los heteroátomos o los átomos de carbono del grupo heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente oxidados, por ejemplo, pueden tener uno o dos grupos oxo o sulfido para formar SO, SO_2, CO, NO, etc. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono y en realizaciones adicionales, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono.

En algunas realizaciones, el anillo del grupo heterocicloalquilo está formado por un número de átomos de carbono de 3 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7 ó de 5 a 6.

En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3 ó de 1 a 2 heteroátomos.

En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 enlaces dobles. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 triples enlaces. Ejemplo de los grupos "heterocicloalquilo" incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, así como los radicales de 3H-isobenzofuran-1-ona, 1,3-dihidro-isobenzofurano, 1,1-dióxido de 2,3-dihidro-benzo[d]isotiazol y similares

Tal como se usa en la presente invención, el término "halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

Tal como se usa en la presente invención, el término "alcoxilo" se refiere a un grupo –O-alquilo. Ejemplos de grupos alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo (por ejemplo 2-propoxilo e isopropoxilo), t-butoxilo y similares".

Tal como se usa en la presente invención, el término "haloalcoxilo" se refiere a un grupo –O-haloalquilo. Un ejemplo de haloalcoxi es OCF_3.

Tal como se usa en la presente invención, el término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con arilo y el término "cicloalquilalquil" se

refiere a grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. Un ejemplo de un grupo arilalquilo es el bencilo.

Tal como se usa en la presente invención, el término "amino" hace referencia a NH_2.

Tal como se usa en la presente invención, el término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo.

Tal como se usa en la presente invención, el término "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupo alquilo.

Los compuestos aquí descritos pueden ser asimétricos (pueden tener por ejemplo o uno o más estereocentros).

A menos que se especifique lo contrario, se hace referencia a todos los esteroisómeros, tales como enantiómeros y diasteroisómeros.

Los compuestos de la presente invención que contengan átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden ser aislados en sus formas racémica y ópticamente activa. En el estado de la técnica se conocen métodos para preparar las formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos, tales como la resolucion de mezclas racémicas o las síntesis estereoselectivas. Muchos isómeros geométricos de las olefinas, enlaces dobles C=N y similares pueden también presentarse en los compuestos aquí descritos, y todos esos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención son descritos y pueden ser asilados como una mezcla de los isómeros o como formas isoméricas separadas.

La resolución de las mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo con numerosos métodos conocidos en el arte. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada usando un "ácido de resolución quiral", el cual es un ácido formador de sales, ópticamente activo. Agentes adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son por ejemplo, ácidos ópticamente activos tales como las formas D y L del ácido tartarico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como el ácido ß-canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de

cristalización fraccionada incluyen las formas esteroisoméricamente puras de α-metilbencilamina (las formas S y R, o formas diasteroisoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metil efedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo mediante elución en una columna empacada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición apropiada del solvente de elución puede ser determinada por la persona versada en la materia.

Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas, tales como los tautómeros ceto-enol.

Los compuestos de la invención pueden también incluir todos los isótoposde los átomos inviolucrados en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tiene el mismo número atómico pero que difieren en su número de masa. Por ejemplo, los isótopos del hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente solicitud para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosis, que a juicio médico se considera que pueden ser puestos en contacto con los tejidos de los seres humanos y los animales sin la existencia de una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica o algún otro problema o complicación, y que además tiene una relación riesgo/beneficio razonable.

La presente invención también incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos aquí descritos. Tal como se usa en la presente invención, el termino "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a derivados de los compuestos revelados en los que el compuesto original se modifica para convertir un fragmento ácido o básico en su forma salina. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales minerales u orgánicas ácidas de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácido carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales de amonio cuarternarias convencionales no tóxicas, del compuesto

originalmente formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgáicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser sintetizadas por métodos químicos convencionales, a partir del compuesto original, el cual contiene una fracción ácida o básica. De manera general, dichas sales pueden prepararse al hacer reaccionar la forma ácida o básica libre de aquellos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de estos. Generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de las sales apropiadas se encuentran en el libro *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora en su totalidad como referencia en la presente invención.

La presente invención también incluye profármacos de los compuestos aquí descritos. Tal como se usa aquí, el término "profármacos" hace referencia a cualquier portador covalentemente unido que libera el principio activo original al ser administrado a un mamífero. Los profármacos pueden ser preparados m diante la modificación de los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que la ruptura de dichas modificaciones, ya sea por la manipulación rutinaria o *in vivo*, dan como resultado los compuestos originales. Los profármacos incluyen compuestos en los que los grupos hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo se unen a cualquier grupo que, al ser administrado a un mamífero, se fragmenta para formar el respectivo grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo libre. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados acetato, formiato y benzoato de los grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la invención. La preparación y el uso de profármacos se discute en T. higuchi y V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de A.C.S. Symposium Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, los cuales son incorporados en su totalidad como referencia en la presente invención.

Síntesis

Los novedosos compuestos de la presente invención pueden prepararse en una variedad de formas conocida por una persona versada en síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando

los métodos que se describirán a continuación, junto con métodos de síntesis conocidos en el campo de la síntesis orgánica o variaciones en ellas que pueden ser apreciadas por la persona versada en la materia.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida que están fácilmente disponibles, usando los siguientes métodos y procedimientos generales. Será posible apreciar que cuando se den condiciones de procesos típicas o preferidas (i.e., temperaturas de reacción, tiempo, relaciones en moles de los reactivos, solventes, presiones, etc.); pueden usarse otras condiciones de reacción a no ser que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción podrían variar con los reactivos particulares o del solvente usado, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por la persona versada en la materia mediante procesos de optimización de rutina.

Los procesos descritos en la presente invención pueden ser monitoreados de acuerdo con cualquier método apropiado conocido en el estado de la técnica. Por ejemplo, la formación de productos puede ser monitoreada por medios espectroscópicos, tales como resonancia magnética nuclear (por ejemplo ^{1}H ó ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo UV- visible) o espectrometría de masas, o por cromatografía tal como cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) o cromatografía de capa delgada.

La preparación de los compuestos puede involucrar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La persona versada en la materia, puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección y hacer la selección de los grupos protectores apropiados. La química de los grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo. E Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, I cual se incorpora en su totalidad como referencia en la presente solicitud.

Las reacciones de los procesos aquí descritos pueden llevarse a cabo en solventes apropiados, que puede seleccionar fácilmente la persona versada en síntesis orgánica. Los solventes apropiados pueden no reaccionar sustancialmente como los materiales de partida (reactivos), los intermediarios, o productos a las temperaturas a las cuales se llevan a cabo las reacciones, i.e., temperaturas que pueden oscilar entre la temperatura de congelación y la

temperatura de ebullición del solvente. Una reacción dada puede ser llevada a cabo en un solvente o en una mezcla de más de un solvente. Dependiendo del paso de reacción particular, pueden seleccionarse los solventes apropiados para un paso de reacción particular.

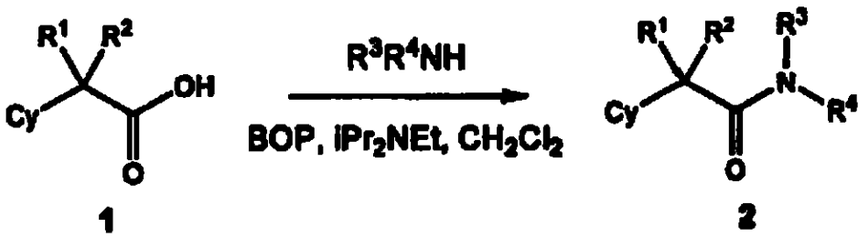
Los compuestos aquí descritos pueden ser asimétricos (es decir, que tienen uno o más estereocentros). A no ser que se especifique lo contrario, se hace referencia a todos los esteroisómeros, tales como los enantiómeros y diasteroisómeros. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos de manera asimétrica, pueden ser aislados en la forma racémica o en la ópticamente activa. En el estado de la técnica son conocidos los métodos para preparar formas ópticamente activas usando material de partida ópticamente activo, por ejemplo mediante resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva.

La resolución de las mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo con numerosos métodos conocidos en el arte. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada usando un "ácido de resolución quiral", el cual es un ácido formador de sales ópticamente activo. Agentes adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son por ejemplo, ácidos ópticamente activos tales como las formas D y L del ácido tartarico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. La resolución de muestras racémicas también puede llevarse a cabo mediante elución en una columna empacada con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). La composición apropiada del solvente de elución puede ser determinada por la persona versada en la materia.

Los compuestos de la invención pueden ser preparados, por ejemplo, usando las reacciones y las técnicas tal como se describen a continuación:

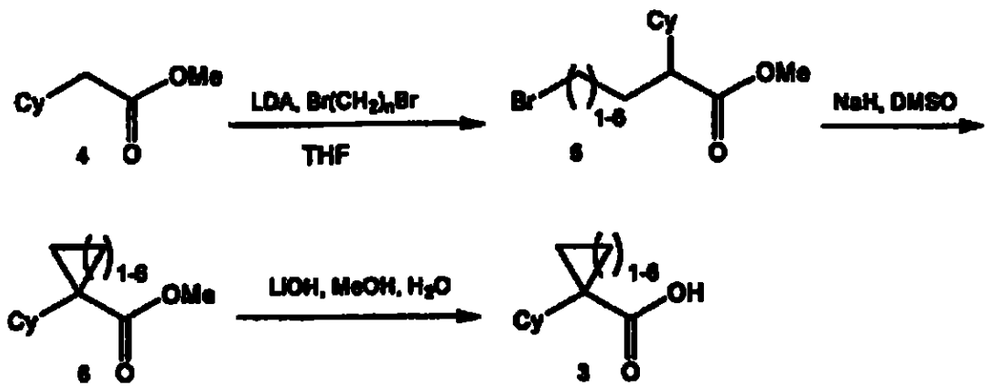
Una serie de cicloalquilcarboxaminas de fórmula **2** pueden prepararse usando el método descrito en el Esquema 1. Los ácidos carboxílicos **1** pueden ser acoplados a una amina usando reactivos de acoplamiento tales como BOP para dar el producto deseado **2**.

Esquema 1



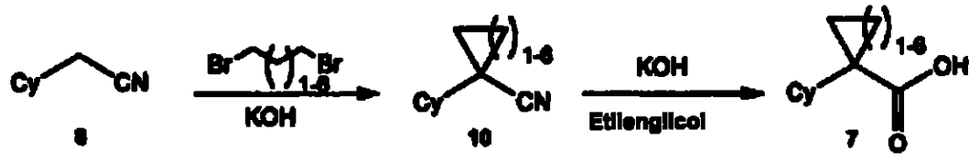
Una serie de ácidos cicloalquilcarboxílicos de fórmula 3 pueden prepararse usando el método descrito en el Esquema 2. La monoalquilación de metilo alfa-sustituido 4 con un dihaluro de alquilenlo, tal como bromuro de etileno, 1,3-dibromopropano, y 1,4-dibromobutano para dar el producto mono-alquilado 5, seguido del tratamiento con 1) hidruro de sodio en DMSO o DMF o con 2) LDA enTHF para dar el éster de ácido cicloalquilcarboxílico 6. La hidrólisis de 6 da el ácido correspondiente 3.

Esquema 2



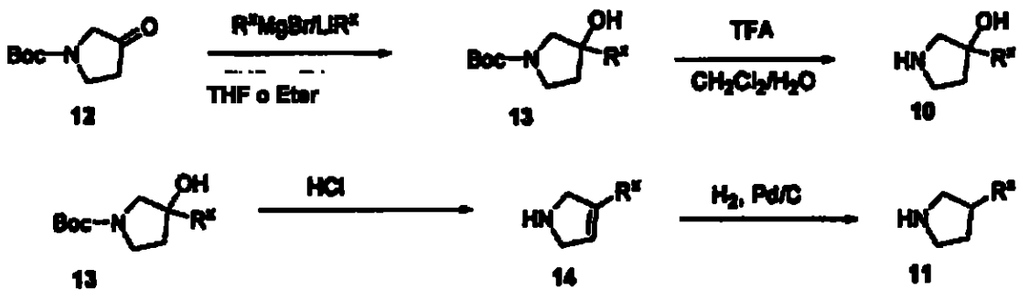
De manera alternativa, una serie de ácidos cicloalquilcarboxílicos de fórmula 7 pueden ser preparados a partir del nitrilo correspondiente, como se explica en el Esquema 3. El acetonitrilo alfa-sustituido 8 puede ser tratado con hidróxido de potasio y un dihaluro de alquilenilo tal como 1,3-dibromopropano para dar los cicloalquilcarbonitrilos sustituidos 10 para ser posteriormente sometido a hidrólisis arrojando el ácido cicloalquilcarboxílico 7 deseado.

Esquema 3



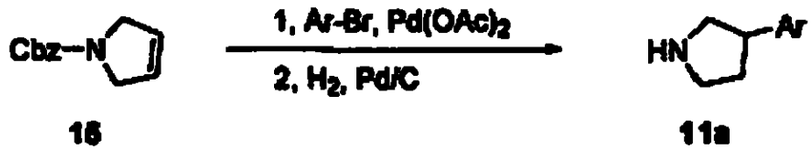
Una serie de pirrolidinas 3-sustituidas **10** y **11** pueden ser preparadas usado el método descrito en el Esquema 4 (R^x puede ser, por ejemplo, alquilo o cicloalquilo). El compuesto **12** puede ser tratado con un reactivo de organolitio o con el reactivo de Grignard para dar el alcohol **13**. La protección Boc del grupo de **13** puede removerse mediante tratamiento con THFA para dar la pirrolidina 3-sustituida **10**. De manera alternativa, **13** puede tratarse con HCl para dar el alqueno **14**, que tras la deshidrogenación da la pirrolidina 3-sustituida **11**.

Esquema 4



Una serie de pirrolidinas 3-sustituidas **11a** puede prepararse usando el método descrito en el Esquema 5 (Ar puede ser por ejemplo, arilo o heteroarilo). La reacción de acoplamiento de Heck catalizada por Paladio del alqueno **15** con bromuros de arilo o bromuros de heteroarilo, seguida de la hidrogenación directa produce la pirrolidina 3-sustituida deseada **11a** (Ho, C. et al *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4113).

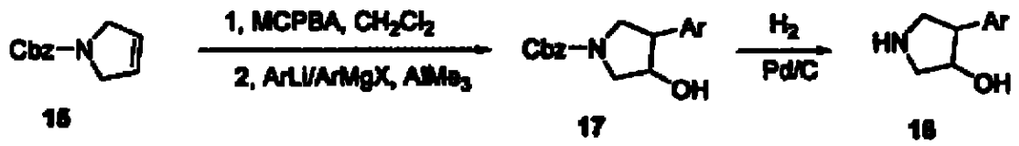
Esquema 5



16 **11a**

Una serie de pirrolidinas 3-hidroxil 4- sustituidas **16** pueden prepararse usando el método descrito en el Esquema 6 (Ar puede ser, por ejemplo, arilo o heteroarilo y puede ser halo). Se puede hacer reaccionar el alqueno **15** puede reaccionar concon MCPBA para dar el epóxido **17**, seguido del tratamiento con organolitio y un ácido de Lewis, tal como $Al(Me)_3$, para dar la pirrolidina 3-hidroxil 4-sustituida deseada **16**.

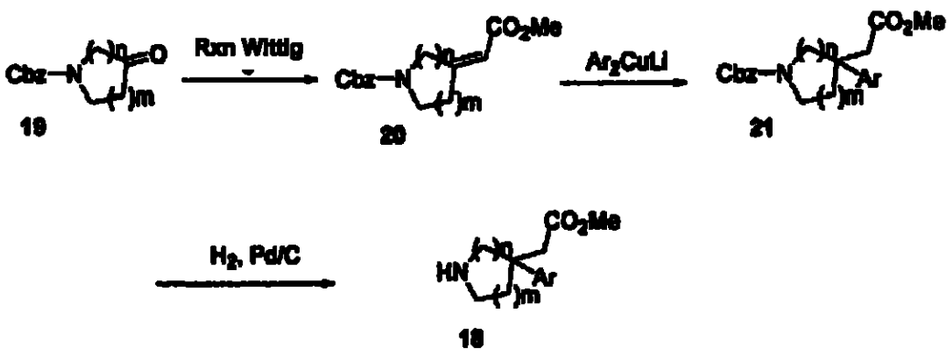
Esquema 6



15 17 18

Una serie de piperidinas y pirrolidinas di-sustituidas **18** son preparadas con el método descrito en el Esquema 7 (Ar es, por ejemplo, arilo o heteroarilo; n es 1 ó 2 y m es 1 ó 2). La cetona **19** puede ser tratada con un reactivo de Wittig para dar el compuesto vinílico **20**, a lo que le sigue la reacción con Ar_2CuLi para dar el producto de adición **21**. El grupo protector Cbz de **21** puede removerse mediante hidrogenación para dar la pirrolidina disustituida o la piperidina disustituida **18**, deseada.

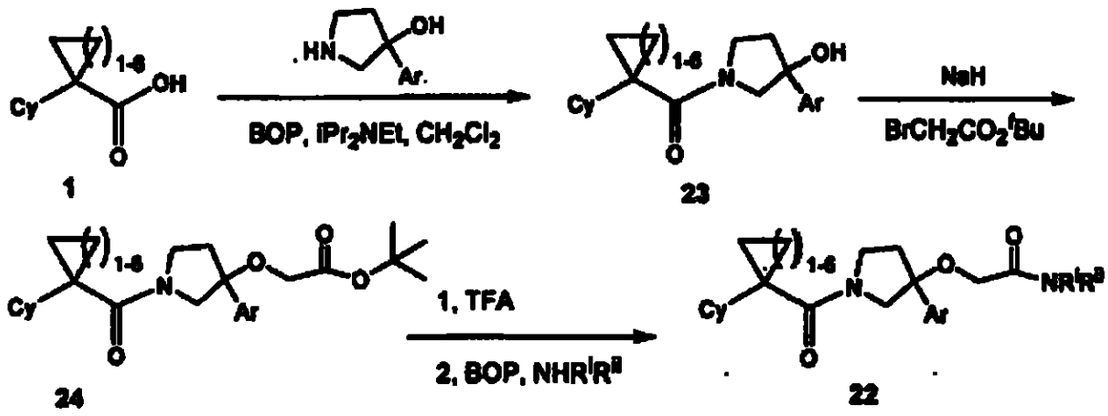
Esquema 7



19 20 21 18

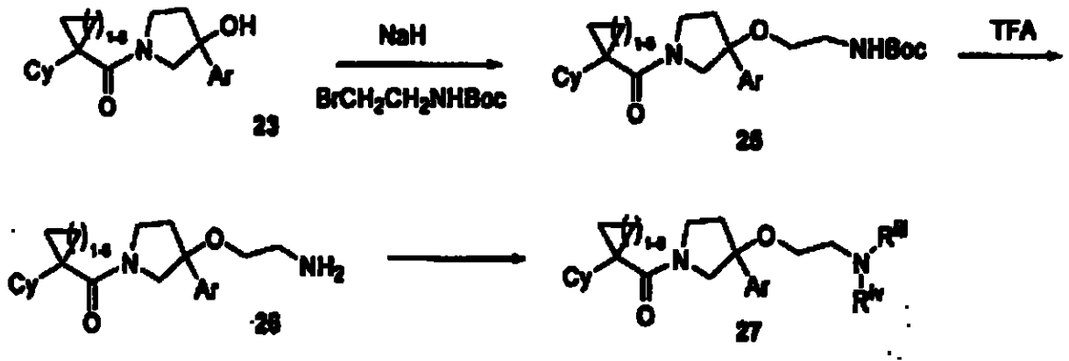
Una serie de compuestos **22** puede ser preparada con el método descrito en el Esquema 8 (Ar es por ejemplo arilo o heteroarilo; y NR^IR^{II} es, por ejemplo, amina, alquilamina, dialquilamina y derivados de los mismos. El ácido carboxílico **1** pude acoplarse con un aminoalcohol usando BOP o algún otro reactivo amido de formación de enlace para dar el producto deseado **23**. El grupo hidroxilo del producto acoplado **23** puede ser alquilado con 2-bromoacetato para dar el compuesto de fórmula **24** y el grupo tert-butilo de **24** puede ser removido por tratamiento con TFA, seguido de la reacción estándar de acoplamiento con una variedad de aminas para dar los compuestos **22**.

Esquema 8



De acuerdo con el Esquema 9 (Ar es, por ejemplo, arilo o heteroarilo), el grupo hidroxilo de **23** puede ser alquilado con bromuro de 2-aminoetil protegido para dar el compuesto **25**. El grupo protector de **25** puede removerse con TFA. El grupo amino libre resultante en el compuesto **26** puede convertirse en una variedad de análogos **27** usando métodos conocidos por la persona versada en la materia.

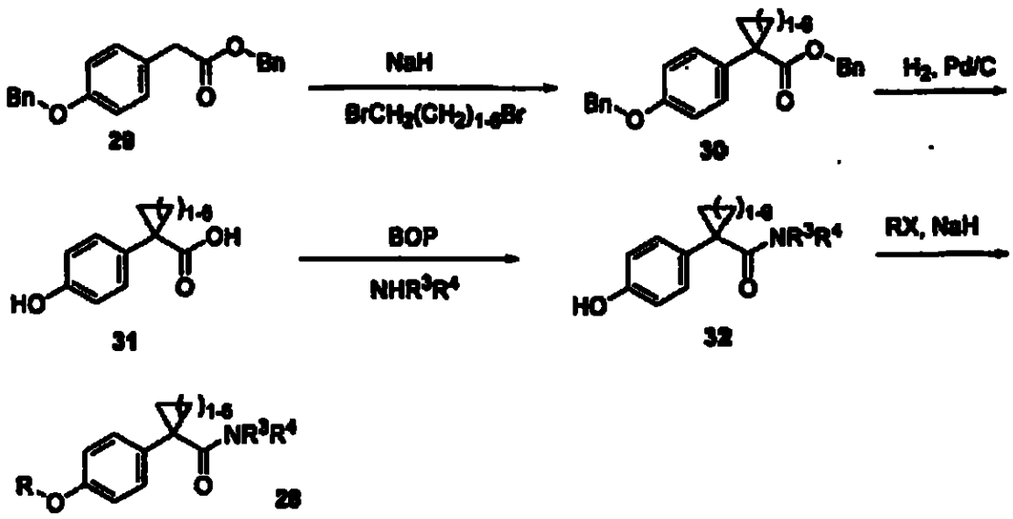
Esquema 9



Una serie de compuestos **28** puede prepararse con el método descrito en el Esquema 10. El compuesto **29** puede ser tratado con dihaluros de alquilo tales como 1,2-dibromoetano o reactivos similares para dar el producto cicloalquil deseado **30**. Los dos grupos bencilo (Bn) de **30** pueden ser removidos por hidrogenación para dar el compuesto desprotegido **31**. El tratamiento con aminas cíclicas NHR^3R^4 puede dar amidas de fórmula **32**. El grupo hidroxilo libre de **32** puede convertirse en una variedad de análogos de éter **28** usando métodos conocidos por la persona versada en la materia, tales como reacciones de sustitución empleando una base (por ejemplo, NaH) y un

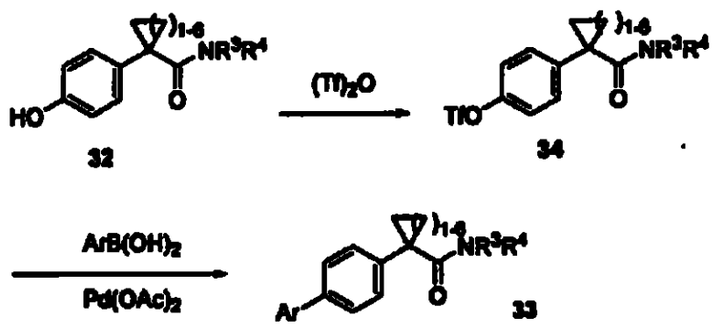
electrófilo (RX donde R es alquilo, cicloalquilo, etc. y X es un grupo halo o algún otro grupo saliente).

Esquema 10



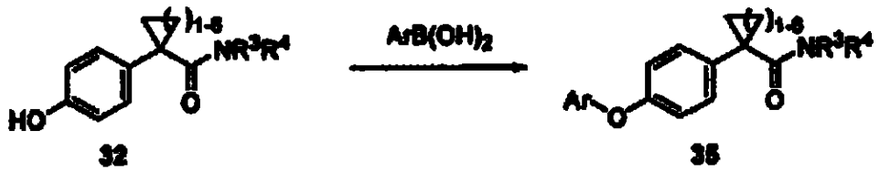
Una serie de compuestos 33 pueden prepararse con el método descrito en el Esquema 11 (Ar es, por ejemplo, arilo o heteroarilo o derivados de los mismos). El grupo hidroxilo libre de 32 puede protegerse para dar 34, el cual tras un acoplamiento catalizado por Pd, da los compuestos 33.

Esquema 11



Una serie de compuestos 35 puede prepararse usando el método descrito en el Esquema 12 (Ar puede ser por ejemplo, arilo o heteroarilo o derivados de los mismos). El grupo fenol libre de 32 puede acoplarse directamente con $ArB(OH)_2$ para dar el producto de acoplamiento aril o heteroaril eter 35 (Bolm, C. et al. J. Org. Chem. 2005, 70, 2346).

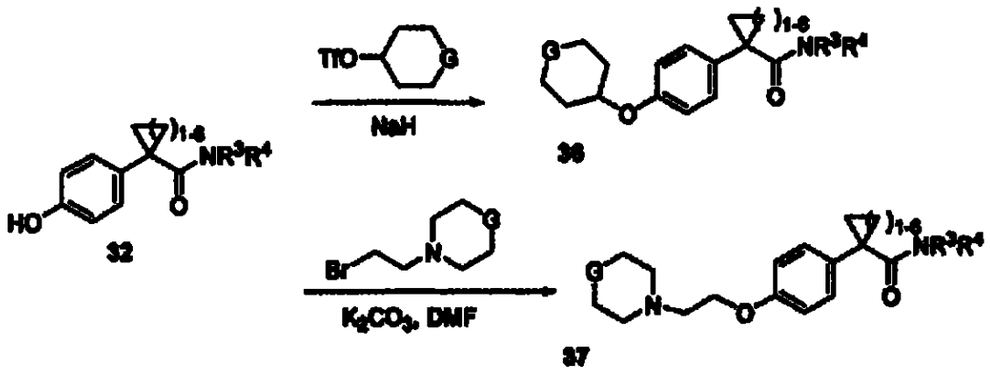
Esquema 12



32 35

Una serie de compuestos éter 4-heterociclo-sustituidos **36** y **37** pueden prepararse por el método descrito en el Esquema 13 (G es por ejemplo O, NBoc, NMe, etc.) El fenol libre de 32 puede tratarse con una variedad de triflatos de heterocicloalquilo o haluros de heterocicloalquilo para dar los compuestos éter 4-heterocicloalquilo sustituidos **36** y **37**, respectivamente.

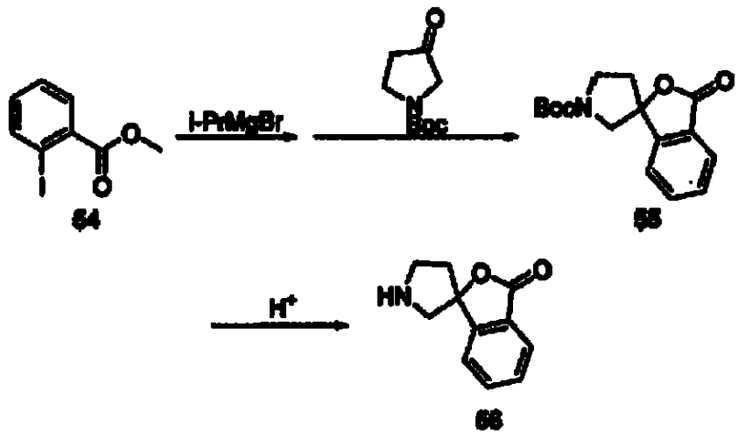
Esquema 13



32 36 37

Las espiro-pirrolidinas **56** pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 14. El intercambio de halógeno y metal entre el yoduro de arilo **54** y el bromuro de isopropil magnesio seguido de la reacción con N-Boc-3-oxo-pirrolidina, da la espirolactona **55**, la cual tras el desprendimiento del grupo Boc causado por ácido, produce la pirrolidina **56** deseada.

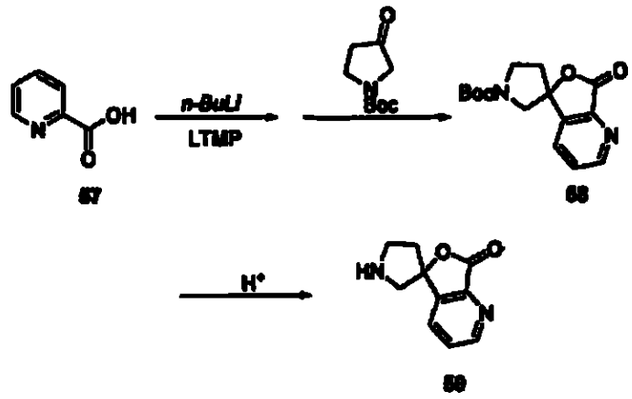
Esquema 14



54 55 56

Las espiro-pirrolidonas **59** pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 15. La reacción con litio en la posición orto del ácido carboxílico **57**, seguida por la reacción del compuesto de organolitio resultante con N-Boc-3-oxo-pirrolidina produce la eespiro-lactona **58**, la cual tras el desprendimiento del grupo Boc causado por ácido, produce la pirrolidina **59** deseada.

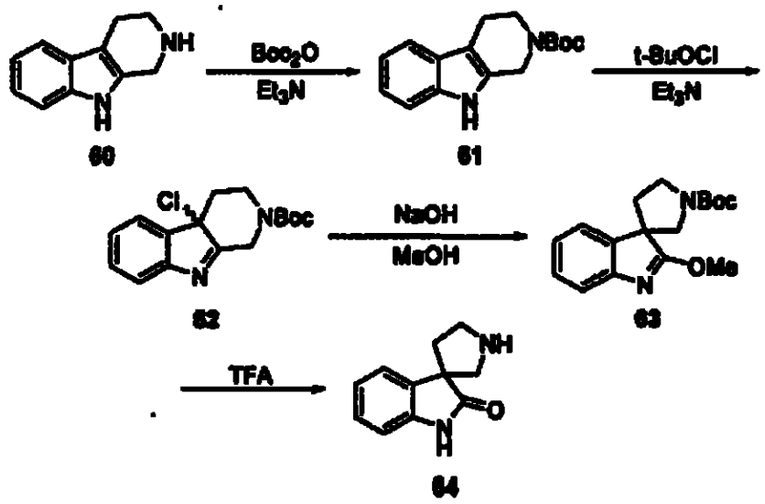
Esquema 15



La espiro-pirrolidina **64** puede ser preparada de acuerdo con el método descrito en el Esquema 16.

Esquema 16

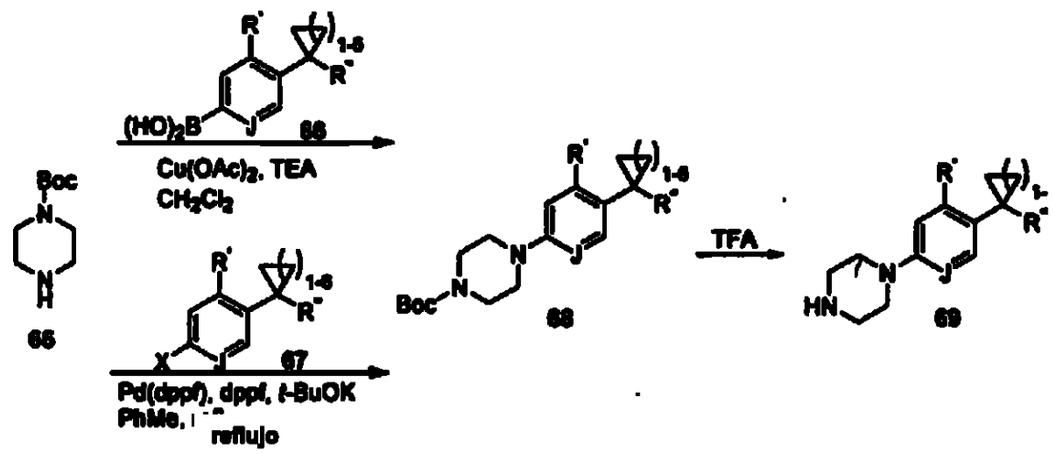
Scheme 16



Una serie de intermediarios aromáticos de piperazina **69** puede prepararse de acuerdo con el Esquema 17 (X es por ejemplo Cl, Br, I, OTf, etc.; R' es por ejemplo H, F, Cl, Me, CF_3, OCF_3, etc.; R'' es por ejemplo CO_2R, CN, $C(O)NR^3R^4$, etc.; R es por ejemplo alquilo, cicloalquilo, etc.; y J es por ejemplo CH ó N) mediante la reacción de Boc-piperazina **65** con una variedad de ácidos borónicos **66**, catalizada por acetato de cobre (II) (Combs, A. P.; Tadesse , S.;

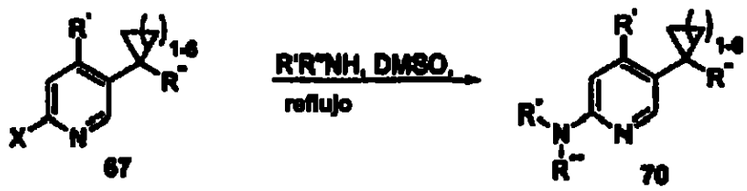
Rafalski, M; Haque, T.S.; Lam, P. Y. S. *J. Comb. Chem* **2002**, 4, 179) o on una variedad de haluros de arilo o heteroarilo **67** usando las condiciones de Buchwald/Hartwig (Louis, J; Hartwig, J.F. *Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3609 & Bolm, C. y cols. J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2346). Los intermediarios aromáticos de piperazina **69** pueden prepararse también a través del cierre clásico del anillo de las anilinas apropiadamente sustituidas y clorhidrato de bis-(2-cloroetil)amina en presenecia de una base (E. Mishani, et. al. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 319) o mediante la sustitución nucleofílica aromática directa de la piperazina (S. M. Dankwardt, *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4923). Tras la remoción del grupo Boc con TFA, la amina secundaria **69**, puede acoplarse con cloruros de sulfonilo, cloruros de acilo, ácidos carboxílicos, haluros de alquilo, o puede sufrir una aminación reductora de acuerdo con los procesos conocidos por la persona versada en la materia.

Esquema 17



Las aminas pueden acoplarse con el haluro de piridilo **67** en la ausencia de un catalizador de paladio, calentando los dos reactivos en DMSO como se describe en el Esquema 18 (X es, por ejemplo, Cl, Br, etc.; R' es por ejemplo H, F, Cl, Me, CF_3, OCF_3, etc.; R'' es, por ejemplo, CO_2R, CN, $C(O)NR^3R^4$, etc.; R es por ejemplo alquilo, cicloalquilo, etc.; R* y R** son independientemente, por ejemplo, H, alquilo, cicloalquilo, etc.; von Geldern, Thomas W. *y cols. Biorg. & Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 195).

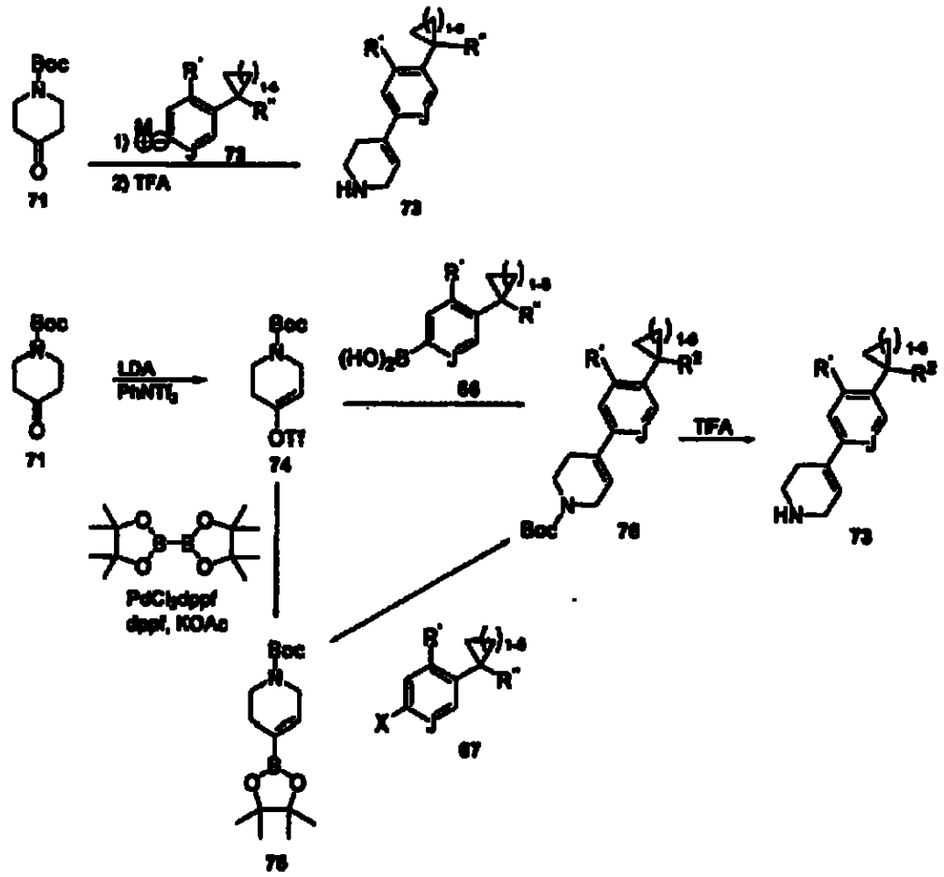
Esquema 18



Una serie de aril tetrahidropiridinas **73** puede prepararse convirtiendo primero la tert-butoxicarbonil-piperid-4-ona **71** en el enol triflato correspondiente **74** usando LDA y N-feniltrifluorometansulfonamida de acuerdo con el esquema 19 (M es Li, Na, MgBr; X es, por ejemplo Cl, Br, I, OTf, etc.; R' es por ejemplo H, F, Cl, Me, CF_3, OCF_3, etc.; R" es por ejemplo CO_2R, CN, $C(O)NR^3R^4$, etc.; R es, por ejemplo alquilo, cicloalquilo, etc. J es CH o N). El triflato de enol puede ser usado directamente en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki con una variedad de ácido borónicos aromáticos **66** para producir las aril y heteroaril tethrahidropiridinas **76** (M. G. Bursavich, D. H. Rich, Org. Lett. **2001**, 3, 2625). De manera alternativa, el triflato de enol puede ser convertido en el ester enol borónico correspondiente **75** o acido *via* acoplamiento mediado por paladio, seguido del acoplamiento con un haluro de arilo a través de una reacción de tipo Suzuki. Tras la remoción del grupo Boc del compuesto **76** con TFA, la amina secundaria **73** puede acoplarse con cloruros de sulfonilo, cloruros de acilo, ácidos carboxílicos, haluros de alquilo, o pueden sufrir aminación reductora, usando los procesos que conoce una persona versada en la materia.

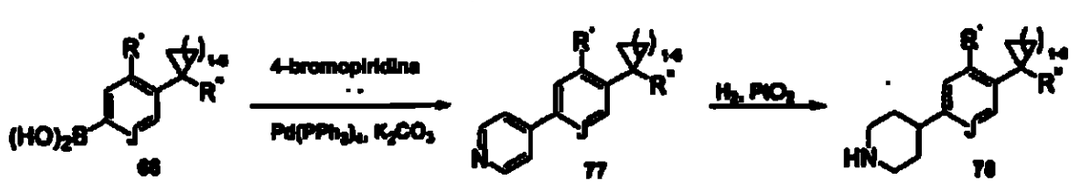
Las tetrahidropiridinas aromáticas **73** pueden también prepararse a través de métodos alternativos conocidos por las personas versadas en síntesis orgánica, tales como la adición nucleofílica directa de un anión arilo o heteroarilo **72** a la piperidona **71** seguida de la deshidratación y desprotección del alcohol resultante.

Esquema 19



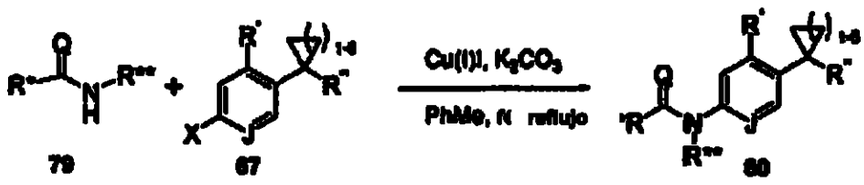
Una serie de derivados aromáticos de piperidina **78** puede ser preparada de acuerdo como el Esquema 20 (X es, por ejemplo, Cl, Br, I, OTf, etc.; R' es, por ejemplo, H, F, Cl, Me, CF_3, OCF_3, etc.; R'' es, por ejemplo, CO_2R, CN, $C(O)NR^3R^4$, etc.; R es, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, etc.; J es CH o N) por hidrogenación catalítica de la aril- o heteroaril-tetrahidropiridina **73** anteriormente formada, o por acoplamieto de la 4-bromopiridina con un ácido borónico aromático **66** en presencia de un catalizador de paladio seguido por hidrogenación. La amina secundaria resultante **78** puede acoplarse con cloruros de sulfonilo, cloruros de acilo, ácidos carboxílicos, haluros de alquilo, o pueden sufrir aminación reductora mediante el uso de procesos conocidos para la persona versada en la materia.

Esquema 20



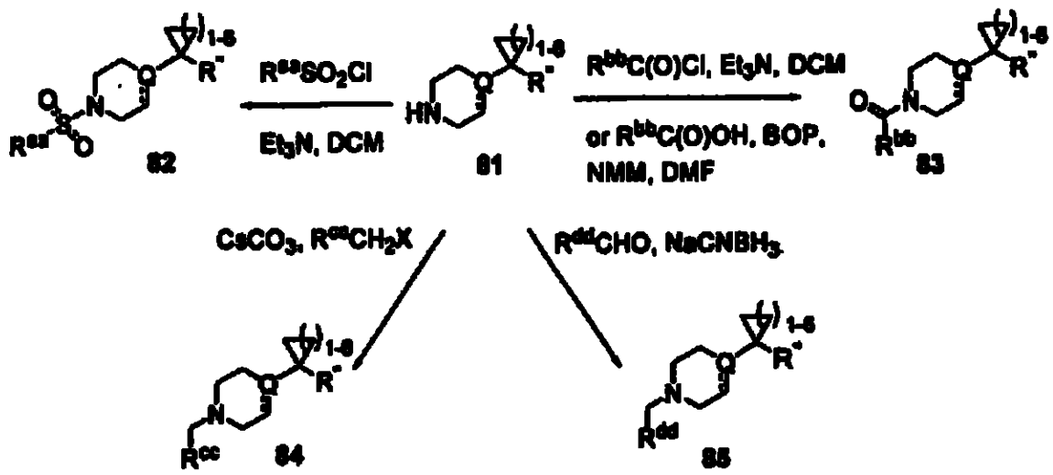
Adicional al uso de las condiciones Buckwald/Hartwig descritas anteriormente para formar el enlace C-N, las reacciones de acoplamiento mediadas por Cobre (I), pueden ser usadas cuando la amina se encuentra en posición α a un carbono sp^2 como en el caso de pirazol, oxazolidin-2-ona, 2-oxo-pirrolidina, imidazol, indazol, 1H-bencimidazol , pirid-2-ona, carbamato de tert-butilo, etc., de acuerdo con el Esquema 21 (X es por ejemplo Cl, Br, I, OTf, etc.; Q es O, S o CH_2; R' es por ejemplo H, F, Cl, Me, CF_3, OCF_3, etc.; R'' es por ejemplo CO_2R, CN, $C(O)NR^3R^4$, etc.; R es por ejemplo alquilo, cicloalquilo, etc.; J es CH o N; R^* y R^{**} son independientemente H, alquilo, cicloalquilo, etc.); Woolven, James M. *y cols. J. Med. Chem* **2003**, 46, 4428).

Esquema 21



Una serie de derivados de piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo y piperazinilo **82-85** puede ser preparardos por sulfonilación **82**, acilación **83**, alquilación **84** o para la aminación reductora **85** de la amina secundaria **81** como de muestra en el esuema 22 (R'' es por ejemplo CO_2R, CN, $C(O)NR^3R^4$, etc.; R es por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, etc. Q es N o CH; R^{aa}, R^{bb}, R^{cc}, R^{dd} son por ejemplo alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y los derivados de los mismos).

Esquema 22



Métodos

Los compuestos de la invención pueden modular la actividad de la 11βHSD1 y/o el MR. La expresión "modular" se refiere a la habilidad de incrementar o disminuir la actividad de una enzima o un receptor. De acuerdo con esto, los compuestos de la invención pueden ser usados en métodos para modular la 11βHSD1 y/o el MR, poniendo en contacto la enzima o el receptor con uno o más de los compuestos o composiciones descritas en la presente invención. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de la 11βHSD1 y/o el MR. En realizaciones adicionales, los compuestos de la invención pueden ser usados para modular la actividad de la 11βHSD1 y/o el MR en un individuo que requiera la modulación de la enzima o el receptor, mediante la administración de una cantidad moduladora de un compuesto de la invención.

La presente invención provee además métodos para inhibir la conversión de cortisona a cortisol en una célula, o para inhibir la producción de cortisol en una célula, donde la conversión o la producción de cortisol es mediada, al menos en parte, por la actividad de la 11βHSD1. En el estado de la técnica, los métodos para medir las tasas de conversión de cortisona a cortisol y viceversa, así como los métodos para medir los niveles de cortisona y cortisol en las células, son considerados métodos de rutina.

La presente invención provee además métodos para incrementar la sensibilidad de una célula a la insulina, poniendo en contacto la célula con un compuesto de la invención. De igual manera, los métodos para medir la sensibilidad a insulina son considerados como métodos de rutina en el estado de la técnica.

La presente invención provee adicionalmente métodos para tratar la enfermedad asociada con la actividad o la expresión, incluyendo actividad anormal y sobre-expresión de la 11βHSD1 y/o el MR en un individuo (por ejemplo, un paciente) que comprende administrarle al individuo que requiere dicho tratamiento, una dosis o cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Las enfermedades ejemplo pueden incluir cualquier enfermedad, desorden o condición que está directa o indirectamente relacionada con la expresión o la actividad de la enzima o del receptor. Una enfermedad asociada

a 11βHSD1, puede incluir también cualquier enfermedad, desorden o condición que pueda ser prevenida, mejorada o curada mediante la modulación de la actividad de la enzima.

Ejemplos de enfermedades asociadas a 11βHSD1, incluyen obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hipertensión, hiperlipidemia, daño cognitivo, demencia, glaucoma, desórdenes cardiovasculares, osteoporosis e inflamación. Ejemplos adicionales de las enfermedades asociadas a 11βHSD1 incluyen síndrome metabólico, diabetes tipo 2, exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual, hiperandrogenismo) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

La presente invención provee además métodos para modular la actividad MR que comprenden poner en contacto el MR con un compuesto de la invención, una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición del mismo. En algunas realizaciones, la modulación puede resultar en la inhibición. En realizaciones adicionales, se proveen métodos para inhibir el enlace de la aldosterona al MR (opcionalmente en una célula). Los métodos para medir la actividad del MR y la inhibición del enlace de aldosterona, son considerados rutinarios.

La presente invención provee además métodos para tratar enfermedades asociadas con la actividad o la expresión del MR. Ejemplos de enfermedades asociadas con la actividad o expresión del MR incluyen, pero no se limitan a, hipertensión así como patologías cardiovasculares, renales e inflamatorias tales como fallas del corazón, ateroesclerosis, arterioesclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, trombosis, angina, enfermedad vascular periférica, daño de la pared vascular, apoplejía, dislipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y aquellas asociadas co la diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, síndrome metabólico de obesidad, resistencia a la insulina y daño general de órganos blanco relacionado con aldosterona.

Tal como se usa en la presente invención, el término "célula" se refiere a las células *in Vitro, ex vivo* o *in vivo*. En algunas realizaciones, una célula ex vivo puede ser parte de una muestra de tejido extraído de un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, una célula *in vitro* puede ser una célula en

un cultivo celular. En algunas realizaciones, una célula *in vivo* es una célula que vive en un organismo tal como un mamífero. En algunas realizaciones, la célula es un adiposito, una célula pancreática, un hepatocito, una neurona, o células presentes en los ojos.

Tal como se usa en la presente invención, la expresión "poner en contacto" hace referencia a juntar en un sistema *in vitro* o *in vivo* los fragmentos indicados. Por ejemplo "poner en contacto" la enzima 11βHSD1 con un compuesto de la invención, incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene 11βHSD1, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o una preparación purificada que contiene la enzima 11βHSD1.

Tal como se usa en la presente invención, el término "individuo" o "paciente", que pueden ser usados de manera intercambiable, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, reses, ovejas, caballos o primates y más preferiblemente, humanos.

Tal como se usa en la presente invención, la frase "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que elicita la respuesta biológica o medicinal buscada por un investigador, un veterinario o un doctor, en un tejido, un sistema, un animal, un individuo o un humano, respuesta que incluye una o más de las siguientes:

(1) Prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, condición o desorden en un individuo que pudiera tener predisposición a la enfermedad, condición o desorden, pero que aún no ha experimentado o mostrado la patología o sintomatología de la enfermedad (ejemplos no limitantes incluyen la prevención del síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual e hiperandrogenismo) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS);

(2) Inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o desorden en un individuo que experimenta o muestra la patología o

sintomatología de la enfermedad, condición o desorden (i.e, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), tal como inhibir el desarrollo del síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual e hiperandrogenismo) o síndrome de ovario poliquístico (PCOS), estabilizando la carga viral en el caso de una infección viral; y

(3) Mejorar la enfermedad, por ejemplo mejorar una enfermedad, condición o desorden en un individuo que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o desorden (i.e., revertir la patología y/o la sintomatología), tal como disminuir la gravedad del síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia, diabetes tipo 2, exceso de andrógenos (hirsutismo, irregularidad menstrual e hiperandrogenismo) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS), o disminuir la carga viral en el caso de una infección viral.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosis

Al ser empleados como farmacéuticos, los compuestos de Fórmula I pueden ser administrados en la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de forma ampliamente conocida en el campo farmacéutico, y pueden ser administradas por una variedad de rutas, dependiendo del tipo de tratamiento deseado (local o sistémico) y del área a ser tratada. La administración puede ser tópica, (incluyendo oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulización, intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Métodos para la administración ocular pueden incluir administración tópica (gotas para los ojos), inyección subconjuntival, periocular o intravitreal o introducción por medio de un catéter globo o insertos oftálmicos localizados quirúrgicamente en el sac. Conjuntival. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en la forma de una dosis única de bolo, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones y

formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches, ungüentos, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, sprays, líquidos y polvos. Portadores farmacéuticos convencionales, bases aceitosas, acuosas o en polvo, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo uno más compuestos de la invención en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Al hacer las composiciones de la invención, de manera típica, el ingrediente activo es mezclado con un excipiente, diluido por un excipiente o está contenido dentro de dicho portador en la forma de, por ejemplo, una cápsula, un sachet, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, sachets, cachets, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles(como un sólido o en medio líquido), ungüentos, que contienen por ejemplo hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina suaves y duras, supositorios, soluciones eyectables estériles, y polvos estériles empacados.

Al preparar una formulación, de manera previa a la combinación con los otros ingredientes, el compuesto activo puede molerse hasta tener el tamaño de partícula apropiado. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse a un tamaño de partícula de menos de 200 mesh. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse al molerlo, para proveer una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 mesh.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabes y metil celulosa. Las formulaciones puede incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes y de suspensión; conservantes tales como metil y propilhidroxi benzoatos, endulzantes y saborizantes. Empleando procedimientos conocidos, las composiciones de la invención pueden ser formuladas de tal forma que

provean una liberación rápida, retardada o sostenida del ingrediente activo tras la administración al paciente.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosis unitaria, donde cada dosis contiene desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 100 mg, preferiblemente desde aproximadamente 10 hasta a proximadamente 30 mg del ingrediente activo. La expresión "formas de dosis unitarias" hace referencia a unidades físicamente discretas que son adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, en donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada del material activo, que ha sido calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

El compuesto activo puede ser efectivo en un amplio rango de dosis y es administrado por lo general en una cantidad farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada usualmente será determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, que incluyen la condición a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto a ser administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente, la intensidad de los síntomas del pacientes y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Al referirse a aquellas composiciones de preformulación como homogéneas, de manera típica, el ingrediente activo se dispersa uniformemente a lo largo de toda la composición de tal manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosis unitarias igualmente efectivas tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide posteriormente en formas de dosis unitarias del tipo de las anteriormente descritas. Que contienen, por ejemplo, desde 0.1 hasta aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Las tabletas o pastillas de la presente invención pueden recubrirse o someterse a cualquier otro tratamiento, para proveer una forma de dosis que presente la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede

comprender un componente interno de dosis y un componente externo de dosis, estando este último en la forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para prevenir la desintegración en el estómago y para permitir que el componente interior llegue intacto al duodeno o que tenga liberación retardada. Para dichas capas o cubiertas entericas, puede usarse una gran variedad de materiales, los cuales incluyen un gran número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales como shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse los compuestos y composiciones de la presente invención, para administración oral o por inyección incluyendo soluciones acuosas, jarabes de sabor agradable, suspensiones acuosoas o aceitosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles, como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco, aceite de maní así como jarabes y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos o mezclas de los mismos, o polvos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables tal como se describió anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones son administradas por vía oral o respiratoria para un efecto local o sistémico, también pueden ser nebulizadas usando gases inertes. Dichas soluciones nebulizadas pueden ser respiradas directamente del dispositivo de nebulización, o bien, èste dispositivo puede conectarse a una mascarilla facial o a una máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en polvo, solución o suspensión pueden ser administradas oral o nasalmente desde dispositivos que permitan administrar la formulación de manera adecuada.

La cantidad del compuesto o de la composición administrada a un paciente, dependerá de lo que se esté administrando, el propósito de la administración (por ejemplo profilaxis o terapia), el estado del paciente, la forma de administración y otros. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que padece la enfermedad, en una cantidad suficiente para curar o por lo menos contrarrestar parcialmente los síntomas de

la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis efectivas dependerán de la enfermedad a tratar así como del juicio del médico tratante, dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso (i.e, la condición general del paciente) y otros factores similares.

Las composiciones administradas a un paciente pueden ser composiciones farmacéuticas tal como se describió anteriormente. Éstas pueden esterilizarse mediante el empleo de técnicas convencionales, o pueden someterse a filtración estéril. Las soluciones acuosas pueden empacarse como tal para su uso, o pueden liofilizarse, siendo necesario combinar la preparación liofilizada con un portador acuoso estéril de manera previa a la administración. El pH de las preparaciones del compuesto estará generalmente entre 3 y 11, preferiblemente entre 5 y 9 y más preferiblemente entre 7 y 8. Se entiende que el uso de algunos de los excipientes precedentes, resultará en la formación de sales farmacéuticas.

La dosis terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular del tratamiento, la manera de administración del compuesto, el estado de salud y la condición del paciente, y el criterio del médico tratante. La proporción o concentración de un compuesto de la presente invención en una composición farmacéutica, puede variar dependiendo de varios factores como la dosis, las características químicas (por ejemplo la hidrofobicidad) y la ruta de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proveerse en una solución acuosa en un buffer fisiológico que contenga desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10% (p/v) del compuesto para administración parenteral. Algunos rangos de dosis típicos se encuentran entre aproximadamente 1 µg/kg y 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, los rangos de dosis se encuentran entre aproximadamente 0,01 mg/ y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosis dependerá de variables como el tipo de enfermedad o desorden y de lo avanzado que esté éste, el estado de salud global del paciente, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y la ruta de administración de la composición. Las dosis efectivas pueden ser extrapoladas de las curvas dosis-repuesta derivadas los ensayos *in vitro* o de modelo animal.

Los compuestos de la invención también pueden formularse en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, entre los cuales se puede incluir cualquier agente farmacéutico como agentes antivirales, anticuerpos, inmunosupresores, agentes antiflamatorios y similares.

Compuestos marcados y métodos de ensayo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a los compuestos de la invención radiomarcados que pueden ser útiles no solo en radio-imagen sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar la enzima en muestras de tejido (incluso tejido humano), y para identificar ligandos, mediante la inhibición del enlace de un compuesto radiomarcado. Por lo tanto, la presente invención incluye ensayos enzimáticos relacionados con dichos compuestos radiomarcados.

La presente invención incluye adicionalmente los compuestos de la invención marcados con isótopos. La expresión compuesto "radiomarcado" o "marcado con isótopos" hace referencia a un compuesto de la invención en el cual uno o más átomos han sido reemplazados o sustituidos por un átomo que tenga una masa atómica o número de masa diferente a la masa atómica o número de masa que se encuentra en la naturaleza típicamente (i.e, el que aprece en la naturaleza). Los radionúcleos apropiados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ^{2}H (también escrito como D, por deuterio), ^{3}H (también escrito como T, por tirio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I y ^{131}I. El radionúcleo que se incorpora en los presentes compuestos radiomarcados, dependerá de la aplicación específica de dicho compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para ensayos *in vitro* de competencia y de marcación del receptor, los compuestos que tengan ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I o ^{35}S, por lo general serán los más útiles. Para aplicación de radioimagen, ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br o ^{77}Br, serán por lo general los más útiles.

Se entiende que un compuesto "radiomarcado" o "marcado" es un compuesto al que se ha incorporado por lo menos un radionúcleo. En algunas realizaciones el radionúcleo se selecciona del grupo que comprende ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S y ^{82}Br.

Los métodos de síntesis para incorporar radioisótopos a compuestos orgánicos, ampliamente conocidos, pueden aplicarse a los compuestos de la invención.

Un compuesto de la invención radiomarcado puede usarse en un ensayo de selección para identificar/evaluar los compuestos. En términos generales, para un compuesto recientemente sintetizado o identificado (i.e., un compuesto de prueba) es posible evaluar su habilidad para reducir la unión del compuesto de la invención radiomarcado a la enzima; la habilidad del compuesto de prueba para competir con el compuesto radiomarcado para unirse directamente a la enzima, corresponderá a su afinidad de enlace.

Kits

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de las enfermedades o desordenes asociados a 11βHSD1, obesidad, diabetes y otras enfermedades a las que se hace referencia en la presente invención. Dichos kits incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Si se desea, dichos kits pueden contener uno o más componentes convencionales de los kits farmacéuticos, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., en el kit también pueden incluirse instrucciones en la forma de insertos o de etiquetas, indicando las cantidades de los componentes que deben administrarse, guías para la administración y/o para mezclar los componentes.

La invención se describirá de manera mucho más detallada en forma de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se presentan con fines ilustrativos y no limitan de forma alguna la invención. Las personas versadas en la materia reconocerán fácilmente múltiples parámetros no críticos que pueden variarse, dando prácticamente los mismos resultados.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

(3S)-1-((1-(4-Clorofenil)ciclopropil)carbonil)pirrolidin-3-ol

A una solución de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (50 mg, 0.25mmol), (3S)-pirrolidin-3-ol (24.4mg, 0.28mmol) y BOP (116.0mg,

0.26mmol) en 0.4mL DMF se le añadió base de Hunig (0.066ml, 0.38mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se purificó directamente por HPLC preparativa para producir (3S)-1-((1-(4-Clorofenil)ciclopropil)carbonil)pirrolidin-3-ol (20mg). CL-EM: m/z $(M+H)^+$; 553.1 $(2M+Na)^+$.

Ejemplo 2

(3S)-1-[(1-fenilciclopropil)carbonil]pirrolidin-3-ol

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el procedimiento para el Ejemplo 1. CL-EM: m/z 232.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3

(3R)-1-[(1-fenilciclopropil)carbonil]pirrolidina-3-ol

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el procedimiento para el Ejemplo 1. CL-EM: m/z 232.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 4

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2-fenilpirrolidina

A una solución de 30mg de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico y 81mg de reactivo BOP en 0.5mL de cloruro de metileno, se añadieron 27mg de 2-fenilpirrolidina, seguido por la adición de 53ul de base de Hunig. La mezcla de reacción se agitó a t.amb. durante 2 horas y directamente se purificó por columna flash usando etil/hexano como solvente de elución para producir la 1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2-fenilpirrolidina deseada. CL-EM (ESI):326.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 5

1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina]

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI):336.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 6

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpiperidina

Este compuestos fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI): 340.1$(M+H)^+$. Cal. MS:339.1 EM(ESI): $(M+H)^+$ = 340.1

Ejemplo 7

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidina-4-carbonitril

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI): 365.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 8

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenoxipiperidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI):356.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 9

1´-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1-metilespiro[indol-3,4´-piperidin]-2(1H)-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI):395.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 10

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidin-4-ol

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI):356.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 11

Metil 3-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il) benzoato

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI):398.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 12

4-bencil-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-ol

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI):370.1 $^{(M+H)+}$.

Ejemplo 13

4-(4-tert-butil-1,3-tiazol-2-il)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI):403.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 14

Metil 4-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il) benzoato

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI):398.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 15

1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[indol-3,4'-piperidina]-1(2H)-carboxilato de tert-butilo

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI):467.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 16

1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,3-dihidro-1H-espiro[isoquinolina-4,4'-piperidina]

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. (ESI):381.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 17

8-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenil-1-oxa-2,8diazaespiro[4,5]dec-2-eno 4,4'-piperidina]

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. (ESI):395.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 18

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI):408.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 19

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)piperidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. (ESI):423.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 20

7-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,7-diazaespiro[4,5]decano-2-carboxilato de tert-butilo

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. EM(ESI):$(M+Na)^+$=441.2,363.0(M-^{t}Bu).

Ejemplo 21

1´-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1H-espiro[isoquinolina-4,4´-piperidina]-2(3H)-carboxilato de tert-butilo

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. (ESI):481.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 22

7-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,7-diazaespiro[3,5]nonano-2-carboxilato de tert-butilo

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. (ESI):405.1 $(M+H)^+$, 349,1(M-^{t}Bu).

Ejemplo 23

4-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. (ESI):327.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24

4-((3S)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Este compuesto fue obtenido por purificación en HPLC quiral de 4-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina del ejemplo 23. CL-EM (ESI): 327.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 25

4-((3R)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Este compuesto fue obtenido por purificación en HPLC quiral de 4-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina. CL-EM: (ESI):327.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 26

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil-3-fenilpirrolidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 326.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 27

2-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)pirazina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI):328.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 28

3-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 327.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 29

(3R)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 326.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 30

3-(3-clorofenil)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 360.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 31

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 394.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 32

2-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 327.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 33

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3-ol

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. CL-EM (ESI): 342.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 34

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2-naftil)pirrolidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 376.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 35

3-bencil-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 340.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 36

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(fenilsulfonil)pirrolidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 390.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 37

2-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-5-(4-fluorofenil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1] heptano

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. CL-EM (ESI): 371.1 $^{(M+H)+}$.

Ejemplo 38

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(4-fenoxifenil)pirrolidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 418.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 39

(3S, 4R)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidina-3-carboxilato de metilo

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 384.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 40

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(4-metoxifenil)pirrolidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 356.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 41

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(4-trifluorofenil)pirrolidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 394.0 $(M+H)^+$.

Ejempl 42

3-(4-clorofenil)-1-{[1-(4-clorofenil)cicl propil]carbonil}pirrolidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 360.0 $(M+H)^+$; 382.0 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 43

4-(1-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 361.0 (M+);384.0 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 44

4-(1-{[1-(4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 323.1 $(M+H)^+$; 345.0 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 45

4-(1-{[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 307.1 $(M+H)^+$; 329.1 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 46

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: m/z 340.1 $(M+H)^+$; 362.1 $(M+Na)^+$; 701.2$(2M+Na)^+$.

Ejemplo 47

3-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrobenzo[f] isoquinolina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 366.0/368.1.

Ejemplo 48

2-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H—benzo[e] isoindol

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 352.1/354.0.

Ejempl 49

2-[[1-(4-cl rofenil)ciclopropil]carbonil}-1,2,3,3a,8,8a,hexahidroindeno[1,2-c] pirrol

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 388.0/340.0.

Ejemplo 50

1´-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4´-piperidina]

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 366.1/368.1.

Ejemplo 52

3-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 367.1/369.1.

Ejemplo 53

2-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,2,3,4,10,10a-hexahidropirazino[1,2-a]indol

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 353.1/355.1.

Ejemplo 54

1´-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[cromeno-2,4´-piperidina]

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 380.1/382.1.

Ejemplo 55

1´-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,4´-piperidina]

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 368.1/369.2.

Ejemplo 56

1´-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[indol-3,4´-piperidin]-2(1H)-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 381.0/383.0.

Ejemplo 57

8-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,8-diazaespiro[4,5]decan-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 333.0/335.1.

Ejemplo 58

2-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 328.0/330.0.

Ejemplo 59

6-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 318.0/320.0.

Ejemplo 60

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}indolina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 298.0/300.0.

Ejemplo 61

2-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}isoindolina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 298.0/300.0.

Ejemplo 62

8-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4,5]decan-4-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 410.1/412.1.

Ejemplo 63

4-bencilliden -1-{[1-(4-clorofenil)cicl propil]carbonil}piperidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 352.1/354.1.

Ejemplo 64

1´-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,4´-bipiperidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 347.2/349.2.

Ejemplo 65

4-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)piridina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 341.1/343.1.

Ejemplo 66

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(4-fluorofenil)pirrolidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 344.1/344.1.

Ejemplo 67

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(3-fluorofenil)pirrolidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 344.1/346.1.

Ejemplo 68

N-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)-N-fenilpropanamida

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 411.2/413.2.

Ejemplo 69

2-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}octahidropirrolo[1,2-a]pirazina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 305.2/307.1.

Ejemplo 70

4-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperazina-1-carbaldehído

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 293.1/295.1.

Ejemplo 71

4-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2-metil-1-fenil-piperazina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 3553.2/357.2.

Ejemplo 72

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 356.1/358.1.

Ejemplo 73

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-(2-tienilsulfonil)piperazina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 411.0/412.9.

Ejemplo 74

2-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-2-il)etanol

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 308.1/310.0.

Ejemplo 75

2-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)etanol

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 308.1/310.0.

Ejemplo 76

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-(4-fluorofenil)piperidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 358.1/360.1.

Ejemplo 77

4-(4-clorofenil)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 372.1/374.1.

Ejemplo 78

(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-2-il)metanol

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 294.1/296.1.

Ejemplo 79

2-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-2-il)etanol

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 294.1/296.1.

Ejemplo 80

((2S)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-2-il)metanol

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 280.1/282.1.

Ejemplo 81

((2R)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-2-il)metanol

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM: $(M+H)^+$= 280.0/282.0.

Ejemplo 82

1,1-dióxido de 1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[1,2-benzisotiazol-3,3'-pirrolidina]

Paso 1: Síntesis de N-(tert-butil)bencensulfonamida

A una solución de cloruro de bencensulfonilo (722µL, 0.00566mol), carbonato de potasio (0.939g, 0.00679 mol) en acetonitrilo (15mL, 0.29mol) se añadió tert-butilamina (0.652mL, 0.00623mol). La mezcla resultante se agitó a t.amb. durante 30 minutos, posteriormente se filtró y se concentró. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, y la solución resultante fue lavada con agua y luego con $MgSO_4$ y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía flash en silica gel con AcOEt 40% en hexanos para dar el compuesto deseado (1.21g, 85% rendimiento). EM(ESI):236.0 $(M+Na)^+$.

Paso 2: Síntesis de 2-(1-bencil-3-hidroxipirrolidin-3-il)-N-(tert-butil) bencensulfonamida

A una solución de N-(tert-butil)bencensulfonamida (536mg, 0.00251mol) en éter (10mL, 0.1mol) se añadió tert-butillitio 1.7M en pentano (4.4mL) en nitrógeno a -78°C. La mezcla se agitó a -78 celsius durante 15 minutos, luego a 0 celsius durante 1 hora, y luego se enfrió a -78 celsius otra vez. Una solución de 1-bencilpirrolidin-3-ona (400.0mg, 0.002283mol) en éter (3mL) se añadió a la solución anterior. La solución de reacción se agitó a -78 celsius durante 2 horas, luego se detuvo con una solución acuosa de NH_4Cl, y luego se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$. El residuo fue purificado por cromatografía flash en una columna de sílica gel con AcoEt 30% en hexanos para dar el producto deseado (350mg, 39% rendimiento). EM(ESI):389.1 $(M+H)^+$.

Paso 3: Síntesis de 1,1-dióxido de 1´-bencilespiro[1,2-benzisotiazol-3,3´-pirrolidina]

A una solución de 2-(1-bencil-3-hidroxipirrolidin-3-il)-N-(tert-butil) bencensulfonamida (350mg, 0.00090mol) en acetonitrilo(15mL, 0.29mol) se añadieron yoduro de sodio (418mg, 0.00279mol) y clorotrimetilsilano (0.354mL, 0.00279mol). La mezcla de reacción se puso en reflujo en nitrógeno durante 1 hora y luego se enfrió a temperatura ambiente, luego se detuvo con una solución de tiosulfato de sodio acuosa 10% (10mL), y luego se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua . salmuera, y luego se secó con $MgSO_4$ y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto deseado (170mg, 60% rendimiento). EM(ESI): 315.0 $(M+H)^+$.

Paso 4: Síntesis de 1,1-dióxido de espiro[1,2-benzotiazol-3,3´-pirrolidina]

A una solución de dióxido de 1´-bencilespiro[1,2-benzisotiazol-3,3´-pirrolidina] (170mg, 0.00054 mol) en metanol se añadieron negro de Pd (150mg) y ácido fórmico (0.2mL, 0.005mol). La mezcla de reacción resultante se tuvo en reflujo durante toda la noche, luego se enfrió a t,. amb y luego se filtró y se concentró para dar el compuesto deseado (50mg, 42% rendimiento). MS (ESI):225.1 $(M+H)^+$.

Paso 5: Síntesis de 1,1-dióxido de 1´-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[1,2-benzotiazol-3,3´-pirrolidina]

A una solución de ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (40.0mg, 0.000203mol) en N,N-dimetilformamida (0.5mL, 0.006mol) a 0 celsius se añadieron 1,1 dióxido de espiro[1,2-benzotiazol-3,3´-pirrolidina] (45.6mg, 0.000203mol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (99.0mg, 0.000224mol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 minutos, luego se añadió N,N-diisopropiletilmina (88.6 µL, 0.000508mol). Luego la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El material crudo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto deseado. EM(ESI):404.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 83

1´-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1: Síntesis de 3-oxo-1´H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidina]-1´-carboxilato de tert-butilo

A una solución de metil-2-yodobenzoato (0.952mL, 0.00648mol) en tetrahidrofurano (10mL, 0.1mol) a -40 celsius se añadió bromuro de isopropilmagnesio 1.0M en tetrahidrofurano (7.6mL), y la mezcla se agitó a -40 celsius durante 1 hora. Una solución de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1000mg, 0.005mol) en THF(2mL) se añadió a la mezcla anterior; la mezcla resultante luego fue llevada a t.amb. y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo con pequeñas cantidades de salmuera, luego se extrajo con acetato de etilo, y luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de silica gel con AcOEt 40% en hexanos para dar el compuesto deseado (0.9g, 60% rendimiento). EM(ESI): 312.0 $(M+Na^+)$.

Paso 2: Síntesis de clorhidrato de 3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

3-oxo-1´H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidina]-1´-carboxilato de tert-butilo (900mg, 0.003mol) se añadió a HCl 4M en 1,4-dioxano (5mL). Luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y luego se concentró para dar el producto deseado (660mg, 95% rendimiento). EM(ESI): 190.1 $(M+H)^+$.

Paso 3: Síntesis de 1´-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 82 (paso 5). EM(ESI):368.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 84

1´-({1-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 83. EM (ESI):427.1 ($M+H^+$) 449.1 ($M+Na^+$).

Ejemplo 85

1´-{[1-(4-clorofenil)ciclobutil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 83. EM (ESI):382.1 ($M+H^+$)

Ejemplo 86

1´-{[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 83. EM (ESI):348.1 ($M+H^+$)

Ejemplo 87

1´-{[1-(4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 83. EM (ESI):364.1 ($M+H^+$)

Ejemplo 88

1´-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 83. EM (ESI): 402.0 ($M+H^+$)

Ejemplo 89

1´-{[1-(4-clorofenil)ciclobutil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidina]

Paso 1: Síntesis de 1-bencil-3-[2-(hidroximetil)fenil]pirrolidin-3-ol

A una solución de (2-yodofenil)metanol (5.88g, 0.0251mol) en tetrahidrofurano (40mL, 0.5mol) a -78 celsius se le añadió n-butillitio 1.600M en hexano (31.7mL). La mezcla se agitó a -4 celsius durante 1 hora, luego se enfrió a -78 celsius. Una solución de 1-benclipirrolidin-3-ona (3.67mL, 0.0228mol) en THF(2mL) se anadió a la mezcla anterior, y la mezcla resultante se agitó a -78 celsius durante 2 horas. La reacción se detuvo con una pequeña cantidad de salmuera, luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de silica gel con AcOEt 70% en hexanos para dar el compuesto deseado (3.5g, 54% rendimiento). EM (ESI): 284.1 ($M+H^+$).

Paso 2: Síntesis de 1´-bencil-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidina]

Dietil azodicarboxilato (4.44mL, 0.0282mol) en 1mL de THF se añadió a una mezcla de 1-bencil-3-[2-(hidroximetil)fenil]pirrolidin-3-ol (3.50g, 0.0124mol) y trifenilfosfina (7.40g, 0.0282mol) en tetrahidrofurano (50mL, 0.6mol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de silica gel con AcOEt 50% en hexanos para dar el compuesto deseado (1.5g, 46% rendimiento). EM (ESI):266.1 ($M+H^+$).

Paso 3: Síntesis de 3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidina]

A una solución de 1´-bencil-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidina] (200mg, 0.0008 mol) en metanol (10mL) se añadió Pd/C(150mg), y la suspensión se hidrogenó en H_2 (50psi) toda la noche. La mezcla se filtró y luego se concentró para dar el compuesto deseado (110mg, 92% rendimiento). EM (ESI):176.1 ($M+H^+$).

Paso 4: Síntesis de 1´-[[1-(4-clorofenil)ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidina]

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 82 (paso 5). EM (ESI):354.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 90

1´-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3´-pirrolidin]-7-ona

Paso 1: Síntesis de 7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3´-pirrolidin]-7-ona

Una solución de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0.820mL, 0.00486mol) en tetrahidrofurano (5mL, 0.06mol) a -75 celsius se añadió a n-butillitio 1.600M en hexano (4.05mL). Después la mezcla se agitó por 15 minutos; se añadió una solución de ácido 2-piridincarboxílico (199mg, 0.00162mol). La mezcla resultante se agitó a -75 celsius durante 10 minutos, luego a -20 celsius durante 30 minutos. Una solución de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de ter-butilo (250mg, 0.0013mol) en THF (2mL) se añadió después a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se agitó a -20 celsius durante 20 minutos, luego se llevó a temperatura ambiente y se agitó una hora adicional. La mezcla de reacción se detuvo con agua, luego se concentró para remover el THF, y luego se acidificó a pH aprox.1 usando una solución acuosa de HCl 6M, y luego se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. La capa acuosa se concentró y el residuo se purificó directamente por cromatografía flash en una columna de silica gel con metanol 10% en cloruro de metileno para dar el compuesto deseado. EM (ESI): 190.9 ($M+H^+$).

Paso 2: Síntesis de 1'-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'- pirrolidin]-7-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 82 (paso 5). EM (ESI):369.0 ($M+H^+$).

Ejemplo 91

1'-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 90. EM (ESI):369.0 ($M+H^+$).

Ejemplo 92

1'-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,3'-pirrolidin]-1-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 90. EM (ESI):369.0 ($M+H^+$).

Ejemplo 93

1'-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

Paso 1: Síntesis de 1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolina-2-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 2,3,4,9-tetrahidro-1H-β-carbolina (500mg, 0.003mol) en cloruro de metileno (10mL, 0.2mol) se añadieron di-tert-butildicarbonato (697mg, 0.00319mol) y N,N-diisopropiletilamina (0.607mL, 0.00348mol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con AcOEt, luego se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, luego se secó con $MgSO_4$ y luego se concentró para dar el producto deseado (780mg, 100% rendimiento). EM (ESI): 273.0 ($M+H^+$).

Paso 2: Síntesis de 2-metoxi-1'H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 1,3,4,9-tetrahidro-2H-β-carbolina-2-carboxilato de tert-butilo (780mg, 0.0029mol) en cloruro de metileno (15mL, 0.23mol) se añadió trietilamina (0.439mL, 0.00315mol). La solución se agitó a 5 celsius en la oscuridad y nitrógeno. A la solución anterior se le añadió una solución de hipoclorito de tert-butilo (0.373mL, 0.00329mol) en CCl_4 (5mL) con agitación y gota a gota a 5 celsius. La mezcla se agitó a 5 Celsius hasta que Se verificó por CCD que el material de partida se consumió.

Luego se añadió la mezcla anterior a una solución de hidróxido de sodio (1.146g, 0.02864mol) en metanol (50 mL, 1mol) en reflujo. La mezcla de reacción resultante estuvo en reflujo toda la noche y luego se concentró. El residuo se diluyó con AcOEt y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash con una columna de silica gel con AcOEt 50% en hexanos para dar el compuesto deseado (660mg, 76% rendimiento). (EM) ESI: 303.0 ($M+H^+$)

Paso 3: Síntesis de espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

2-metoxi-1'H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de tert-butilo (660mg,0.0022mol) se mezcló con ácido trifluoroacético (1mL) y agua (18mL), y la mezcla se agitó en reflujo durante 3 horas. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se ajustó a condición básica (pH aprox. 10) usando hidróxido de amonio, y luego se extrajo con CH_2Cl_2. La fase orgánica de la extracción se secó con $MgSO_4$, luego se concentró para dar el producto deseado (350mg, 85% rendimiento). EM (ESI): 189.0 ($M+H^+$).

Paso 4: Síntesis de 1'-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil]espiro[indol-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 82 (paso 5). EM (ESI):367.0 ($M+H^+$).

Ejemplo 94

(1R)-1'-({1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]3-ona

Paso A: 1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de butilo

Una mezcla de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de butilo (297.2mg, 1.0mmol), pirrazol (102.1mg, 1.5mmol), yoduro de cobre (9.6mg, 0.050mmol), N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (11.0µL, 0.103mmol) y fosfato de potasio (430.0mg, 2.026mmol) en tolueno (2.0mL) fue dealreada y cargada con nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 100°C toda la noche. Se añadió acetato de etilo (10mL) a la mezcla. La mezcla resultante se filtró con celita, y luego se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía flash para dar 1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de butilo.

Paso B: ácido 1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropanocarboxílico:

Se añadió ácido trifluoroacético (1.0mL) a 1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil] ciclopropanocarboxilato de butilo (60mg) en cloruro de metileno (1.0mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, y luego se concentró para dar un producto crudo el cual fue directamente usado en la reacción del próximo paso sin purificación posterior.

Paso C: (1R)-1'-({1-[4(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1.3'-pirrolidin]-3-ona:

Se añadió 4-metilmorfolina (55µL, 0.50mmol) a una mezcla de ácido 1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropanocarboxílico (0.10mmol), diclorhidrato de 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0.026g, 0.10mmol), y BOP (0.057g, 0.11mmol) en DMF (1mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se ajustó a ácido (pH=2.0) con TFA, y luego se diluyó con DMF (0.8mL). La solución resultante se purificó por una LCMS-preparativa seguida por HPLC quiral para dar (1R)-1'-({1-[4(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1.3'-pirrolidin]-3-ona (30%). EM (ESI): $(M+H)^+ = 401.1$

Ejemplo 95

(1R)-1'-({1-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]3-ona

Paso A: ácido 1-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclopropanocarboxílico

Se añadió hidróxido de sodio [solución acuosa 50% (3.20g)] a una mezcla de [4-(difluorometoxi)fenil]acetonitrilo (1.00g, 5.4mmol), cloruro de benciltrietilamonio (0.10g, 0.4mmol) y 1-bromo-2-cloro-etano (1.58g, 11.0mmol) a 50°C toda la noche. Luego se añadió 1,2-etanodiol (10.00mL) a la mezcla, y la mezcla resultante se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla luego se virtió en agua-hielo (30mL) y la mezcla resultante se extrajo con etiléter (2x 10mL). La fase acuosa se acidificó (pH=2) con una solución acuosa de HCl 1N, y luego se extrajo con acetato de etilo (4x 15mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10mL), luego se secó con Na_2SO_4, luego se filtró, y luego se concentró a presión reducida. El residuo fue el producto deseado el cual fue directamente usado en la reacción del próximo paso sin purificación posterior.

Paso B: (1R)-1'-({1-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]3-ona

Se añadió BOP (0.18g, 0.42mmol) a una mezcla de ácido 1-[4-difluorometoxi)fenil]ciclopropanocarboxílico (0.10g, 0,46mmol) y diclorhidrato de 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0.10g, 0.38mmol) en DMF(2.5mL). Después de 5 minutos, se añadió 4-metilmorfolina (0.2mL, 2.0mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche, luego se ajustó a ácido (pH=2) con TFA, y luego se purificó por CL-EM preparativa para dar la sal TFA de 1'-({1-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]3-ona. La sal purificada se neutralizó por adición de una solución acuosa de $NaHCO_3$ (7.5%). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se concentró para dar 1'-({1-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin] 3-ona. El estereoisómero deseado se aisló con una columna quiral para dar (1R)-1'-({1-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]3-ona (49.5mg,31%). EM (ESI): $(M+H)^+$= 419.1.

Ejemplo 96

(1R)-1´-{[1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 3-oxo-1´H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidina]-1´carboxilato de bencilo

A una solución de metil-2-yodobenzoato (8.8mL, 0.060mol) en THF (300mL) a -60°C fue lentamente añadida una solución de bromuro de isopropilmagnesio en THF (1.0M, 66.0mL), y la mezcla se agitó a -50°C durante 1h. Se añadió una solución de bencil-3-oxopirrolidina-1-carboxilato (11.0g, 0.05mol) en THF(20.0mL) a la mezcla anterior y la mezcla de reacción se agitó a menos de -20°C durante 2h. La reacción se detuvo por adición de una solución saturada acuosa de NH_4Cl, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo varias veces. El extracto combinado se lavó con agua seguida por salmuera, se secó y luego se concentró. El producto fue purificado por CombiFlash usando Acetato de Etilo/hexano.

Paso 2. ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico-3H-espiro-[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Se añadió paladio sobre carbono (10%, 0.5g) a una solución de 3-oxo-1´H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidina]-1´carboxilato de bencilo (5.0g, 15.5mmol) en metanol (100mL) y la mezcla se agitó en un globo de hidrógeno por 4h (finalización por HPLC). El solvente de la mezcla se removió por vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (200mL), luego se añadió lentamente ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico (3.6g, 15.5mmol) en acetonitrilo (20mL) a 50°C. El sólido formado se filtró y se secó para dar el producto deseado. CL.EM: 190.1$(M+H)^+$.

Paso 3: 1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo

Se añadió carbonato de sodio (42.4mg, 0.400mmol) en agua (0.20mL) se añadió a una mezcla de 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (45.1 mg, 0.200mmol), ácido fenilborónico (24.4mg, 0.200mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (7.15mg) en tolueno (200.0µL) y etanol (100.0µL). La mezcla resultante se irradió con microondas a 120°C durante 15 minutos. Luego se añadió acetato de etilo (5mL) a la mezcla. La mezcla resultante se lavó con agua seguida de salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, luego se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo

fue purificado por cromatografía flash con acetato de etilo/hexano para dar 1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclocarboxilato de etilo.

Paso 4: ácido 1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico

Se añadió hidróxido de litio monohidrato (0.016g, 0.37mmol) a 1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (50.0mg, 0.19mmol) en metanol (1.5mL) y agua (0.5mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche, luego se ajustó a pH ácido (pH=5) con una solución acuosa de HCl 1N, y luego se concentró para dar un producto crudo el cual fue usado directamente en la reacción del siguiente paso sin posterior purificación.

Paso 5: (1R)-1´-{[1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Ácido 1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico se acopló con la sal del ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico de (1R)-3H-espiro-[benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona usando procedimientos análogos a aquellos del Ejemplo 83 para dar (1R)-1´-{[1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona. EM (ESI): $(M+H)^+$=411.1

Ejemplo 97

1´-{[1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 96. Rendimiento: 40% EM (ESI):$(M+H^+)$=412.1

Ejemplo 98

(1R)-1´-{[1-(4-pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1: 1-(4-pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropanocarboxilato de tert-butilo

Una mezcla de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (297.1mg, 1.0mmol), pirrolidina (100mL, 1.2mmol), tert-pentóxido de sodio (154.2mn, 1.40mmol), [1,1´-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometatno (1:1) (24.5mg, 0.030mmol) y 1,1´-bis(difenilfosfino)ferroceno (16.6mg, 0.030mmol) se dealreó al vacio y luego se cargo con nitrógeno. A la mezcla se añadió tolueno (2.0mL). La mezcla resultante se calentó a 100°C toda la noche. Después del enfriamiento, la mezcla se virtió sobre agua-hielo y

la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 10mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, luego se secón con Na_2SO_4, luego se filtró, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash con acetato de etilo/hexano para dar 1-(4-pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropanocarboxilato de tert-butilo.

Paso 2: (1R)-1'-[[1-(4-pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

El material anterior, 1-(4-pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropanocarboxilato de tert-butilo se trató con TFA en cloruro de metileno para remover el grupo tert-butilo, el ácido resultante luego se acopló con diclorhidrato de 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona usando procedimientos análogos a aquellos del Ejemplo 94 para dar (1R)-1'-[[1-(4-pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona. EM (ESI): $(M+H)^+$=404.1

Ejemplo 99

(1R)-1'-[[1-(4-pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos en el Ejemplo 96. Rendimiento: 7% EM (ESI):$(M+H^+)$=403.1

Ejemplo 100

(1R)-1'-[[1-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1: 1-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo

Se calentó una mezcla de 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (69.8mg, 0.309mmol) y pirrolidina (250.0µL, 3.0mmol) en un tubo, a 100°C durante 4 horas. Luego el exceso de pirrolidina en la mezcla se removió a presión reducida. El residuo fue purificado por una columna de cromatografía flash para dar 1-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo.

Paso 2: (1R)-1'-[[1-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

El material anterior, 1-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo, se trato con LiOH en metanol para dar el ácido correspondiente, el cual fue acoplado con diclorhidrato de 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el ejemplo 96

para producir (1R)-1´-{[1-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona. EM (ESI): $(M+H)^+$=405.1

Ejemplo 101

(1R)-1´-{[1-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el ejemplo 96. Rendimiento: 54%. EM (ESI):$(M+H)^+$=404.2

Ejemplo 102

(1R)-1´-({1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonyl)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1: 1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropano carboxilato de tert-butilo

Una mezcla de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (297.2mg, 1.0mmol), 2-oxo-1,3-oxazolidina (1.2mmol), yoduro de cobre (I) (20.0mg, 0.1mmol), (trans)-ciclohexano-1,2-diamina (22.8mg, 0.2mmol) y carbonato de potasio (300.0mg, 2.17mmol) se desaireó al vacío y luego se cargo con nitrógeno. A la mezcla se le añadió tolueno (2.0mL). La mezcla resultante se calentó a 100°C toda la noche. Luego se añadió acetato de etilo (10mL) a la mezcla. La mezcla resultante se filtró a través de celita, y el sólido fue lavado con acetato de etilo adicional. El filtrado fue concentrado. El residuo fue purificado por cromatografía flash con acetato de etilo/hexano para producir 1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropano carboxilato de tert-butil.

Paso 2: (1R)-1´-({1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonyl)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de tert-butilo se convirtió en el compuesto final usando procedimientos análogos a aquellos para el ejemplo 96. EM (ESI): $(M+H)^+$=419.1

Ejemplo 103

(1R)-1´-({1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonyl)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso A: 1- [4-(2-oxopirrolidin1-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de tert-butilo

Una mezcla de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (297.2mg, 1.0mmol), 2-oxopirrolidina (1.2mmol), yoduro de cobre(I) (20.0mg, 0.1mmol),

(trans)-ciclohexano-1,2-diamina (22.8mg, 0.2mmol) y carbonato de potasio (300.0mg, 2.17mmol) se dealreó al vacío y luego se cargó con nitrógeno. A la mezcla se añadió tolueno (2.0mL). La mezcla resultante fue calentada a 100°C toda la noche. Luego se añadió acetato de etilo (10mL) a la mezcla. La mezcla resultante se filtró a través de celita, y el sólido se lavó con acetato de etilo adicional. El filtrado se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía flash con acetato de etilo/hexano para dar 1- [4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de tert-butilo.

Paso B: (1R)-1'-({1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonyl)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

1- [4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de tert-butilo se convirtió en el compuesto final usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el ejemplo 96. EM (ESI): $(M+H)^+$=425.1

Ejemplo 104

1'-({1-[4-(2-feniletoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1

Ácido 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxílico (0.19g, 1.0mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0.24g,1.0mmol) y N,N-dimetilformamida (1.5mL) fueron mezclados con agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla, con agitación se le añadió diclorhidrato de 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0.47g, 1.0mmol), seguido por N,N-diisopropiletilamina (0.55mL,3.2mmol). La mezcla resultante se agitó a t.amb, durante toda la noche. Luego la reacción se detuvo con agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de KH_2PO_4 (x2), agua (x1), una solución saturada de $NaHCO_3$ (x2), agua (x1) y salmuera(x1) sucesivamente; luego se secó con Na_2SO_4, y luego se filtró. El filtrado fue concentrado. El residuo posteriormente se secó a alto vacío, y el producto deseado fue obtenido (0.43g).

Paso 2

Una mezcla de 1'-[[1-(4-hidroxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15mg, pureza: 80%, 0.034mmol), (2-yodoetil)benceno (12mg,0.051mmol), yoduro de tetra-n-butilamonio (1mg,

0.003mmol), y carbonato de cesio (28mg, 0.086mmol) en dimetilsulfóxido (0.3mL) se agitó a t.amb. durante toda la noche. Luego el producto deseado se obtuvo de la mezcla por HPLC preparativa (0.24mg) CL-EM: m/z 455.1 $(M+H)^+$; 477.0 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 105

1´-[(1-{4-[(1-metilciclopropil)metoxi]fenil}ciclopropil)-carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

1´-[[1-(4-hidroxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona (8.2mg,0.023mmol), trietilamina(3.6µL, 0.026mmol), trifenilfosfina (15mg, 0.056mmol), y diisopropil azodicarboxilato (11uL, 0.056mmol) se mezclaron en tetrahidrofurano (0.2mL) a temperatura ambiente por 10 minutos. A la mezcla, con agitación se le añadió (1-metilciclopropil) metanol (4.8mg, 0.056mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto deseado se obtuvo a partir de la mezcla por HPLC preparativa (5.8mg,59%) CL-EM: m/z 419.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 106

1´-[(1-{4-[(2-fluorobencil)oxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos similares a aquellos descritos en el ejemplo 104. CL-EM: m/z 459.2 $(M+H)^+$; 481.3 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 107

1´-({1-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos similares a aquellos descritos en el ejemplo 104. CL-EM: m/z 492.3 $(M+H)^+$; 514.2 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 108

1´-[(1-{4-[(3-fluorobencil)oxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos similares a aquellos descritos en el ejemplo 104. LCMS: m/z 459.1 $(M+H)^+$; 481.1 $(M+Na)^+$.

Ejempl 109

1´-({1-[4-(1,3-benzotiazol-2-ilmetoxi)fenil]cicl propil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos similares a aquellos descritos en el ejemplo 105. CL-EM: m/z 498.2 $(M+H)^+$; 520.1 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 110

1´-{[1-(4-{[3,5-bis(trifluorometil)bencil]oxi}fenil)-ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos similares a aquellos descritos en el ejemplo 104. CL-EM: m/z 577.2 $(M+H)^+$; 599.2 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 111

1´-[(1-{4-[2-(4-fluorofenil)etoxi]fenil}ciclopropil)-carbonil]- 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos similares a aquellos descritos en el ejemplo 104. CL-EM: m/z 473.2 $(M+H)^+$; 495.1 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 112

4-[(4-{1-[(3-oxo-1´H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-1´-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)metil]benzonitrilo

Este compuesto fue preparado usando procedimientos similares a aquellos descritos en el ejemplo 104. CL-EM: m/z 466.2 $(M+H)^+$; 488.2 $(M+Na)^+$.

Ejemplo113

1´-[[1-(4-fenoxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de ácido 1-(4-fenoxifenil)ciclopropanocarboxílico (15mg, 0.059mol), diclorhidrato de 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona (16mg, 0-059mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (27.4mg, 0.062mmol), y N,N-diisopropiletilamina (36µL, 0.21mmol)em N,N-dimetilformamida (1mL) se agito a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto deseado luego fue obtenido a partir de la mezcla por HPLC preparativa (6.2mg, 25%) CL-EM: m/z 427.1 $(M+H)^+$; 449.1 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 114

(1R)-1´-({1-[4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1.

Una mezcla de ácido 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxílico (0.20g, 1.1mmol),– sal (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona del ácido [(1S, 4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico (0.47g,1.1mmol)), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0.55g,1.2mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0.49mL, 2.8mmol) en cloruro de metileno (3mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego la reacción se detuvo con agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa de HCl 1N (x2), agua y salmuera sucesivamente; luego se secó con Na_2SO_4; y luego se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto deseado (0.35g, rendimiento: 89%).

Paso 2

Una mezcla de (1R)-1´-[[1-(4-hidroxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (15mg, 0.043mmol), hidrobromuro de 4-(bromoetil)piridina (13mg,0.052mmol), carbonato de cesio (56mg,0.17mmol), y yoduro de tetra-n-butilamonio (1.6mg, 0.004mmol) en dimetilsulfóxido (0.3mL) se agitó a t.amb. durante toda la noche. Luego el producto deseado se obtuvo a partir de la mezcla por HPLC (10.0mg, rendimiento: 53%). CL-EM: m/z 441.1 $(M+H)^+$; 463.1 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 115

(1R)-1´-({1-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos similares a aquellos descritos en el ejemplo 114. CL-EM: m/z 441.2 $(M+H)^+$; 463.3 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 116

(1R)-1´-[[1-(4-piridin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1.

Una mezcla de ácido 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxílico (1.0g, 4.1mmol), sal (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona del ácido [(1S-4R)-7,7-

dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico (1:1) (1.7g, 4.1mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1.8g, 4.1mmol), y N,N-diisopropiletilamina (1.8mL, 10mmol) en cloruro de metileno (7mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La solución se lavó con una solución saturada de KH_2PO_4 (x2), agua, una solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera sucesivamente; luego se secó con Na_2SO_4 y luego se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto (1.5g).

Paso 2

Una mezcla de (1R)-1'-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (25mg, 0.061mmol), 4-(tributilestanil)piridina (24mg, 0.067mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) 83mg, 0.003mmol), tri-tert-butilfosfina (1.5mg, 0.007mmol), y fluoruro de potasio (12mg, 0.20mmol) en tetrahidrofurano (0.3mL) se irradió con microondas a 90°C durante 15 minutos. Luego el producto deseado fue obtenido a partir de la mezcla por HPLC preparativa (3.2mg, rendimiento:13%). CL-EM: m/z411.1 $(M+H)^+$; 433.0$(M+Na)^+$.

Ejemplo117

(1R)-1'-[[1-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos similares a aquellos descritos en el ejemplo 116. CL-EM: m/z 374.1 $(M+H)^+$; 396.1 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 118

(1R)-1'-[[1-(2-fluoro-4-piridin-2-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1.

Una mezcla de ácido 1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (0.15g, 0.7mmol), sal (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona del ácido [(1S-4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico (1:1) (0.29g, 0.7mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0.34g, 0.77mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.43mL, 2.4mmol) en N,N-dimetilformamida (2.0mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego la mezcla se diluyó con acetato de etilo. La solución resultante se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, agua, solución HCl 1N, agua y

salmuera sucesivamente; luego se secó con Na_2SO_4 y luego se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto deseado (275mg).

Paso 2

Una mezcla de (1R)-1'-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20mg, pureza:80%, 0.04mmol), 2-(tributilestanil)piridina (17mg, 0.046mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (2mg, 0.002mmol), tri-tertbutilfosfina (0.8mg, 0.004mmol), y carbonato de cesio (16mg, 0.05mmol)en 1,4 dioxano (0.5mL) se irradió con microondas a 100°C durante 30 minutos. El producto se obtuvo a partir de la mezcla por HPLC preparativa. CL-EM: m/z429.2 $(M+H)^+$;451.1 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 119

(1R)-1'-[(1-{4-[(E)-2-(4-metilfenil)vinil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de (1R)-1'-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (25mg, 0.061mmol), ácido [(E)-2-(4-metilfenil)vinil] borónico (11mg, 0.067mmol), triterbutilfosfina (1.5mg, 0.007mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (3mg, 0.003mmol), fluoruro de potasio (12mg, 0.2mmol) en tetrahidrofurano (0.4mL) se irradió con microondas a 90°C durante 20 minutos. El producto deseado se obtuvo a partir de la mezcla por HPLC preparativa (13.7mg, rendimiento:50%) LCMS: m/z 450.2 $(M+H)^+$; 472.2 $(M+Na)^+$.

Ejemplo120

(1R)-1'-({1-[4-(2-piridin-2-iletoxi)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

(1R)-1'-[[1-(4-hidroxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15mg, 0.043mmol), diisopropilo azodicarboxilato (20µL, 0.10mmol), y trifenilfosfina (24µL, 0.10mmol) se mezclaron en tetrahidrofurano (0.2mL) a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla, con agitación, se le añadió 2-(2-piridil)etanol (13mg, 0.10mmol). La mezcla resultante fue luego agitada a temperatura ambiente toda la noche. Entonces el producto deseado se obtuvo a partir de la mezcla por HPLC preparativa 86.4mg, rendimiento: 33%). CL-EM:m/z 455.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 121

1'-({1-[4-(2-piridin-2-iletoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos similares a aquellos descritos en el ejemplo 105. CL-EM: m/z

Ejemplo 122

(1R)-1'-[(1-{4-[(E)-2-piridin-4-ilvinil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de **catalizador POPd1 (CombiPhos Catalysts, Inc)** (2mg), (1R)-1'-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15mg, 0.036mmol), 4-vinilpiridina (19mg, 0.18mmol), carbonato de potasio (5.5mg, 0.04mmol) en N,N-dimetilformamida (0.3mL) se irradió con microondas a 135°C durante 30 minutos. Luego el producto deseado fue obtenido a partir de la mezcla por HPLC preparativa seguida de HPLC quiral (13mg, 82%). CL-EM: m/z 437.2 $(M+H)^+$; 459.2 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 123

(1R)-1'-({1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1a:Síntesis de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico

2-(4-bromofenil)acetonitrilo (10.0g, 0.0510mol), 1-bromo-2-cloro-etano (5.5mL, 0.066mol) y cloruro de benciltrietilamonio (200mg, 0.001mol) se añadieron a un recipiente con agitación vigorosa, luego hidróxido de sodio 19.4M en agua (18.4mL) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a 4°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 1N y salmuera sucesivamente; luego se secó con $MgSO_4$; y luego se concentró.

A una mezcla del residuo anterior (6.0g, 0.027mol) y una solución de hidróxido de de sodio 19,4M en agua (5.6mL) se añadió 1,2-etanodiol (60mL, 1mol). La mezcla resultante se puso en reflujo a 120 celsius por 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se virtió en agua y la mezcla resultante se extrajo con éter. La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa de HCl y se extrajo con acetato de etilo. Luego la fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, luego se secó con $MgSO_4$, y luego se concentró para producir el compuesto deseado. EM (ESI):241.00 $(M+H^+)$.

Paso 1b: Síntesis de (1R)-1'-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A una solución de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (1.0g, 0.0041mol) en N,N-dimetilformamida (5mL,0.06mol) se añadió (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona del ácido [(1S-4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico (1:1) (1.75g, 0.00415mol). La solución se enfrió a 0°C, y se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (2.02g, 0.00456mol). Después de agitar alrededor de 3 minutos, se añadió a la mezcla N,N-diisopropiletilamina (2.17mL, 0.0124mol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos, luego a t. amb. toda la noche.

Luego la solución se virtió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$(x3), agua y salmuera sucesivamente; luego se secó con $MgSO_4$ y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash con una columna de silica gel con 50% de AcOEt en hexanos para dar el compuesto deseado. EM (ESI): 414.00 $(M+H)^+$, 412.00$(M-H)^+$.

Paso 1c: (1R)-1'-({1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

A una solución de (1R)-1'-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20mg, 0.00005mol) en tetrahidrofurano (1.0mL,0.012mol) se añadió 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoxazol (11.9mg, 0.0000534mol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.2mg, 0.0000002 mol), tri-tertbutilfosfina (0.12mg,5.8E-7mol) y fluoruro de potasio (9.3mg, 0.00016mol) y la mezcla resultante se calentó a 150 celsius con microondas durante 50 minutos. La mezcla entonces se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con metanol, y el compuesto deseado se obtuvo por HPLC- preparativa de fase reversa. EM (ESI): 429.2 $(M+H^+)$.

Ejemplo 124

(1R)-1'({1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos similares a aquellos descritos en el ejemplo 123. EM (ESI): 414.1 $(M+H^+)$

Ejemplo 125

(1R)-1´({1-[4´-(metilsulfonil)bifenil-4-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos similares a aquellos descritos en el ejemplo 123. EM (ESI): 488.1 ($M+H^+$)

Ejemplo 126

1´-({1-[4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

A una solución de 1´-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona (30mg, 0.00007mol), 3-metil-1H-pirazol (7.15mg, 0.0000871mol) en tolueno (0.5mL, 0.005mol) y N,N-dimetilformamida (0.5mL,0.006mol) se añadieron (1S,2S)-N,N´-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2.1mg, 0.000014mol), yoduro de cobre (I) (1mg, 0.000007mol) y carbonato de potasio (21.1mg. 0.000152mol). La mezcla se calentó a 150 celsius en microondas durante 60 minutos. Luego la mezcla se enfrió a t.amb. y se filtró. El filtrado se diluyó con metanol, y el compuesto deseado se obtuvo por HPLC-preparativa de fase reversa. EM (ESI):415.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 127

1´-[(1-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 126. EM(ESI):469.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 128

1´-{1-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 126. EM(ESI):415.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 129

(1R)-1´-({1-[4-(2H-indazol-2-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

A una solución de 1´-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona (30mg, 0.00007mol), 1H-indazol (10.3mg,

0.0000871mol) en tolueno (1mL, 0.01mol) se añadieron (1S,2S)-N,N´-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2.1mg, 0.000014mol), yoduro de cobre (I) (1mg, 0.000007mol), y fosfato de potasio (32.4mg, 0.000152mol) en un vial sellado. La mezcla se irradio com microondas a 150 celsius durante 60 min. Luego la mezcla se enfrió a Tamb y se filtró. El filtrado se diluyó en metanol, y el compuesto deseado se obtuvo HPLC-preparativa de fase reversa. EM(ESI):451.1 ($M+H^+$). Los enantiómeros se separaron por HPLC quiral.

Ejemplo 130

(1R)-1´-({1-[4-(1H-bencimidazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

A una solución de 1´-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona (30mg, 0.00007mol), 2-metil-1H-imidazol (7.15mg, 0.0000871mol) en N,N-dimetilformamida(1mL,0.01mol) se añadieron (1S,2S)-N,N´-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2.1mg, 0.000014mol), yoduro de cobre (I) (1mg, 0.000007mol), y carbonato de cesio (49.7mg, 0.00152mol). La mezcla se irradió con microondas a 200 celsius durante 60 minutos. Luego la mezcla se enfrió a t. amb. y se filtró. El filtrado se ajustó a pH ácido usando TFA y se agitó por 30 minutos, luego se diluyó con metanol y se purificó por HPLC-preparativa de fase reversa seguida por HPLC quiral para producir el compuesto deseado. EM (ESI):451.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 131

(1R)-1´-({1-[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 130. EM (ESI):415.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 132

(1R)-1´-({1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 129. EM (ESI):401.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 133

(1R)-1´-({1-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1a:Síntesis de ácido 1-[4(1-hidroxiciclopentil)fenil]ciclopropanocarboxílico

Una solución de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (600.0mg, 0.002489mol) en tetrahidrofurano (20mL, 0.2mol) se enfrió a menos de -20 celsius bajo atmósfera de N_2, y dibutilmagnesio 1.0M en heptano (1.3mL) se adicionó lentamente a la solución manteniendo la temperatura menor a -20celsius. Luego se añadió n-butillitio(2.5M en hexano, 1,1mL) lentamente a la mezcla mientras se mantenía la temperatura menor a -20 celsius con agitación. Después que la mezcla se agitó a -20 celsius durante 1 hora, se añadió una solución de ciclopentanona (0.264mL, 0.00299mol) en THF(20.0mL). Luego, después de la agitación a -20 celsius durante 1 hora, la reacción se detuvo con cloruro de amonio y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, luego se secón con Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en una columna de sílica gel con acetato de etilo 30% en hexanos para dar el compuesto deseado. EM (ESI):229.1 ($M-OH^-$), 269.1($M+Na^+$).

Paso 1b: (1R)-1´-({1-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al paso 1b en el ejemplo 123. EM (ESI):400.1($M-OH^-$)

Ejemplo 134

(1R)-1´-{[1-(4-ciclopentilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1a:ácido 1-(4-ciclopentilfenil)ciclopropanocarboxílico

La mezcla de ácido 1-[4(1-hidroxiciclopentil)fenil]ciclopropanocarboxílico 8120mg, 0.00049mol), trietilsilano (389µL, 0.00244mol) y TFA (0.3mL) se agitó a t.amb. toda la noche. La mezcla se concentró para dar el producto deseado. EM (ESI): 231.1 ($M+H^+$).

Paso 1b: (1R)-1´-{[1-(4-ciclopentilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos al paso 1b en el ejemplo 123. EM (ESI):403.1($M+H^+$).

Ejemplo 135

(1R)-1´-({1-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 133. EM (ESI):401.1 ($M-OH^-$).

Ejemplo 136

(1R)-1´-({1-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 133. EM (ESI):404.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 137

(1R)-1´-({1-[4-(1-hidroxiciclobutil)fenil]ciclopropil}carbonil)- 3H-espiro[furo [3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 133. EM (ESI):405.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 138

(1R)-1´-({1-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 134. EM (ESI):419.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 139

(1R)-1´-{[1-(4ciclobutilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 134. EM (ESI):389.0 ($M+H^+$).

Ejemplo 140

(1R)-1´-({1-[4-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 133. EM (ESI):434.0 ($M+H^+$).

Ejemplo 141

(1R)-1'-({1-[4-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 133. EM (ESI): 417($M-OH^-$), 435.0($M+H^+$).

Ejemplo 142

(1R)-1'-({1-[4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 1-fenilciclopropanocarboxilato de metilo

Se añadió yoduro de metilo (2.8mL, 45.0mmol) a una mezcla de ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico (4.9g,30.0mmol) y carbonato de potasio (8.3g, 60.0mmol) en DMF(50mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Luego la mezcla de reacción se diluyó con dietiléter. La mezcla resultante se lavó con agua (x2) y salmuera sucesivamente, luego se secó y se concentró para dar el producto deseado.

Paso 2. 1-[4-(cloroacetil)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo

Se añadió tricloruro de aluminio (7.9g, 60.0mmol) en porciones a una mezcla de 1-fenilciclopropanocarboxilato de metilo (3.5g, 20.0mmol) y cloruro de cloroacetilo(2.0mL, 26.0mmol) en disulfuro de carbono (40.0mL) a 15-25°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego la mezcla se virtió en HCl concentrado (10.0mL) en hielo (100g). La mezcla resultante se extrajo con dietiléter varias veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, luego se secó y se concentró. El producto crudo se purificó con CombiFlash usando hexano/acetato de etilo.

Paso 3. 1-[4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo

Una mezcla de 1-[4-(cloroacetil)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (0.30g, 1.2mmol) y tiourea (0.18g, 2.4mmol) en etanol (5.0mL) y se puso en reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera sucesivamente, luego se secó, y luego se concentró. El residuo se trituró con éter seguido por filtración para dar el producto. CL-EM:275.1 ($M+H^+$).

Paso 4. ácido 1-[4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropanocarboxílico

Se añadió hidróxido de sodio monohidrato (0.24g, 5.8mmol) a una mezcla de 1-[4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (0.2g,0.73mmol) en THF (3.0mL) y agua (1.0mL), y la mezcla resultante se puso en reflujo durante 30 minutos. Luego la mezcla de reacción se concentró y el residuo se ajustó para ser ácido (pH= aprox. 3) con una solución acuosa de HCl 1N. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua para dar el producto deseado. CL-EM:261.0 $(M+H)^+$.

Paso 5.

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (50µL,0.3mmol) se añadió a una mezcla de ácido 1-[4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropanocarboxílico (26.0mg, 0.1mmol), ácido (1S)-(+)-10-canforsulfónico-3H-espiro-[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (42.1mg, 0.01mmol) y BOP (57.0mg, 0.13mmol) en DMF (0.5mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó alrededor de 5 horas (la finalización de la reacción se determinó por HPLC). El producto crudo se purificó por HPLC-preparativa. CL-EM:432.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 143

(1R)-1'-({1-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 142. CL-EM: 431.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 144

(1R)-1'-({1-[4-(2-etil-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 142. CL-EM: 445.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 145

(1R)-1'-({1-[4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 142. CL-EM: 433.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 146

(1R)-1'-({1-[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 142. CL-EM: 432.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 147

(1R)-1'-({1-[4-(1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se añadió nitrito de isoamilo (10.0µL) a una solución de (1R)-1'-({1-[4-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (25.0mg, 0.06mmol) en 1,4-dioxano (1.0mL), y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. Luego el solvente de la mezcla se removió y el producto crudo fue purificado por HPLC preparativa. CL-EM: 417.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 148

4-(1-{[1-(4-clorofenil)-3-(metoximetoxi)ciclobutil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Paso 1 ácido 1-(4-clorofenil)-3-(metoximetoxi)ciclobutanocarboxílico

Una solución de-(4-clorofenil)-3-(metoximetoxi)ciclobutanocarbonitrilo, KOH, y etilenglicol se calentó a 198°C por 6h y luego se enfrió a t.amb. La mezcla de reacción se lavó con éter (2x10mL) y luego la solución acuosa se acidificó (pH3-4) con HCl 4M(aprox.5mL). La mezcla acuosa resultante se extrajo con éter (2x20mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtró y concentró para dar 0.6158g de un aceite café (la reacción se monitoreó por el consumo del material de partida por CCD). La identificación del producto fue confirmada por RMN-^{1}H y CL-EM. CL-EM: 271.1 $(M+H^+)$.

Paso 2.

A una solución de ácido 1-(4-clorofenil)-3-(metoximetoxi)ciclobutanocarboxílico eb cloruro de metileno se le añadió DIEA, y la mezcla se agitó por 10 minutos. Luego se añadió BOP y la mezcla se agitó 20 minutos. Luego se añadió dihidroclorhidarto de 4-pirrolin-3-ilpiridina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La finalización de la reacción fue determinada por CL-EM. La mezcla de reacción se virtió en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, luego se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna flash con $MeOH/CH_2Cl_2$ (1%,3%,5%,7%) para dar el producto

deseado (24.1mg). La identificación del producto se confirmó por CL-EM y RMN-^{1}H. CL-EM: 401.2 $(M+H^+)$.

Ejemplo 149

3-(3-clorofenil)-1-{[1-(4-clorofenil)-3-(metoximetoxi)ciclobutil]carbonil} pirrolidina

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 148. CL-EM: 435.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 150

1'-{[*trans*-1-(4-clorofenil)-3-hidroxiciclobutil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1.ácido trans-1-(4-clorofenil)-3-hidroxiciclobutanocarboxílico

El aldehído correspondiente se disolvió en t-BuOH/THF/2-metilbut-2-eno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Una solución de clorito de sodio y fosfato monobásico de sodio en agua se añadió a la mezcla con agitación. La mezcla resultante se agitó por 2 horas, luego los volátiles fueron removidos de la mezcla. El residuo se acidificó (a pH 2) con una solución acuosa de HCl 1N. La mezcla resultante luego se extrajo con AcOEt (x3). La fase orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, luego se filtró y se concentró para dar el ácido carboxílico deseado.

Paso 2.

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 4. CL-EM: 398.9 $(M+H)^+$.

Ejemplo 151

1'-{[*cis*-1-(4-clorofenil)-3-fluorociclobutil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 150 empezando con el aldehído correspondiente. CL-EM: 400.1$(M+H)^+$.

Ejemplo 152

1'-{[*cis*-1-(4-clorofenil)-3-fluorociclobutil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 150 empezando con el aldehído correspondiente y clorhidrato de 3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidina. CL-EM: 386.1(M+H)$^+$.

Ejemplo 153

1´-{[*cis*-1-(4-clorofenil)-3-fluorociclobutil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 150 empezando con el aldehído correspondiente y clorhidrato de 7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3´-pirrolidin]-7-ona. El compuesto se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: 401.1(M+H)$^+$.

Ejemplo 154

1´-{[*cis*-1-(4-clorofenil)-3-fluorociclobutil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3´-pirrolidin]-7-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 153. CL-EM:401.1(M+H$^+$).

Ejemplo 155

3-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclobutil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1. CL-EM:341.1(M+H$^+$).

Ejemplo 156

(1R)-1´- {[1-(4-clorofenil)ciclobutil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3´-pirrolidin]-7-ona

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (1.20mL,0.00713mol) en tetrahidrofurano(30mL, 0.4mol) a -75°C se le añadió n-butillitio 2.5M en hexano (3.8mL), y la mezcla se agitó por 15 minutos. Luego se añadió una suspensión de ácido 2-piridincarboxílico (0.292g, 0.00238 mol) en THF y la mezcla resultante se agitó a -75°C por 10 minutos y luego a 0°C durante 1 hora. Se añadió una solución de 1-{[1-(4-clorofenil)ciclobutil]carbonil}pirrolidin-3-ona (550mg, 0.0020mol) en THF(2mL) a la mezcla anterior, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos y luego a 0°C 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó (a pH aprox. 1) usando una solución acuosa de HCl 6M y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Luego la mezcla de reacción se neutralizó (a pH aprox.7), se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera,

luego se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El producto crudo fue purificado por Combiflash y luego los enantiómeros se separaron usando una columna quiral. CL-EM:383.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 157

(1R)-1´-({1-[4-1H-indazol-1-il)fenil]ciclobutil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 1´-[[1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 90. CL-EM: 429.1 y 427.1 ($M+H^+$).

Paso 2.

A una solución de 1´-[[1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona (30mg, 0.00007mol), y 1H-benzimidazol (0.010g, 0.000087mol) en tolueno (0.5mL, 0.005mol) y N,N-dimetilformamida (0.5mL, 0.006mol), se añadieron (1S,2S)-N,N´-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2.1mg, 0.000014mol), yoduro de cobre (I) (1mg, 0.000007mol) y carbonato de potasio (21.1mg. 0.000152mol), y la mezcla se agitó a 120°C toda la noche. La mezcla de reacción luego se filtró y el filtrado se diluyó con metanol. El producto se purificó usando HPLC-preparativa seguida por HPLC quiral. Cl-em:465.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 158

(1R)-1´-[(1-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ciclobutil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 157, con la excepción de que la reacción se calentó a 200°C for 1h en el microondas. CL-EM: 483.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 159

(1R)-1´-({1-[4-(1-benzimidazol-1-yl)fenil]ciclobutil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 157. CL-EM:465.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 160

(1R)-1´-({1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclobutil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. (1R)-1'-[[1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 116. CL-EM:426.1 y 428.1 ($M+H^+$).

Paso 2.

A una solución de (1R)-1'-[[1-(4-bromofenil)ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20,7mg, 0.000045mol) y oxazolidin-2-ona (12.7mg, 0.000146mol) en tolueno recién destilado (0.34mL,0.0032mol), se añadieron tris(dibencilideno acetona)dipaladio(0) (4.4mg, 0.0000048mol), tri-tert-butilfosfina (2.0mg, 0.0000097mol) y carbonato de cesio (15.8mg, 0.0000485mol), y la mezcla se calentó a 50°C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre celita y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: (M+H) 433.2

Ejemplo 161

(1R)-1'-[(1-piridin-4-ilciclobutil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se añadió hidróxido de litio monohidrato (0.013g, 0.00031mol) a una solución de 1-piridin-4-ilciclobutanocarboxilato de etilo (32mg, 0.00016mol) en tetrahidrofurano (1.6mL, 0.020mol) y agua (0.3mL, 0.02mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La mezcla se acidificó (a pH=5) con HCl 4M (75µL) y se concentró para dar el ácido carboxílico. Luego (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona del ácido [(1S-4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico (1:1) (0.033g, 0.000078mol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (0.041g, 0.000078mol) se añadieron al producto crudo del ácido carboxílico, seguido por 4-metilmorfolina (6.0µL, 0.00055mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El producto crudo se purificó por CL-EM preparativa. CL-EM:349.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 162

(1R)-1'-[[1-(4-piridin-4-ilfenil)ciclobutil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó por un procedimiento de acoplamiento similar al descrito en el ejemplo 122 usando ácido 4-piridinilborónico y el bromuro de arilo correspondiente. CL-EM:m/z 425.2 $(M+H)^+$; 447.2 $(M+Na)^+$

Ejemplo 163

N,N-dimetil-4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxamida

Paso 1. 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral,0.60g,15mmol) a una solución de etil(6-cloropiridin-3-il)acetato (1.0g, 0.0050mol) en N,N-dimetilformamida (10mL, 0,1mol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, 1-bromo-2-cloro-etano (0.84mL, 0.010mol) se añadió a la mezcla a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 4 horas y luego a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se virtió en una mezcla de hielo-agua (50mL) y AcOEt (50mL) y la mezcla resultante se acidificó (a pH 2) por adición lenta de HCl 6N. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía con combiflash (acetato de etilo en hexanos: 80%, en silica gel) para dar el producto deseado . CL-EM:226.0 y 228.0 ($M+H^+$).

Paso 2. 4-{5-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]piridin-2-il}piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Una mezcla de 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (225.7mg, 0.001000mol) y tert-butilpiperazina-1-carboxilato (3.0eq.) se calentó a 130°C durante 6h. Después del enfriamiento, la mezcla se purificó por cromatografía flash en una columna de silica gel para dar el producto deseado. CL-EM: 376.5 ($M+H^+$).

Paso 3. 4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 4-[5-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]piridin-2-il} –piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (113mg, 0.000300mol) en THF (1.00mL) y agua (1.00mL) y metanol (1.00mL) se le añadió hidróxido de litio en agua (2.00M, 0.500mL). La mezcla se irradió con microondas durante 30 minutos, y luego se neutralizó con HCl 2M (0.50mL). La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en DMF (3.0mL). A la solución se adicionaron (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona del ácido [(1S)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico (1:1) (164mg, 0.000390mol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (146mg,

0.000330mol) y 4-metilmorfolina (160µL,0.0014mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego la mezcla de reacción se ajustó a pH ácido (a pH=2) con TFA y se diluyó con DMF (2.0mL). La solución se purificó por HPLC-preparativa para dar el producto deseado. CL-EM: 519.6($M+H^+$).

Paso 4. N,N-dimetil-4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxamida

A una solución de 4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (10.4mg, 0.0000200mol) se le añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4.0M, 20.0µL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente de la mezcla se evaporó, y al residuo resultante se le añadieron acetonitrilo (1.00mL, 0.0191mol), N,N-diisopropiletilamina (20.0mL,0.000115mol), y cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (4.8µL, 0.000052mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se acidificó (pH=2.0) con TFA, y luego se diluyó con metanol (0.8mL). La solución resultante se purificó por HPLC-preparativa para dar el producto deseado CL-EM: 490.6 ($M+H^+$).

Ejemplo 164

(1R)-1'-[(1-{6-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163, con la excepción de que el cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo se sustituyó por cloruro de metansulfonilo en el paso 4. CL-EM: 497.6 ($M+H^+$).

Ejemplo 165

(1R)-1'-[(1-{6-[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163 (pasos 1-3). CL-EM: 513.6 ($M+H^+$).

Ejemplo 166

(1R)-1'-({1-[6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163 (pasos 1-3). CL-EM: 440.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 167

(1R)-1´-[(1-{6-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163 (pasos 1-3). CL-EM: 420.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 168

N-{(3R)-1-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1´H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-1´-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}acetamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163 (pasos 1-3). CL-EM: 461.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 169

(1R)-1´-({1-[6-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163 (pasos 1-3). CL-EM: 452.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 170

(1R)-1´-({1-[6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163 (pasos 1-3). CL-EM: 466.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 171

(1R)-1´-{[1-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163 (pasos 1-3). CL-EM: 420.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 172

(1R)-1´-({1-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163 (pasos 1-3). CL-EM: 434.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 173

N-{4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1´H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-1´-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]fenil}acetamida

Paso 1. (1R)-1´-{[1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Se añadió 4-metilmorfolina (790µL, 0.0072mol) a una mezcla de ácido 1,-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (1.8mmol, 0.0018mol), (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona del ácido [(1S-4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico (1:1) (760mg, 0.0018mol) (preparado por los métodos descritos en el ejemplo 96, pasos 1 -2), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (984mg, 0.00189mol), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (836mg, 0.00189mol) en N,N-dimetilformamida (10mL, 0.1mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El producto crudo se purificó por CL-EM preparativa. CL-EM:369.1($M+H^+$).

Paso 2.

Se añadió carbonato de sodio (12.7mg, 0.000120mol) en agua a una mezcla de (1R)-1´-{[1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (22.1mg, 0.0000600mol), ácido [4-(acetilamino)fenil]borónico 810.7mg, 0.0000600mol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)(2.14mg,1.86 x 10^{-6}mol) en tolueno (200.00µL, 0.0018776mol) y etanol (100.00µL, 0.0017127mol). La mezcla resultante se irradió con microondas a 120°C por 15 minutos. Se adicionó acetato de etilo (5mL) y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, luego se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por Combiflash con acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado. CL-EM: 468.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 174

(1R)-1´-({1-[6-(2-fluorofenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 173. CL-EM: 429.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 175

(1R)-1´-({1-[6-(1-benzotien-3-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 173. CL-EM: 467.6 ($M+H^+$).

Ejemplo 176

(1R)-1´-{[1-(2,3´-bipiridin-5-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 173. CL-EM: 412.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 177

(1R)-1´-({1-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)piridina-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 96. CL-EM: 464.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 178

(1R)-1´-[(1-{6-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridina-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 96. CL-EM: 495.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 179

(1R)-1´-({1-[6-(3-tienil)piridina-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 96. CL-EM: 417.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 180

(1R)-1´-[(1-{6-[3-(trifluorometil)fenil]piridina-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 96. CL-EM: 479.5$M+H^+$).

Ejemplo 181

(1R)-1´-({1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridina-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 96. CL-EM: 415.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 182

(1R)-1´-[[1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 96 (omitiendo paso 3). CL-EM: 369.5 ($M+H^+$)..

Ejemplo 183

(1R)-1´-({1-[6-(benciloxi)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

El procedimiento que se planteó para la síntesis del ejemplo 96 se siguió con la excepción de que el paso 3 fue omitido y reemplazado por el siguiente procedimiento:

Paso 3 sustituto. Ácido 1-[6-(benciloxi)piridin-3-il]ciclopropanocarboxílico

Una mezcla de etil 1-[6-(benciloxi)piridin-3-il]ciclopropanocarboxílico (45.1mg, 0.000200mol), bencil alcohol (0.50mL, 0.0048mol) e hidruro de sodio (9.50mg, 0.000238mol) se irradió con microondas a 150°C por 15 minutos. Después de enfriar, se añadió hidruro de sodio adicional (9.5mg) a la mezcla. Entonces se irradió la mezcla con microondas a 150°C durante 15 minutos. Se añadió acetato de etilo (5mL) y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, filtrado, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con Combiflash con acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado.

Siguiendo con el acoplamiento de BOP el producto deseado, (1R)-1´-({1-[6-(benciloxi)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona, se purificó por HPLC preparativa. CL-EM:441.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 184

(1R)-1´-[(1-quinolin-3ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 173 (paso 1). CL-EM: 385.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 185

(1R)-1´-({1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 96. CL-EM: 416.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 186

(1R)-1´-({1-[6-(benciloxi)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 183. CL-EM: 442.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 187

(1R)-1´-{[1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 182. CL-EM: 170.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 188

(1R)-1´-({1-[6-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 170. CL-EM: 467.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 189

(1R)-1´-({1-[6-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163. CL-EM: 453.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 190

(1R)-1´-({1-[6-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163 (pasos 1-3). CL-EM: 441.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 191

(1R)-isobutil 4-(5-{1-[3-oxo-1´H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-1´- il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazin-1-il]carboxilato

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163. CL-EM: 520.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 192

(1R)-2-[4-(5-{1-[3-oxo-1´H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-1´-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazin-1-il]benzonitrilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163 (pasos 1-3). CL-EM: 521.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 193

(1R)-1´-[(1-{6-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163 (pasos 1-3). CL-EM: 514.5 ($M+H^+$).

Ejemplo 194

(1R)-1´-[(1-{6-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 96. CL-EM: 480.4 ($M+H^+$).

Ejemplo 195

(1R)-1´-[(1-{6-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 96. CL-EM: 496.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 196

(1R)-4-(5-{1-[3-oxo-1´H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-1´-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)benzonitrilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 173. CL-EM: 437.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 197

(1R)-1´-({1-[6-(3-cloro-4-flurofenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 173. CL-EM: 464.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 198

(1R)-1´-[(1-{6-[4-(metoximetil)fenil]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 173. CL-EM: 456.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 199

(1R)-N-[3-(5-{1-[(3-oxo-1´H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-1´-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)fenil]acetamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 173. CL-EM: 469.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 200

(1R)-4-(5-{1-[3-oxo-1´H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-1´-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)benzamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 173. CL-EM: 455.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 201

(1R)-1´-[(1-{6-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 173. CL-EM: 490.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 202

(1R)-1´-({1-[6-(1-metil-1H-indol-5-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 96. CL-EM: 465.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 203

(1R)-1´-({1-[6-(1-benzotien-5-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 96. CL-EM: 468.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 204

(1R)-1´-{[1-(6-quinolin-3-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 96. CL-EM: 463.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 205

(1R)-1´-({1-[6-(1-benzotien-5-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 96. CL-EM: 418.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 206

(1R)-1´-({1-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 129. CL-EM: 466.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 207

(1R)-1´-({1-[4-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1.

1´-({1-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 129. CL-EM: 467.2 ($M+H^+$).

Paso 2.

A una solución de (1R)-1´-({1-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

(50mg, 0.0001mol) en dimetilsulfóxido (1mL, 0.01mol) se le añadió carbonato de potasio (16.3mg, 0.000118mol) y yoduro de metilo(6.67µL, 0.000107mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: 480.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 208

(1R)-4-(1-[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil} benzonitrilo

Paso 1. 1-(4-clanofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

Una mezcla desgasificada de 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (4.748g,0.02254mol), cianuro de zinc (2.701g, 0.02254mol), bis(tri-t-butilfosfina)paladio (705mg, 0.00135mol) y polvo de zinc (265mg, 0.00406mol) en N-metilpirrolidinona anhidra (50.0mL, 0.518mol) se calentó a 150°C durante 18 horas. La finalización de la reacción está determinada por CL-EM y CCD. La mezcla de reacción se enfrió a t.amb, se diluyó con AcOEt, se filtró con celita y el sólido se lavó con AcOEt. El filtrado se lavó con NH_4OH 2N(100mL) y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por Combiflash con 2-15% AcOEt/hexanos para dar el producto como un aceite incoloro (3.434g, 76% rendimiento). CL-EM: ($M+H^+$)=202.1

Paso 2.

El compuesto anterior estuvo sujeto a la hidrólisis análoga y la reacción de acoplamiento de la amida descrita en el paso 3 del ejemplo 163. CL-EM: 360.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 209

(1R)-4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}bencenocarbotiamida

A un vial de microondas se le añadieron 4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'- il)carbonil]ciclopropil}benzonitrilo (0.6085g, 0.001693mol), sulfuro de sodio en agua (7.34M, 0.461mL), y metanol (10.00mL, 0.2469mol).La solución resultante se irradió con microondas a 100°C durante 30 minutos. La reacción se detuvo con 40mL de agua, y un sólido amarillo precipitó de la mezcla de reacción. El sólido amarillo precipitado se recogió por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (x3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secón con sulfato de magnesio,

se filtró y se concentró. No había producto presente en la capa orgánica o en la capa acuosa. El sólido amarillo precipitado se identificó como el producto deseado por RMN-^{1}H. No se requirió purificación. CL-EM: 394.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 210

(1R)-1'-[(1-{4-[1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. Síntesis de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico

Se añadió hidróxido de sodio (solución acuosa 50%, 60.0g, 1.03mol) a una mezcla de 4-bromobencenacetonitrilo (19.6g, 0.100mol), cloruro de benciltrietilamonio (1.8g, 0.0079mol), y 1-bromo-2-cloroetano (30.0g, 0.209mol) a 50°C por 5 horas. 1,2-etanodiol (200.0mL, 3.588mol) se añadió a la mezcla y la mezcla resultante se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla se virtió en agua-hielo (30mL) y se extrajo con etiléter (2x 10mL). La fase acuosa se acidificó (a pH=2) con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (4x 15mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron,y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó en la reacción del siguiente paso sin posterior purificación.

Paso 2. ácido 1-{4-[1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]fenil}ciclopropanocarboxílico

Una solución de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (1000.0mg, 0.0041480mol) en tetrahidrofurano (30.0mL, 0.4mol) se enfrió a menos de -20°C bajo una atmósfera de N_2 y se añadió dibutilmagnesio en heptano (1.0M, 2.2mL) lentamente a la solución mientras que la temperatura se mantuvo a menos de -20°C. Luegose añadió lentamente n-butillitio 2.5M en hexano (1.8mL) a la mezcla a -20°C con agitación efectiva. Después de agitar a -20°C durante 1h, se añadió a la mezcla a -20°C una solución de 4-oxo-piperidincarboxilato de tert-butilo (0.909g, 0.00456mol) en THF (20.0mL). Después de agitar a -20°C durante 1h, la reacción se detuvo con cloruro de amonio. El producto se extrajo con AcOEt y el extracto combinado se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y luego se purificó por Combiflash, eluyendo con metanol 5% en cloruro de metileno.

Paso 3. 4-hidroxi-4-(4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'- il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de ácido 1-{4-[1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]fenil}ciclopropanocarboxílico (230mg, 0.00064mol) en cloruro de metileno (2mL, 0.03mol) se añadió diclorhidrato de (1R)- 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3′-pirrolidin]-3-ona (184mg, 0.000700mol). La solución se enfrió a 0°C antes de la adición de BOP. La solución se agitó por 3 minutos y entonces se añadió DIEA. La agitación continuó a 0°C durante 20 minutos y luego se permitió que la mezcla de reacción aumentara la temperatura hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante toda la noche. El producto crudo se purificó por Combiflash eluyendo con metanol 10% en cloruro de metileno. CL-EM: 534.4 ($M+H^+$).

Paso 4. 1′-({1-[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3′-pirrolidin]-3-ona

A una solución de 4-hidroxi-4-(4-{1-[(3-oxo-1′H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3′-pirrolidin]-1′- il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (140mg, 0.00026mol) em metanol (1mL,0.02mol) se le añadió cloruro de hidrógeno em 1,4-dioxano (4M, 0.9mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se concentró, se añadió TFA (2mL) y la solución se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se removió para dar el producto deseado. CL-EM: 416.2 ($M+H^+$).

Paso 5.

A una solución de (1R)-1′′-({1-[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3′-pirrolidin]-3-ona (22mg, 0.000053mol) en acetonitrilo (0.5mL, 0.01mol) se le añadieron trietilamina (16.8µL, 0.000120mol) y cloruro de sulfonilmetano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: 494.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 211

(1R)-1′-[(1-{4-[(E)-2-piridin-4-iletenil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3′-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 122. CL-EM: m/z 438.2 ($M+H^+$); 460.1 ($M+Na^+$).

Ejemplo 212

(1R)-1'-[(1-{4-[ciclopentil(fluoro)metil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 1-{4-[ciclopentil(hidroxi)metil]fenil}ciclopropanocarbonitrilo

A una solución de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarbonitrilo (2.01g, 0.00905mol) en tetrahidrofurano (30.0mL, 0.4mol), se le añadió n-butillitio 2-5M en hexano (4.0mL) a -78°C y la mezcla se agitó a -30°C durante 30 minutos. Una solución de ciclopentanocarbaldehído (0.972g, 0.00990mol) en THF (2mL) se añadió a la mezcla anterior y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante dos horas. Luego la reacción se detuvo con una pequeña cantidad de solución saturada de NH_4Cl seguida por extracción con acetato de etilo, se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía flash, eluyendo con AcOEt 30% en hexanos.

Paso 2. 1-{4-[ciclopentil(fluoro)metil]fenil}ciclopropanocarbonitrilo

1-{4-[ciclopentil(hidroxi)metil]fenil}ciclopropanocarbonitrilo (600.0mg, 0.002486mol) se disolvió en cloruro de metileno (10mL, 0.2mol), se enfrió a -78°C y a la solución se le añadió trifluoruro de sulfuro de dimetilamino (0.328mL, 0.00249mol) (DAST). La mezcla de reacción resultante se calentó a t.amb. y así se agitó durante 18h. La mezcla de reacción se virtió en agua-hielo que contenía $NaHCO_3$ y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto.

Paso 3. ácido 1-{4-[ciclopentil(fluoro)metil]fenil}ciclopropanocarboxílico

A una mezcla de 1-{4-[ciclopentil(fluoro)metil]fenil}ciclopropanocarbonitrilo (600.0mg, 0.002466mol) y hidróxido de sodio19.4M en agua (0.51mL) se le añadió 1,2-etanodiol (5mL, 0.09mol), y la mezcla se reflujó a 100°C durante toda la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se virtió en agua y se extrajo con éter. Luego la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el producto deseado.

Paso 4.

El acoplamiento de BOP se realizó en condiciones análogas a las planteadas en el ejemplo 95, paso B. CL-EM: 435.2 ($M+H^+$).

Ejempl 213

(1R)-1´-({1-[4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. ácido 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxílico

Una solución de ácido 1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (0.70g, 0.0036mol) con L-Selectride 1M en tetrahidrofurano (18mL) se irradió con microondas a 120°C durante 2 horas. La finalización de la reacción se logró después de que CL-EM indicó que se consumió el material de partida. Luego la mezcla de reacción se acidificó (pH=2) con una solución de HCl concentrada. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con agua y se agitó a temperatura ambiente para precipitar el producto como un sólido blanco, el cual se filtró y secó al vacío para dar 3.73g del producto deseado. La estructura se confirmó con RMN-^{1}H.

Paso 2. 1´-[[1-(4-hidroxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Una solución de ácido 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxílico (0.250g, 0.00140mol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0.652g, 0.00147mol) en N,N-dimetilformamida (2.0mL, 0.026mol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego la solución se enfrió a 0° C y (1R)- 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona (0.53g, 0.0014mol) se añadió a la solución seguido por N,N-diisopropiletilamina (610µL, 0.0035mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de esto, se obtuvieron 0.95g del producto crudo, el cual se utilizó sin posterior purificación.

Paso 3.

Una mezcla de (1R)-1´-[[1-4-(hidroxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona (10mg, 0.00003mol), tetrahidro-4H-piran-4-ol (65µL, 0.000068mol), diisopropilazodicarboxilato (13µL, 0.00068mol), y trifenilfosfina (18mg,0.000068mol) em tetrahidrofurano (200µL, 0.002mol) se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se purificó con HPLC preparativa para dar 2.3mg del producto. CL-EM:m/z 435.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 214

tert-butil (4-{1-[((1R)-3-oxo-1´H, 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó por procedimientos análogos a aquellos descritos en el ejemplo 213, con la excepción que el paso 3 en el ejemplo 213 fue reemplazado por el siguiente procedimiento: Una mezcla de 1´-[[1-4-(hidroxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona (30mg, 0.00004mol), ácido acético, bromo-, 1,1-dimetil éster (9.5µL, 0.00064mol), y carbonato de cesio (42mg, 0.00013mol) en dimetilsulfóxido (500µL, 0.007mol) se irradió con microondas a 120°C durante 10 minutos. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. CL-EM:m/z 465.1 $(M+H)^+$; 487.1 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 215

(4-{1-[((1R)-3-oxo-1´H, 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-1´-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)acetonitrilo

El compuesto fue preparado usando procedimientos análogos a aquellos del ejemplo 213, con la excepción de que el paso 3 se reemplazó con el siguiente procedimiento: una mezcla de 1´-[[1-4-(hidroxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona (15mg, 0.000043mol), bromoacetonitrilo (4.3µL, 0.000064mol), carbonato de cesio (28mg, 0.000086mol), y yoduro de tetra-n-butilamonio(1mg, 0.000003mol) en dimetilsulfóxido (300µL, 0.004mol) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. CL-EM:m/z 390.1 $(M+H)^+$; 412.1 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 216

(1R)-1´-[(1-{4-[(5-metilisoxazol-3-il)metoxi]fenil}ciclopropil)carbonil-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 215. CL-EM: m/z 446.2 $(M+H^+)$; 468.2 $(M+Na^+)$.

Ejemplo 217

(1R)-1´-({1-[4-(ciclopentilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 213. CL-EM: m/z 433.1 $(M+H^+)$; 455.1 $(M+Na^+)$.

Ejemplo 218

(1R)-1´-({1-[4-(quinolin-3-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 213. CL-EM: 492.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 219

(1R)-1´-({1-[4-(quinolin-4-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 213. CL-EM: 492.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 220

(1R)-1´-({1-[4-(quinolin-6-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 213. CL-EM: 492.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 221

(1R)-1´-({1-[4-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 215. CL-EM: 464.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 222

6-(trofluorometil)-1´-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 3-oxo-6-(trifluorometil)-1´H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-1´- il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0.608mL, 0.00360mol) en tetrahidrofurano (15.0mL, 0.185mol) a -75°C se le añadió n-butillitio en hexano (2.5M, 2.50mL). Después de 15 minutos, se le añadió a la mezcla una suspensión de ácido 6-(trofluorometil)nicotínico (477.8mg, 0.002500mol) en THF (3mL). La mezcla se agitó a -55°C/-40°C durante dos horas. Luego se añadió 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (370.4mg, 0.0020000mol) en THF(2.0mL) a la mezcla anterior y la temperatura de la reacción se mantuvo a -40°C. La mezcla se agitó a -40°C por 30 minutos, y luego lentamente se

calentó hasta 0ºC. A la mezcla se le añadió ácido acético (2.00mL,0.0352mol) a 0ºC y la solución se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente con $NaHCO_3$ y la mezcla resultante se extrajo con AcOEt (4x30mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30mL), se escó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo fue purificado por Combiflash con acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado. CL-EM: 359.1 ($M+H^+$).

Paso 2. diidroclorhidrato de 6-(trifluorometil)- 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

3-oxo-6-(trifluorometil)-1´H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-1´-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.49g,0.0014mol) se trató con cloruro de hidrógeno em 1,4-dioxano (4.0M, 2.0mL) a temperatura ambiente durante 1h. El solvente se evaporó y el residuo se lavó com éter y se secó para dar el producto deseado. CL-EM: 332.1 ($M+H^+$).

Paso 3. 6-(trofluorometil)-1´-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso C del ejemplo 94. CL-EM: 471.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 223

1´-({1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 222. CL-EM: 487.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 224

1´-{[1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 222. CL-EM: 439.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 225

1´-{[1-(1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil}-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 222. CL-EM: 460.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 226

1´-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 222. CL-EM: 437.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 227

4-fluoro-1´-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 4-fluoro-3-oxo-1´H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-1´-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0.984mL, 0.00583mol) en tetrahidrofurano (15.0mL,0.185mol) a -75°C, se le añadió n-butillitio 2.50M en hexano (4.00mL). Después de 15 minutos, se añadió a la mezcla un a suspensión de ácido2-fluoronicotínico (0.548g, 0.00389mol) en THF(5mL). La agitación continuó a -55°C durante 1h. Se le añadió 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.60g, 0.0032mol) en THF (2.0mL) a la mezcla anterior, y la temperatura de reacción se mantuvo entre -50°C y -40°C. La mezcla se agitó a -40°C durante 30 minutos, y luego lentamente se permitió calentar a 0°C. A la mezcla se le añadió ácido acético(4.0mL, 0.070mol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y luego lentamente se neutralizó con $NaHCO_3$. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (4x 30mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (30mL), se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó por Combiflash con acetato de etilo/hexano para dar el compuesto deseado. CL-EM: 309.1 ($M+H^+$).

Paso 2. ácido 1-quinolin-4-ciclopropanocarboxílico

Una solución de NaOH en agua (2mL, 50%), se añadió a una mezcla de quinolin-4-ilacetonitrilo (0.5g, 0.002mol), 1-bromo-2-cloroetano (1.0mL,0.012mol) y cloruro de benciltrietilamonio (0.1g, 0.0004mol) a 50°C. Después la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas, y se añadió 1,2-etanodiol (5mL, 0.09mol). Luego la mezcla de reacción se agitó a 100°C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con éter (3x).

La capa orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto deseado. CL-EM: 214.1($M+H^+$).

Paso 3.

Se añadió HCl en dioxano (4.0M, 1 mL) a 4-fluoro-3-oxo-1'H,3H-eespiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil] ciclopropil}fenil)piperidina-1'-carboxilato de tert-butilo (28.5mg,0.0000837mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de remover los volátiles para dar la amina libre, la cual fue usada posteriormente en la reacción de acoplamiento. Se añadió 4-metilmorfolina (50µL, 0.0004mol) a la mezcla de ácido 1-quinolin-4-ciclopropanocarboxílico (17.8mg, 0.0000837mol), diclorhidrato de 4-fluoro-3H-eespiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (23.5mg, 0.0000837mol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (45.7mg, 0.0000879mol) en N,N-dimetilformamida (0.5mL, 0.006mol). la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. CL-EM:402.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 228

1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fluoro-3H-eespiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 227 CL-EM: 387.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 229

7-fluoro-1'-[(1-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-eespiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. ácido 1-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}ciclopropanocarboxílico

Una mezcla de {4-[(trifluorometil)tio]fenil}acetonitrilo (1.15g, 0.00529mol), 1-bromo-2-cloroetano (880µL, 0.010mol), cloruro de benciltrietilamonio (70mg, 0.0003mol) y 1.5mL de una solución de NaOH-agua 50% (p/p) se mantuvo a 50°C con agitación durante 3 horas. Los datos de CL-EM sustentaron que la reacción se completó. A la solución anterior se le añadió 1,2-etanodiol (10mL, 0.2mol). La mezcla se calentó a 100°C toda la noche. Después del procedimiento, se obtuvieron 1.2g de producto sólido. CL-EM:387.1 ($M+H^+$).

Paso 2. 4-fluoro-3-oxo-1'H,3H-eespiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 2,2,6,6- tetrametilpiridina (0.984mL, 0.00583mol) en tetrahidrofurano (15.0mL, 0.185mol) a -75°C se le añadió n-butillitio en hexano (2.50M, 4.00mL). Después de 15 minutos, se añadió una suspensión de ácido 2-fluoronicotínico a la muestra (0.548g, 0.00389mol) en THF (5mL). La mezcla se mantuvo a -55°C con agitación por 1 hora. Se añadió tert-butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (0.60g, 0.0032mol) en THF (2.0mL) a la mezcla anterior mientras la temperatura de la reacción se mantuvo entre -50°C y -40°C. La mezcla se agitó a -40°C durante 30 min y luego lentamente se permitió que llegara a 0°C. Se añadió ácido acético a la mezcla (4.0mL, 0.070mol) a 0°C y se permitió que la reacción alcanzara lentamente la temperatura ambiente con agitación toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente con $NaHCO_3$ y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4x30mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30mL),se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó por Combiflash con acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado (0.41g). CL-EM:309.1 ($M+H^+$).

Paso 3. 7-fluoro-1'-[(1-[4-[(trifluorometil)tio]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-eespiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 3 del ejemplo 227. CL-EM: 453.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 230

1'-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-7-fluoro-3H-eespiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 229. CL-EM: 432.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 231

(1R)-1'-[[1-(1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil}-3H-eespiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó siguiento un procedimiento análogo al descrito en el paso B del ejemplo 95. El pre-requisito ácido 1-(1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxílico se preparó siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el paso 2 del ejemplo 227. CL-EM:392.1($M+H^+$).

Ejemplo 232

1´-[[1-(1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil}-6-cl ro-3H-eespiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 6-cloro-3-oxo-1´H,3H-eespiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-1´-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiridina (508mg, 0.00360mol) en tetrahidrofurano (15.0mL, 0.185mol) a -75°C se le añadió n-butillitio en hexano 2.50M (2.50mL). Después de 15 minutos, se añadió una suspensión de ácido 2-fluoronicotínico a la muestra (0.548g, 0.00389mol) en THF (5mL). La mezcla se mantuvo a -55°C con agitación por 1 hora. Se añadió 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.60g, 0.0032mol) en THF (2.0mL) a la mezcla anterior mientras la temperatura de la reacción se mantuvo entre -50°C y -40°C. La mezcla se agitó a -40°C durante 30 min y luego lentamente se permitió que llegara a 0°C. Se añadió ácido acético a la mezcla (4.0mL, 0.070mol) a 0°C y se permitió que la reacción alcanzara lentamente la temperatura ambiente con agitación toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente con $NaHCO_3$ y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4x30mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30mL),se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó por Combiflash con acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado (0.41g). CL-EM:309.1 ($M+H^+$).

Paso 2. 1´-[[1-(1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil}-6-cloro-3H-eespiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 3 del ejemplo 227. CL-EM: 426.6 ($M+H^+$).

Ejemplo 233

6-cloro-1´-({1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-eespiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 232. CL-EM: 453.6 ($M+H^+$).

Ejemplo 234

6-cloro-1´-[[1-(2-fiurofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-eespiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 232. CL-EM: 387.6 ($M+H^+$).

Ejemplo 235

(1R)-1'-({1-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 231. CL-EM: 452.8 ($M+H^+$).

Ejemplo 236

4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzonitrilo

Una mezcla desgasificada de (1R)-1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona 836.0mg, 0.0000979) (ejemplo 83), cianuro de zinc (23.4mg, 0.000196mol), bis(tri-t-butilfosfina)paladio (31mg, 0.000059mol) y polvo de zinc (11.5mg, 0.000176mol) en N-metilpirrolidinona (1.00mL,0.0104mol) se calentó a 150°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt, se filtró con celita y el sólido se lavó con AcOEt. El filtrado se lavó con NH_4OH 2N (20mL) y salmuera sucesivamente, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por Combiflash con AcOEt/hexanos 10-20% para dar el producto. CL-EM: 359.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 237

(1R)-1'-{[1-(3(hidroximetil)fenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 116. CL-EM: 440.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 238

(1R)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 50% (60.4mL, 1.58mol) a una mezcla de 4-bromobencenoacetonitrilo (30g, 0.2mol), cloruro de benciltrietilamonio (2.8g, 0.012mol), y 1-bromo-2cloroetano (26.5mL, 0.320mol) a 50°C durante 5 horas. 1,2-etanodiol(306.0mL, 5.491mol) se añadió a la mezcla y la mezcla resultante se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla se virtió en hielo-agua (60mL) y se extrajo con etiléter (2x150mL). La fase acuosa se acidificó (pH=2) con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 x50mL). La

fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo era el producto deseado (36.6g) el cual fue directamente usado en el próximo paso sin purificación posterior. RMN-^{1}H confirmó la estructura del producto.

Paso 2.

A una solución agitada de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (1.616g, 0.006704mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (12.0mL, 0.155mol) a temperatura ambiente se le añadió (1R)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona del ácido [(1S, 4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico (1:1) (2.569g, 0.006095mol, ejemplo 96, pasos 1-2), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (3.057g, 0.006704mol), seguido por N, N-diisopropiletilamina (4.27mL, 0.0244mol). La solución clara resultante se agitó a temperatura ambiente por 17 horas. CL-EM mostró que la reacción había sido completa. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ saturado acuoso (50mL), y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (2x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por Combiflash con AcOEt/hexanos 30-70% para dar el producto como un sólido incoloro (2.258g, 90% rendimiento). CL-EM: ($M+H^+$)= 412.1

Ejemplo 239

(1R)-1'-({1-[4-(pirrolidin-1-carbonil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de (1R)-1'-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (68.0mg, 0.000168mol, ejemplo 238), pirrolidina (42µL, 0.00049mol), hexacarbonilo de molibdeno (44mg, 0.00016mol), trans-di(µ-acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II) (16mg, 0.000016mol) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (76µL, 0.00049mol) (DBU) en tetrahidrofurano anhidro (2.0mL, 0.025mol) en un vial de microondas se irradió con microondas a 150°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (55.9mg, 79% rendimiento). CL-EM: ($M+H^+$)=431.1

Ejemplo 240

4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzohidrazida

Una mezcla de (1R)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (229mg, 0.000555mol, ejemplo 238), hidrazina (53µL, 0.0017mol), hexacarbonilo de molibdeno (0.150g, 0.000555mol), trans-di(µ-acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II) (54mg, 0.000056mol) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (254µL, 0.00167mol) (DBU) en N-metilpirrolidina anhidra (2.0mL,0.021mol) y tetrahidrofurano (1.0mL, 0.012mol) en un vial de microondas se irradió con microondas a 170°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (3.2mg, 2% rendimiento por dos pasos). CL-EM: $(M+H^+)$=392.1.

Ejemplo 241

N-metil-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 238. CL-EM: 391.2 $(M+H^+)$.

Ejemplo 242

4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)bencenocarbotiamida

Una mezcla de 4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzonitrilo (126mg, 0.000352mol, ejemplo 236), sulfuro de amonio 7.34M en agua (145µL) (50%p/p en agua) en metanol (3.5mL, 0.087mol) en un vial de microondas se irradió con microondas a 100°C durante 60 minutos. La reacción se detuvo con agua (15mL) y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt(2x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por Combiflash con AcOEt/hexanos 40-90% para dar el producto como un sólido amarillo (65.5mg, 48% rendimiento) $(M+H^+)$=393.1.

Ejemplo 243

(1R)-1'-[(1-{4[2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 1-fenilciclopropanocarboxilato de metilo

Se añadió yoduro de metilo (2.8mL, 0.045mol) a una mezcla de ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico (4.9g, 0.030mol) y carbonato de potasio (8.3g, 0.060mol) en N,N-dimetilformamida (40mL, 0.5mol) a temperatura ambiente y luego se agitó por una hora. La mezcla se diluyó con éter, se lavó con agua (x2) y salmuera sucesivamente, se secó y se concentró para dar el producto deseado.

Paso 2. 1-[4-(cloroacetil)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo

Se añadió tricloruro de aluminio (7.9g, 0.060mol) en porciones a una mezcla de 1-fenilciclopropanocarboxilato de metilo (3.5g, 0.020mol) y cloruro de cloroacetilo (2.0mL, 0.026mol) en disulfuro de carbono (40mL, 0.7mol) a 15-25°C y luego la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se virtió en HCl conc. (10mL) en hielo (100g) y luego se extrajo con éter. El extracto étereo se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto fue purificado por Combiflash usando AcOEt/hexano (max. EA20%). El producto final se analizó por RMN-^{1}H, el cual mostró que el producto era una mezcla de isómeros sustituidos *para* y *meta* con una razón de 3:2.

Paso 3. ácido 1-{4[2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-il]fenil} ciclopropanocarboxílico

Una mezcla de 1-[4-(cloroacetil)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (0.20g, 0.00079mol) y 2,2,2-trifluoroetanimidamida (0.18g, 0.0016mol) en etanol (5.0mL, 0.086mol) se puso en reflujo durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera sucesivamente, se secó y se concentró. El residuo se trituró con éter y se filtró para dar el metil éster. CL-EM:311.1 $(M+H)^+$. El éster se hidrolizó usando hidróxido de litio (6.0eq.) en metanol/agua (3:1) por reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el pH se ajustó a 2-3 añadiendo HCl 1N. El precipitado resultante se filtró y se secó para dar el producto deseado. CL-EM:297.1 $(M+H^+)$.

Paso 4. (1R)-1'-[(1-{4[2-(trifluorometil)-1H-imidazol-4-il]fenil} ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 2 del ejemplo 238. CL-EM: 468.2 $(M+H^+)$.

Ejemplo 244

(1R)-1´-({1-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

A una solución de (1R)-1´-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (20mg, 0.00005mol, ejemplo 238) en tetrahidrofurano (0.2mL,0.002mol) se le añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0.2mg, 0.0000002mol), tritert-butilfosfina (0.12mg, 5.8x 10^{-7}mol), ácido (1-metil-1H-pirazol-3-il)borónico (6.8mg, 0.0000534mol). La mezcla se calentó a 120ºC con microondas durante 30 minutos. Entonces la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con metanol y se purificó con HPLC preparativa para dar el producto deseado CL-EM:414.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 245

N-ciclopropil-4´-(1-{[(1R)-3-oxo-1´H,3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-1´-il]carbonil}ciclopropil)bifenil-4-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 244. CL-EM: 493.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 246

(1R)-1´-[(1-{4[5-(trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de 4-(1-{[(1R)-3-oxo-1´H,3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-1´-il]carbonil}ciclopropil)bencenocarbotiamida (39mg, 0.000099mol, ejemplo 242) y hidrazida del ácido trifluoroacético (28mg, 0.00020mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1.0mL, 0.013mol) en un vial de microondas se irradió con microondas a 120ºC durante 30 minutos. CL-EM mostró que no había formación de producto y que algo del material de partida se había convertido en nitrilo. Entonces se añadieron sulfuro de amonio 7.34M en agua (27µL) y trietilamina (28µL, 0.00020mol). La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa para dar el producto como un sólido incoloro (6.6mg, 14% rendimiento) así como el material de partida recuperado (16.7mg, 43% recuperación del material de partida). CL-EM: ($M+H^+$) =469.2

Ejemplo 247

(1R)-1´-({1-[4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de 4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzonitrilo (50.0mg, 0.000140mol, ejemplo 236), azida de sodio (109mg, 0.00167mol) y cloruro de amonio (89.6mg, 0.00167mol) en N,N-dimetilformamida (1.4mL, 0.018mol) un vial de microondas se irradió con microondas a 180°C durante 40 minutos. CL-EM mostró que la reacción fue completa. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó por HPLC preparativa para dar el producto como un sólido incoloro (44.5mg, 80% rendimiento). CL-EM: $(M+H^+)$= 402.1.

Ejemplo 248

(1R)-1'-({1-[4-(2-amino-1,3-oxazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. ácido 1-[4-(2-amino-1,3-oxazol-4-il)fenil]ciclopropanocarboxílico

Una mezcla de 1-[4-(cloroacetil)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo (0.20g, 0.00079mol, ejemplo 243, pasos 1 y 2) y urea (0.095g, 0.0016mol) en etanol (5.0mL, 0.086mol) se puso en reflujo toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secó y se concentró. El metil éster se purificó por Combiflash usando CH_2Cl_2/AcOEt (max AcOEt 100%). El éster se hidrolizó usando hidróxido de litio (6.0eq.) en metanol/THF y luego se acidificó adicionando HCl 1N. El solvente se removió al vacío y el producto crudo se utilizó en el siguiente paso. CL-EM: 259.2 $(M+H^+)$ metil éster; 245.2 $(M+H^+)$ ácido.

Paso 2.

El acoplamiento mediado por BOP se realizó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 2 del ejemplo 338.

Ejemplo 249

(1R)-1'-{[1-(4-pirimidin-5-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de (1R)-1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15.0mg, 0.0000408mol, preparado por un procedimiento análogo al del paso 1 del ejemplo 173), ácido pirimidin-5-ilborónico (5.6mg, 0.000045mol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (2mg, 0.000002mol), y tri-tert-butilfosfina(0.8mg, 0.000004mol), carbonato de cesio (16mg, 0.000049mol) en 1,4-dioxano (1.0mL, 0.013mol) se irradió con

microondas a 90°C durante 30 minutos. El producto crudo fue purificado por HPLC preparativa. CL-EM: 412.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 250

(1R)-1'-({1-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. (1R)-1'-({1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona.

A una solución de (1R)-1'-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0.55g, 0.0013mol, ejemplo 238) y 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil[2,2]bi[1,3,2]dioxaborolanil] (0.37g, 0.0015mol) en 1,4-dioxano (8.0mL, 0.10mol) se le añadieron acetato de potasio (0.39g, 0.0040mol), 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno (40mg, 0.00007mol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (50mg, 0.00007mol) bajo nitrógeno y la reacción fue agitada a 80°C toda la noche. La mezcla se filtró a través de celita y se concentró. El producto se purificó por Combiflash usando CH_2Cl_2/AcOEt (máx AcOEt 60%). CL-EM: 460.2($M+H^+$).

Paso 2.

A una solución de (1R)-1'-({1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (130mg, 0.00029mol) en 1,4-dioxano (1mL, 0.01mol) se añadieron 5-bromo-2-fluoropiridina (0.060mL,0.00058 mol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1mg, 0.000001mol), tri-tert-butilfosfina (0.71mg, 0.0000035mol) y fluoruro de potasio (56mg, 0.00096mol). La mezcla se calentó a 110°C bajo nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto se purificó por Combiflash usando CH_2Cl_2/AcOEt (máx AE30%). CL-EM: 429.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 251

(1R)-1'-({1-[4-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de (1R)-1'-({1-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20.0mg, 0.0000467mol, ejemplo 250), pirrolidina (7.8µL, 0.000093mol) en dimetilsulfóxido (0.5mL, 0.007mol) se

calentó a 100°C en un tubo sellado por 5 horas. El producto se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: 480.2($M+H^+$)

Ejemplo 252

N-ciclopropil-5-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridina-2-carboxamida

Paso 1. ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico

Se añadió hidróxido de litio monohidrato (0.39g, 0.0092mol) a una mezcla del metil éster del ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico (0.25g,0.0012mol) en tetrahidrofurano (4.8mL, 0.059mol) y agua (2.0mL) y la mezcla de reacción se puso en reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y ajustó a pH ácido (pH= aprox. 4) añadiendo HCl 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo y el extracto combinado se concentró para dar el producto deseado. CL-EM: 202.0/204.0 ($M+H^+$):

Paso 3.

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 250. CL-EM: 494.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 253

N-metil-5-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridina-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 250. CL-EM: 468.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 254

(1R)-1'-({1-[4-(metilsulfonil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. (1R)-1'-({1-[4-(metiltio)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 2 del ejemplo 238. CL-EM: 380.1 ($M+H^+$).

Paso 2.

A una solución de (1R)-1'-({1-[4-(metiltio)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (50mg, 0.00008mol) y cloruro de metileno (300µL, 0,005mol) se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (97mg, 0.00040mol)

en porciones. La solución se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El producto se purificó por hlpcp para dar el producto deseado (17.8mg) CL-EM: m/z 412.0 ($M+H^+$); 434.0 ($M+Na^+$).

Ejemplo 255

(1R)-1´-[(1-{4-[trifluorometil)tio]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-2 del ejemplo 238. CL-EM: m/z 434.0 ($M+H^+$), 456.0($M+Na^+$).

Ejemplo 256

(1R)-1´-[[1-(4-cloro-2fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-2 del ejemplo 238. CL-EM: m/z 386.4 ($M+H^+$).

Ejemplo 257

(1R)-1´-({1-[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

A una solución de (1R)-1´-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (30.0mg, 0.0000728mol, ejemplo 238), pirid-2-ona (8.30mg, 0.0000873mol), en 1,4-dioxano (2mL, 0.02mol) se añadieron (1S, 2S)-N,N´-dimetilciclohexano-1,2-diamina (2.1mg, 0.000014mol), yoduro de cobre(I) (1.4mg, 0.0000073mol), y carbonato de potasio (21.1mg, 0.000153mol). La mezcla se calentó a 160°C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró y purificó usando HPLC preparativa. CL-EM: 427.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 258

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1´H,3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-1´-carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de metilo

Paso 1. 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de tert-butilo

Se pasó isobutileno (80.0mL, 0.847mol) a través de una mezcla de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (10,0g, 0.0415mol, ejemplo 238, paso 1) y ácido sulfúrico (1.0mL, 0.019mol) a -78°C. La mezcla se selló y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El isobutileno se evaporó a temperatura ambiente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100mL), y se lavó con

agua y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado.

Paso 2. 4-{4-[1-(tert-butoxicarbonil)ciclopropil]fenil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

Una mezcla de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (279.2mg, 0.001000mol), tert-butil-1-piperazina-carboxilato (186.2mg, 0.001000mol), tert-pentóxido de sodio (110.1mg, 0.001000mol), [1,1´-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (24.5mg, 0.0000300mol) y 1,1´-bis(difenilfosfino)ferroceno (16.6mg, 0.0000300mol) se deaireó y luego se cargó con nitrógeno. A la mezcla se le añadió tolueno (3.0mL, 0.028mol), y la mezcla resultante se calentó a 100ºC toda la noche. La mezcla se virtió en agua-hielo y se extrajo con acetato de etilo (4x10mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por combiflash con acetato de etilo/hexano.

Paso 3. 4-{4-[1-(tert-butoxicarbonil)ciclopropil]fenil}piperazina-1-carboxilato de metilo

4-{4-[1-(tert-butoxicarbonil)ciclopropil]fenil}piperazina-1-carboxilato de tert-butilo 816.0mg, 0.0000397mol). se trató con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4.0M, 0.20mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetonitrilo (1.0mL, 0.019mol) y se trató con N,N-diisopropiletilamina (20.0µL, 0.000115mol) y cloroformiato de metilo (5.0µL, 0.000065mol). Después de 30 minutos, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo era el producto deseado, el cual fue directamente usado en el próximo paso sin posterior purificación. CL-EM: 361.2 $(M+H)^+$.

Paso 4.

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 2 del ejemplo 238. CL-EM: 476.4 $(M+H^+)$.

Ejemplo 259

(1R)-1´-[(1-{4-[4-(metilsulfonil)-2-oxopiperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. tert-butil-3-oxo-4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1´H,3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-1´il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 257. CL-EM:532.2 ($M+H^+$).

Paso 2. (1R)-1´-({1-[4-(2-oxopiperazin-1il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

A una solución de tert-butil-3-oxo-4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1´H,3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-1´il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato (180mg, 0.00034mol) en metanol (2mL, 0.05mol) se añadió cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (0.4mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se concentró. CL-EM: 432.2 ($M+H^+$).

Paso 3.

A una solución de (1R)-1´-({1-[4-(2-oxopiperazin-1il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (36mg, 0.000083mol) en acetonitrilo (0.5mL, 0.01mol) se añadió trietilamina (29µL, 0.00021mol) y cloruro de metanosulfonilo. Después de agitar a t.amb. durante 3 horas, el producto crudo se aisló y se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: 510.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 260

7-fluoro-1´-[(1-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarbonitrilo

Se añadió hidróxido de sodio (solución acuosa 50%, 29.3g, 0.505mol) a una mezcla de 4-bromo-bencenoacetonitrilo (9.80g, 0.0500mol), cloruro de benciltrietilamonio (0.90g, 0.0040mol), y 1-bromo-2-cloroetano (14.5g, 0.101mol)a 50°C toda la noche. La mezcla se virtió en hielo-agua (80mL) y se extrajo con etiléter (4x50mL). La fase orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de HCl (1N, 20mL) y salmuera (2x30mL) sucesivamente, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo era el producto deseado, el cual fue directamente usado en el paso siguiente sin posterior purificación.

Paso 2. 1-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ciclopropanocarbonitrilo

A una solución de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarbonitrilo (600mg, 0.003mol), 3-(trifluorometil)-1H-pirazol (441mg, 0.00324mol) en tolueno (2mL, 0.02mol) y

N,N´-dimetilformamida (3mL, 0.04mol), se le añadieron (1S,2S)-N,N´-dimetilciclohexano-1,2-diamina (77mg, 0,00054mol), yoduro de cobre (I) (51mg, 0.00027mol), y carbonato de potasio (784mg, 0.00567mol). La mezcla se irradió con microondas a 200°C durante 60 minutos y luego se filtró. El filtrado se diluyó con metanol, y el producto del filtrado se aisló y se purificó usando HPLC preparativa. Se pudo obtener producto adicional del precipitado disolviendo el precipitado en AcOEt, lavando con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, secando con $MgSO_4$, y concentrando para purificación.

Paso 3. ácido 1-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ciclopropanocarboxílico

A una solución de hidróxido de sodio en agua (19.4M, 0.1mL) se le añadió 1,2-etanodiol (2mL, 0,03mol) y la mezcla se puso en reflujo a 120°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se virtió en agua y se lavó con èter. La fase orgánica de la extracciòn se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el producto.

Paso 4.

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 94. CL-EM: 510.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 261

N-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1´H-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-1´-il]carbonil}ciclopropil)fenil]ciclopropanocarboxamida

Paso 1. 1-{4-[(tert-butoxicarbonil)amino]fenil}ciclopropanocarboxilato de tert-butilo

Una mezcla 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (320.0mg, 0.001077mol, ejemplo 258, paso1), t-butil carbamato (180.0mg, 0.001536mol), bencilato de sodio (175.01mg, 0.0015075mol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio (0) (16.5mg, 0.0000180mol) y tri-tert-butilfosfina (18,8mg, 0.0000929mol) en tolueno (3.0mL,0.028mol) se deaireó y se cargó con nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 100°C toda la noche. Después de enfriarse, la mezcla se filtró con celita y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por combiflash con acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado.

Paso 2.ácido 1-(4-aminofenil)ciclopropanocarboxílico

Se añadió HCl 4.0M en dioxano a 1-[4-[(tert-butoxicarbonil)amino]fenil]ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (160mg, 0.00048mol). Después de agitar a t.amb. por 2 horas, los volátiles se removieron al vacío y el residuo resultante se usó en el próximo paso sin posterior purificación.

Paso 3. (1S)-1´-[[1-(4-aminofenil)ciclopropil]-3H-[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Se añadió 4-metilmorfolina (260µL, 0.0024mol) a una mezcla de ácido 1-(4-aminofenil)ciclopropanocarboxílico (0.48mmol, 0.00048mol), (1S)-3H-eespiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona del ácido [(1S, 4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico (1:1) (2.0x 10^{-2}mg, 0.00048mol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (261mg, 0.000502mol), o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio 8222mg, 0.000502mol) en N-N´-dimetilformamida (1.5mL, 0.019mol). La mezcla de reacción se agitó a t.amb. por 2 horas. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: 349.0 ($M+H^+$).

Paso 4. N-[4-(1-[[(1R)-3-oxo-1´H-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-1´-il]carbonil]ciclopropil)fenil]ciclopropanocarboxamida

Se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (17mg, 0.000038mol) a una solución de (1S)-1´-[[1-(4-aminofenil)ciclopropil]-3H-[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (12mg, 0.000034mol), ácido ciclopropanocarboxílico (3.0µL, 0.000038mol) y 4-metilmorfolina (15µL,0.00014mol) en N-N´-dimetilformamida (0.5mL, 0.006mol). La mezcla de reacción se agitó a t.amb por 2 horas. Se purificó por CL-EM preparativa. CL-EM: 417.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 262

N-[4-(1-[[(1R)-3-oxo-1´H-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-1´-il]carbonil]ciclopropil)fenil]bencensulfonamida

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 202, y en los pasos 2-3 del ejemplo 261. CL-EM: 489.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 263

Metil alil[4-(1-[[(1R)-3-oxo-1´H-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-1´-il]carbonil]ciclopropil)fenil]carbamato

Paso 1. 1-[4-(alilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato de tert-butilo

Este compuesto se preparó del N-2-propenil-2-propen-1-amina usando el protocolo de acoplamiento planteado en el ejemplo 258, paso 2. El otro producto principal fue 1-[4-(dialilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato de tert-butilo.

Paso 2. ácido 1-[4-[alil(metoxicarbonil)amino]fenil]ciclopropanocarboxílico

Se añadió cloroformiato de metilo (34μL, 0.00044mol) a una mezcla de 1-[4-(alilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (0.6mg, 0.00022mol) y trietilamina (92μL, 0.00066mol) en acetonitrilo (1.0mL, 0.019mol) a t.amb. La mezcla de reacción se agitó a t.amb por 30 minutos, luego se lavó con agua y luego se extrajo con AcOEt (3x). Las capas orgánicas se combinaron y concentraron. Al residuo se le añadió HCl 4.0M en dioxano y la reacción se agitó a t.amb por 2h. El solvente se removió al vacío y se usó en el siguiente paso. CL-EM: 276.2($M+H^+$).

Paso 3.

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 3 del ejemplo 261. CL-EM: 447.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 264

(1R)-1´-({1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 257. CL-EM: 401.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 265

(1R)-1´-[(1-quinolin-6-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 238. CL-EM: 401.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 266

(1R)-1´-[(1-piridin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 238, empezando con 1-piridin-4-ilciclopropanocarboxilato de etilo. CL-EM: 335.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 267

(1R)-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 238. CL-EM: 385.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 268

(1R)-1'-[(1-quinolin-2-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 238. CL-EM: 385.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 269

(1R)-1'-[(1-piridin-2-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 238, empezando con 1-piridin-2-ilciclopropanocarboxilato de metilo. CL-EM: 335.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 270

(1R)-1'-[(1-piridin-2-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 238. CL-EM: 391.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 271

2-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidina-3-il-1,3-tiazol

Paso 1. 3-hidroxi-3-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se añadió n-butillitio en n-hexano 1.600M (0.1mL) se añadió a 1,3-tiazol (0.958mL, 0,0135mol) en THF (10mL) a -78°C. Después de 30 minutos, se añadió 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (2.50g, 0.0135mol) en THF (10mL), y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se detuvo con agua, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se

purificó por columna flash (50% AcOEt/hexanos hasta AcOEt puro) para dar el producto deseado (2.57g, 70%).

Paso 2. trifluoroacetato de 2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1,3-tiazol

Se disolvió 3-hidroxi-3-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1.0g, 0.0037mol) en ácido trifluoroacético (10.00mL, 0.130mol) bajo N_2 a t.amb. El recipiente de reacción se recubrió con papel aluminio y la mezcla se agitó con reflujo durante 3h. Después de enfriar a t.amb. la mezcla de reacción se concentró al vacío y se usó directamente para el próximo paso sin purificación posterior.

Paso 3. trifluoroacetato de 2-pirrolidin-3-il-1,3-tiazol

A una solución de trifluoroacetato de 2-(2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1,3-tiazol (2.49g, 0.00936mol) en metanol (100.0mL, 2.469mol) se le añadió dióxido de platino 8320mg, 0.0014mol) y la mezcla resultante se hidrogenó (3.81atm), con agitación durante 3h. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y secó en alto vacío para dar el producto deseado como un sólido. CL-EM:(M+H) 155.2 (base).

Paso 4.

El compuesto de interés se preparó usando el método de acoplamiento BOP que fue planteado en la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: (M+H) 333.2(base)

Ejemplo 272

Trifluoroacetato de 1'-{[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}espiro[pirido [3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

Paso 1. 3-{3-[tert-butoxicarbonil)amino]piridin-4-il}-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo

A un recipiente con fondo redondo secadoa la llama con desprendimiento lateral para termómetro, equipado con una barra de agitación, se le añadió tert-butil piridin-3-ilcarbamato (1.104g, 0.005684mol) en 75mL de THF en atmósfera inerte. La solución se enfrió a -78°C y luego se añadió tert-butillitio 1.7M en pentano (7.4mL) gota a gota. La solución resultante se agitó por dos horas a -78°C, seguido por la adición de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo 81.038g, 0.004736mol) en 75mL de THF. Se permitió que la reacción se calentara hasta t.amb. y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se detuvo con cloruro de amonio saturado, se diluyó con agua y se extrajo con

acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se trataron con salmuera y luego con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por combiflash usando acetato de etilo/hexano 50-80% para recuperar el material de partida (0.9g) y luego acetato de etilo 100% para obtener el producto (0.5g). El producto se verificó por CL-EM y datos de RMN.

Paso 2. 3-(3-aminopiridin-4-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato bis(trifluoroacetato) de bencilo (sal)

A una solución agitada de 3-{3-[tert-butoxicarbonil)amino]piridin-4-il}-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (4.38g, 0,0106mol) en cloruro de metileno (12.00mL 0,1872mol) a t.amb. se le añadió ácido trifluoroacético (10.00mL, 0.1298mol) y la mezcla de reacción se agitó a t.amb durante 4h. CL-EM (m+1, 314.2) indicó que la reacción fue completa. Los volátiles fueron removidos y datos de RMN sustentan la formación del producto deseado.

Paso 3. 2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de bencilo

A una solución de 3-(3-aminopiridin-4-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo bis(trifluoroacetato) (sal) 80.4239g, 0.0007830mol) en 4mL de THF se le añadió trietilamina (0.4365g, 0.003132mol) a 0°C. Luego se añadió rápidamente una solución de trifosgeno (0.2323g, 0.0007830mol) en 3mL de THF. La mezcla se agitó y se monitoreó por CL-EM por 45 minutos a 0°C. después de 4h la reacción se detuvo con bicarbonato de sodio saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se trataron con salmuera y luego con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por Combiflash.

Paso 4.espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona

A una solución de 2-oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de bencilo (461.00mg, 0.0013585mol) en diclorometano (10.00mL, 0.1560mol) y metanol (10mL, 0.2mol) se añadió paladio (92mg, 0.00086mol). La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno usando un globo por 2h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el producto (rendimiento cuantitativo).

Paso 5.

El compuesto de interés se preparó por reacción de acoplamiento mediada por BOP análogo a lo planteado en la síntesis del ejemplo 1. CL-EM:(M+H) 478.1

Ejemplo 273

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-piridin-4-ilpirrolidin-3-ol

Paso 1. 3-hidroxi-3-piridin-4ilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

n-butillitio 1.600M en hexano (0.810mL) se añadió a una solución de clorhidrato de 4-bromopiridina (210mg, 1.1mmol) en éter 85mL, 0.05mol) a -78°C. La solución se agitó a -78°C durante 30 minutosy luego se añadió 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de ter-butilo (200mg, 0.001mol) y la temperatura se mantuvo a -78°C durante 3h. La mezcla de reacción se detuvo con agua, se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el producto deseado.

Paso 2. 3-piridin-4-ilpirrolidin-3-ol

Se añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M, 1mL) al compuesto anterior. La mezcla se agitó a t.amb. por dos horas y luego se concentró para dar el producto.

Paso 3.

El compuesto de interés se preparó por reacción de acoplamiento mediada por BOP análogo a lo planteado en la síntesis del ejemplo 1. CL-EM: 478.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 274

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(3-fluoropiridin-4-il)pirrolidin-3-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 273. CL-EM: 361.7 (M+H).

Ejemplo 275

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2-fluorofenil)pirrolidin-3-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 273. CL-EM: 360.7 (M+H).

Ejemplo 276

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-[2-(hidroximetil)fenil]pirrolidin-3-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 273. CL-EM: 360.7 (M+H).

Ejemplo 277

1-[[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-piridin-2-ilpirrolidin-3-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 273. CL-EM: 342.7 (M+H).

Ejemplo 278

(1R)-1'-({1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 1-(4-vinilfenil)ciclopropanocarbonitrilo

Una mezcla de (4-vinilfenil)acetonitrilo (2.1g, 0.015mol), 1-bromo-2-cloroetano (1.4mL, 0.016mol) y cloruro de benciltrietilamonio (0.2g, 0.0008mol) en una solución acuosa de hidróxido de sodio (20m, 6mL) se agitó a 70°C por 1h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con etiléter. Las capas étereas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron para dar el producto.

Paso 2. 1-(4-formilfenil)ciclopropanocarbonitrilo

Se burbujeó ozono a través de una solución de 1-(4-vinilfenil)ciclopropanocarbonitrilo (1.8g, 0.011mol) en cloruro de metileno (40mL, 0.6mol) a -78°C hasta que apareció un color azul y luego se burbujeó nitrógeno a través por 10 minutos. Se añadió sulfuro de metilo y la mezcla se agitó toda la noche. La mezcla se lavó son agua y salmuera sucesivamente, se secó y se concentró para dar el producto deseado.

Paso 3. 1-[4(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropanocarbonitrilo

Una mezcla de 1-(4-formilfenil)ciclopropanocarbonitrilo (0.30g, 0.0018mol), pirrolidina (0.18mL, 0.0021mol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.74g, 0.0035mol) en metanol (5.0mL, 0.12mol) se agitó a temperatura ambiente por 1h. La reacción se ajustó a pH básico (pH=12) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó y se concentró para proveer el producto deseado. CL-EM:227.1 $(M+H)^+$.

Paso 4. ácido 1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropanocarboxílico

Una solución de 1-[4(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropanocarbonitrilo (100mg, 0.0004mol) en etanol (5mL, 0.08mol), 50% NaOH (ac. 4mL) y agua (2mL) se agitó a 100°C toda la noche. La mezcla se ajustó cuidadosamente a ligeramente ácida (pH=6) y el precipitado formado se filtró y se secó para dar el producto. CL-EM: 246.1 $(M+H)^+$

Paso 5.

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo a aquel usado para la síntesis del ejemplo 173. CL-EM: 416.1 $(M+H^+)$.

Ejemplo 279

[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'il]carbonil}ciclopropil)fenil]ciclopropil ácido acético

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 238. CL-EM: 418.1 (M+H).

Ejemplo 280

6-cloro-1'-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 232. CL-EM: 437.6 $(M+H^+)$.

Ejemplo 281

6-cloro-1'-({1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 232. CL-EM: 383.6 $(M+H^+)$.

Ejemplo 283

1-{[1-(4clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a los planteados los pasos 1 y 4 del ejemplo 269. CL-EM: 349.1 (M+H) alcohol.

Ejemplo 284

(1R)-1'-{[1-(2-naftil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. ácido 1-(2-naftil)ciclopropanocarboxílico

Se añadió hidróxido de sodio (solución acuosa 50%, 3.20g, 0.0552mol) a una mezcla de 2-naftilacetonitrilo (0.913g, 0.00546mol), cloruro de benciltrietilamonio (0.09g, 0.0004mol), y 1-bromo-2-cloroetano (1.58g, 0.0110mol) a 50 celsius por 5h. Luego se añadió 1,2-etanodiol (10.0mL, 0.179mol) y la mezcla se calentó a 100°C toda la noche. La mezcla se virtió en hielo-agua (30mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x10mL). La fase acuosa se acidificó (pH=2) con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (4x15mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10mL), se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo fue el producto deseado, el cual fue usado directamente en el próximo paso de reacción sin posterior purificación.

Paso 2.

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo a aquel usado para la síntesis en el paso B del ejemplo 95. CL-EM: 385.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 285

(1R)-1'-({1-[4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito parael ejemplo 215. CL-EM: 442.2 ($M+H^+$) y 464.1 ($M+Na^+$)

Ejemplo 286

(3aR,7aS)-2-{[1-(4clorofenil)ciclopropil]carbonil}octahidro-1H-isoindol.

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito parael ejemplo 1. CL-EM: 304.1

Ejemplo 287

1'-{[1-(4clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[isocromeno-3,3'-pirrolidin]-1(4H)-ona

Paso 1. 1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de bencilo

En un balón de fondo redondo de una boca se añadieron N,N-dietil-2-metilbenzamida (200mg, 0.001mol) y THF anhidro (ca 20mL) y la solución se enfrió a -78°C antes de la adición gota a gota de litio diisopropilamida en heptano1.8M (630µL). El color cambió a morado, el cual es característico de las especies litiadas debido a la estructura orto-quinodimetano. Se permitió la

formación de las especies lateralmente litiadas durante 40 minutos, y luego se añadió gota a gota vía cánula una solución de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo (210mg. 0.00095mol) en THF anhidro (2mL). El color permaneció indicando que había un exceso de especies litiadas. Después de agitación durante 2h, la reacción se detuvo por adición de NH_4Cl saturado y la mezcla de reacción se permitió calentar gradualmente a t.amb. La mezcla se diluyó con agua(5mL) y el producto se extrajo con AcOEt (3x 5mL). La fase orgánica combinada se lavó con agua (5mL) y salmuera (5mL) sucesivamente, se secó (con Na_2SO_4), se filtró, y se concentró al vacío. Los datos de CL-EM sugirieron que se formó una mezcla de productos ciclados y no ciclados. El producto crudo se disolvió en tolueno y se puso en reflujo toda la noche en presencia de una cantidad catalítica de ácido p-toluensulfónico monohidrato (159mg, 0.000836mol) CL-EM: 411.1 ($M+H^+$). El producto fue purificado usando Combiflash eluyendo con AcOEt/hexanos 30-50%. CL-EM:360.1 ($M+Na^+$).

Paso 2. Desprotección de cbz.

1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de bencilo (10mg, 0.00003mol) se disolvió en MeOH. A esta solución se le añadió Pd/C paladio (10mg, 0.000009mol) y el recipiente de reacción se selló y se llenó con N_2 (g) seguido por H_2 (g) y luego se puso en H_2 (g) por 1h. El paladio se filtró y el solvente se removió del filtrado. El material crudo se usó directamente en el siguiente paso. CL-EM:204.3 ($M+H^+$).

Paso 3

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 1. CL-EM:382.0 ($M+H^+$).

Ejemplo 288

N-(tert-butil)-2-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-hidroxipirrolidin-3-il)becenosulfonamida

Paso 1. 1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ol

3-pirrolidinol (1.81g, 0.0208mol) se añadió a una mezcla de ácido 1-(4-ácido clorofenil)ciclopropanocarboxílico (3.93g, 0.0200mol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (8.84g, 0.0200mol) y 4-metilmorfolina (9.00mL, 0.0819mol) en N,N-dimetilformamida (20.0mL, 0.258mol). La mezcla se agitó a t.amb, durante toda la noche. La mezcla se

diluyó con acetato de etilo (100mL) y luego se lavó con $NaHCO_3$ (7.5%, 3x30mL).

La capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se usó directamente en el próximo paso sin purificación posterior.

Paso 2. 1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ona

A una solución de 1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ol (2.70g, 0.0102mol) en acetona (50mL, 0.7mol) se le añadió oxidante de Jone's en agua (8.00M, 1.90mL) a 0°C. La solución se agitó a t.amb. por una hora y luego se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en AcOEt, y la solución se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El producto crudo se purificó usando Combiflash eluyendo con AcOEt 50% en hexanos.

Paso 3.

A una solución de N-(tert-butil)bencenosulfonamida (569mg, 0.00267mol) en éter (10mL, 0.1mol) se le añadió tert-butillitio 1.7M en pentano (4.7mL) en atmósfera de nitrógeno a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C por 15 minutos, luego a 0°C por 1h. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C otra vez, y se añadió una solución de 1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ona (640mg, 0.0024mol) en éter. Después de agitar por 2 horas, la mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y luego se extrajo con AcOEt. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El producto crudo se purificó usando Combiflash eluyendo con AcOEt 30% en hexanos para dar el producto deseado. CL-EM: $(M+H^+)$ 478.0

Ejemplo 289

Ácido 2-[(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]nicotínico

A una solución de 2,2,6,6-tetrametil piridina (0.123g, 0.000872mol) en tetrahidrofurano (3.00mL, 0.0370mol) a -75°C se le añadió n-butillitio 2.50M en hexano (0.500mL). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió una solución de ácido 2-metilnicotínico (120.5mg, 0.0008787mol) en THF (5.0mL) a -55°C. La mezcla se agitó a -55°C por 1h. Se añadió 1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ona (100.0mg, 0.0003792mol,

preparado en los pasos 1 y 2 del ejemplo 288) a la mezcla anterior y la temperatura de la reacción se mantuvo entre -50°C y -40°C. La mezcla se agitó a -40°C durante 30 minutos, luego se calentó lentamente a 0°C. A la mezcla se le añadió ácido acético (0.50mL, 0.0088mol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó toda la noche mientras llegó gradualmente a t.amb. La mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente con $NaHCO_3$ y la mezcla resultante se extrajo con AcOEt (4x30mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30mL), se secó con $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó por Combiflash con acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado. CL-EM: $(M+H^+)$ 401.7

Ejemplo 290

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidina-3,4-diol

A una solución de 1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenil-2,5-dihidro-1H-pirrol (80mg, 0.0002mol, preparado usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1) en acetona (500µL, 0.007mol), agua (1250µL, 0.0694mol), y tert-butilalcohol (250µL, 0.0026mol), se le añadió tetróxido de osmio (80mg, 0.00001mol) seguido por 4-óxido de 4-metilmorfolina 829mg, 0.00025mol). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. Después de enfriar, se filtró y el filtrado se purificó con HPLC-preparativa para dar el producto (36.5mg). CL-EM: m/z 358.0 $(M+H)^+$; 379.9 $(M+Na^+)$

Ejemplo 291

(1R)-1´-{[1-(2-fluoro-4-piridin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

A una solución de (1R)-1´-{[1-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (30mg, 0.00007mol, este compuesto se preparó usando un método análogo al usado para la síntesis de 238) en tetrahidrofurano (0.2mL, 0.002mol) se le añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (3mg, 0.000003mol), tri-tert-butilfosfina (1.7mg, 0.0000083mol), 4-(tributilestanil)piridina (30.7mg, 0.0000835mol), y la mezcla se calentó a 120°C con microondas por 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con metanol, y el producto se aisló y se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: $(M+H^+)$ 429.2

Ejemplo 292

5-metoxi-1´-{[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 5-metoxi-3-oxo-1'H, 3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de ter-butilo

Una solución de ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico (1.85g, 0.00801mol) en tetrahidrofurano (50mL, 0.6mol) se enfrió debajo de -20°C en una atmósfera de N_2 y lentamente se añadió dibutilmagnesio en heptano (1.0M, 4.2mL) a la solución. Luego a la mezcla se le adicionó lentamente n-butillitio en hexano (2.5M, 3.5mL). Después de agitar debajo de -15°C durante 1 hora, se añadió una solución de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de ter-butilo (1.50g, 0.00810mol) en THF (20.0mL). Después de agitar debajo de -20°C por 1 hora, la reacción se detuvo con ácido acético (10mL). La mezcla resultante se agitó a t.amb durante toda la noche. La mezcla se neutralizó y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con una solución de $NaHCO_3$, agua y salmuera sucesivamente, se secó con Na_2SO_4, y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto deseado. CL-EM: ($M+H^+$) 320.1

Paso 2.

Una mezcla de 5-metoxi-3-oxo-1'H, 3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de tert-butilo (80,0mg, 0.000250mol) y HCl 4M en dioxano fue agitada por dos horas y luego se concentró. A una solución de ácido 1-(4-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (44.1mg, 0.000250mol) en diclorometano (2mL, 0.03mol) se añadió al residuo anterior. La solución se enfrió a 0°C y se añadió BOP. La solución se agitó por 3 minutos y luego se añadió DIEA. La solución se agitó a 0°C por 20 minutos y luego gradualmente se permitió que llegara a temperatura ambiente con agitación toda la noche. El producto crudo se purificó usando HPLC-preparativa CL-EM: ($M+H^+$) 378.1

Ejemplo 293

1'-{[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]-5-carbonitrilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo a aquel utilizado para la síntesis del ejemplo 292. CL-EM: ($M+H^+$) 373.1

Ejemplo 294

(1R)-1'-({1-[3'-(hidroximetil)bifenil-4-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 250. CL-EM: 440.2 ($M+H^+$).

Ejempl 295

(1R)-1´-({1-[2´-(metiltio)bifenil-4-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 250. CL-EM: 456.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 296

1´-{[1-(1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3´- pirrolidin]-7-ona

El material de partida ácido 1-(1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxílico se preparó usando un procedimiento análogo al del paso 1 en el ejemplo 238. El material de partida clorhidrato de 7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3´- pirrolidin]-7-ona se preparó usando un procedimiento análogo al usado en el paso 1 del ejemplo 90. La amina y el ácido carboxílico estuvieron sujetos a condiciones de acoplamiento mediadas por BOP análogas a las descritas en el paso 5 del ejemplo 82. CL-EM:392.1($M+H^+$).

Ejemplo 297

1´-{[1-(2-naftil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3´-pirrolidin]-7-ona

El material de partida ácido 1-(2-naftil)ciclopropanocarboxílico se preparó usando un procedimiento análogo al del paso 1 en el ejemplo 238. El material de partida clorhidrato de 7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3´- pirrolidin]-7-ona se preparó usando un procedimiento análogo al usado en el paso 1 del ejemplo 90. La amina y el ácido carboxílico estuvieron sujetos a condiciones de acoplamiento mediadas por BOP análogas a las descritas en el paso 5 del ejemplo 82. CL-EM:385.1($M+H^+$).

Ejemplo 298

1´-({1-[4-(difluorometoxi)fenil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3´-pirrolidin]-7-ona

El material de partida ácido 1-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclopropanocarboxílico se pre preparó usando un procedimiento análogo al del paso 1 en el ejemplo 238. El material de partida clorhidrato de 7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3´-pirrolidin]-7-ona se preparó usando un procedimiento análogo al usado en el paso 1 del ejemplo 90. La amina y el ácido carboxílico estuvieron sujetos a

condiciones de acoplamiento mediadas por BOP análogas a las descritas en el paso 5 del ejemplo 82. CL-EM:401.1($M+H^+$).

Ejemplo 299

(1R)-1´-{[1-(4-{[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi}fenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 para el ejemplo 104. CL-EM: 525.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 300

(1R)-1´-[(1-{4-[1-(4-bromofenil)etoxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 105. CL-EM: 534.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 301

(1R)-1´-{[1-(4-piridin-3-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 para el ejemplo 250. CL-EM: 525.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 302

(1R)-[4-(4-{1[(3-oxo-1´H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-1´-il)carbonil]ciclopropil}fenil)-1,3-tiazol-2-il]acetonitrilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 -5 para el ejemplo 142 (reemplazando tiourea con 2-cianoetanoamida en el paso 3). CL-EM: 457.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 303

(1R)-1´-({1-[4-(2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 -5 para el ejemplo 142 (reemplazando tiourea con piridina-3-carbotiamida en el paso 3). CL-EM: 495.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 304

(1R)-1´-({1-[4-(1-propionil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-6 del ejemplo 210. CL-EM: 472.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 305

4-[4-(1-{[(1R)-3oxo-1´H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-1´-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-6 del ejemplo 210. CL-EM: 488.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 306

(1R)-4-[(E)-2-(4-{1-[(3-oxo-1´H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-1´- il)carbonil]ciclopropil}fenil)vinil]benzonitrilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 122. CL-EM: 462.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 307

(1R)-1´-{[1-(2-fluoro-4-piridin-2-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 291. CL-EM: 430.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 308

(1R)-1´-{[1-(2-fluoro-4-[(3-trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 126. CL-EM: 487.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 309

(1R)-1´- ({1-[4-(2H-indazol-2-il)fenil]ciclopropil}carbonil)- 3H-espiro[furo [3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 129. CL-EM: 451.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 310

(1R)-1'-({1-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 98, con la excepción de que los pasos de acoplamiento fueron a la inversa, por ejm, se preparó primero (1R)-1'-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona por la reacción de acoplamiento mediada por BOP y luego subsecuentemente acoplada en presencia de Pd(dppf) a clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina. CL-EM: 440.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 311

(1R)-1'-({1-[2-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 1'-[1-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 95. CL-EM: 430.1 & 432.1 ($M+H^+$).

Paso 2.

El compuesto de interés se preparó usando la reacción de acoplamiento mediada por cobre (I) anaálogo a lo descrito en el paso 1 del ejemplo 102. CL-EM: 436.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 312

(1R)-1'-({1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 98. CL-EM: 418.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 313

(1R)-1'-({1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonyl)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 102. CL-EM: 420.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 314

(1R)-1´-[(1-{4-[(4S)-4-isopropil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}ciclopropil)carbonyl]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

A una solución de (1R)-1´-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (20.0mg, 0.0000485mol, preparada usando un procedimiento análogo al usado en el ejemplo 238) y (4S)-4-isopropil-1,3-oxazolidin-2-ona (18.8mg, 0.000146mol) en tolueno recientemente destilado (0.34mL, 0.0032mol) se le añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (4.4mg, 0.0000048mol), tri-tert-butilfosfina(2.0mg, 0.0000097mol) y carbonato de cesio (15.8mg, 0.0000485mol), y la mezcla se calentó a 50°C toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió luego a t.amb., se filtró con celita y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: 462.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 315

(1R)-1´-({1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonyl)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 314. CL-EM: 419.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 316

(1R)-1´-({1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonyl)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 314. CL-EM: 418.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 317

(1R)-1´-[(1-{4-[(4S)-4-isopropil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil}ciclopropil)carbonyl]- 3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 314. CL-EM: 461.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 318

(1R)-1´-({1-[2-fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de (1R)-1´-{[1-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (10mg, 0.00002mol, preparado por métodos análogos a aquellos usados para la síntesis del ejemplo 238), 2-pirrolidinona (2.4mg, 0.000028mol), yoduro de cobre (I) (0.2mg, 0.000001mol), trans-1,2-ciclodihexanodiamina (0.28µL, 0.0000023mol), y carbonato de potasio (6.4mg, 0.000046mol) en tolueno (0.5mL) y N-N´-dimetilformamida (0.5mL) se irradió con microondas a 110°C durante 30 minutos. El producto crudo se purificó con HPLC-preparativa. CL-EM: m/z 435.2 ($M+H^+$); 457.1 ($M+Na^+$).

Ejemplo 319

(1R)-1´-({1-[2-fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H- espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 318. CL-EM: 437.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 320

3-oxo-4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1´H, 3H- espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-1´-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 314. CL-EM: 490.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 321

(1R)-1´-[(1-{6-[4-(ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Se añadió 4-metilmorfolina (0.2µL, 0.00018mol) a una mezcla de (1R)-1´-{[1-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (15mg, 0.000036mol), este compuesto se preparó de forma similar a lo descrito en el ejemplo163), ácido ciclopropanocarboxílico (3.4µL, 0.000043mol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (19mg, 0.00043mol) en acetonitrilo (0.7mL, 0.01mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: 487.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 322

(1R)-1´-[(1-{6-[4-(piridin-4-iloxi)piperidin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Se añadió dietilazocarboxilato (0.3µL, 0.00019mol) a una mezcla de trifluoroacetato de (1R)-1´-({1-[6-(4-hidroxipiperidin-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)- 3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (sal) (42mg, 0.000077mol, ejemplo 172), 4-piridinol (18mg, 0.00019mol) y trifenilfosfina (0.5mg, 0.00019mol) en tetrahidrofurano (1.0mL, 0.012mol). La mezcla de reacción se agitó a t.amb. toda la noche. El producto crudo se purificó con HPLC preparativa. CL-EM: 511.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 323

(1R)-1´-[(1-{6-[(3R)-3-(piridin-4-iloxi)pirrolidin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 322 usando trifluoroacetato de (1R)-1´-[(1-{6-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (sal) como material de partida.CL-EM: 497.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 324

(1R)-1´-({1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 123. CL-EM: 441.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 325

[4´-(1-{[(1R)-3-oxo-1´H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-1´-il]carbonil}ciclopropil)bifenil-1,3-il]acetonitrilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 123. CL-EM: 449.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 326

(1R)-1´-({1-[4-(6-aminopiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 250 CL-EM: 426.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 327

(1R)-1´-({1-[4-(6-hidroxipiridin-3-il)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de (1R)-1´-({1-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (20.0mg, 0.0000467mol, ver ejemplo 250 para la preparación), y acetato de amonio (0.0216g, 0.000280mol) en dimetilsulfóxido (0.5mL, 0.007mol) y agua (0.1mL) se calentó a 100°C en un tubo sellado toda la noche. El producto principal fue el fenol más que el derivado anilina. El producto se aisló y se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: 427.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 328

(1R)-1´-({1-[4-(5-metilpiridin-2-il)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

A una solución de (1R)-1´-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (20mg, 0.00005mol, preparado como el ejemplo 238) en 1,4-dioxano (0.2mL, 0.002mol) se le añadieron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.2mg, 0.0000002mol), tri-terc-butilfosfina (0.12mg, $5.8x10^{-7}$mol), fluoruro de potasio (9.3mg, 0.00016mol) y 2-bromo-5-metilpiridina (0.012g, 0.000073 mol), y la mezcla se calentó a 110°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con metanol. El producto se aisló y se purificó con HPLC preparativa. CL-EM: 425.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 329

(1R)-1´-[(1-{4-[(piridin-2-iloxi)metil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

A una mezcla de (1R)-1´-[[1-(4-(hidroximetil)fenil]ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (16.0mg, 0.0000440mol, preparado en ejemplo 237), trifenilfosfina (17mg, 0.000066mol), y 2-hidroxipiridina (4.0mg) en tetrahidrofurano (2mL, 0.02mol) se le añadió diisopropil azodicarboxilato (14µL, 0.000070mol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante toda la noche. El producto se aisló y se purificó por HPLC preparativa. CL-EM:441.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 330

(1R)-1´-[(1-{4-[(piridin-3-iloxi)metil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 329. CL-EM: 426.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 331

(1R)-1´-[(1-{4-[(piridin-4-iloxi)metil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 329. CL-EM: 441.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 332

3-(1-{[(1R)-3-oxo-1´H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-1´-il]carbonil}ciclopropil)benzonitrilo

Una mezcla de (1R)-1´-{[1-(3-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (30mg, 0.00007mol, preparado usando un procedimiento que es análogo al usado para la síntesis del ejemplo 238), cianuro de zinc (8.5mg, 0.000073mol), bromuro de tetra-N-butilamonio (5.9mg, 0.000018mol) en N-N´-dimetilformamida (0.5mL, 0.006mol) se irradió con microondas (a 170°C) por 5 minutos. El producto crudo se aisló y se purificó con HPLC preparativa. CL-EM: m/z 359.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 333

(1R)-1´-[(1-bifenil-3-ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 329. CL-EM: 441.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 334

(1R)-1´-{[1-(1-naftil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 238, empezando con 1-naftalenoacetato de metilo. CL-EM: 384.1($M+H^+$).

Ejemplo 335

(1R)-1´-[(1-quinolin-6-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 238. CL-EM: 385.2($M+H^+$).

Ejemplo 336

(1R)-1´-[(1-{4-[(5-metilisoxazol-3-il)metoxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 114. CL-EM: m/z 445.2$(M+H)^+$; 467.2 $(M+Na)^+$

Ejemplo 337

(1R)-1´-({1-[4-(2-piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 142. CL-EM: m/z 494.2$(M+H)^+$

Ejemplo 338

(1R)-1´-[(1-{4[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. (1R)-1´-({1-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de 4-(1-{[(1R)-3-oxo-1´H-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-1´-il]carbonil}ciclopropil)benzonitrilo (50.0mg, 0.000140mol, ejemplo 236), azida de sodio (109mg, 0.00167mol) y cloruro de amonio (89.6mg, 0.00167mol) en N-N´-dimetilformamida anhidra (1.4mL, 0.018mol) en un vial de microondas se irradió con microondas a 150°C durante 30 minutos. CL-EM mostró alrededor de 60% de conversión. Entonces la mezcla de reacción se irradió con microondas a 180°C por 20 minutos. CL-EM mostró que la reacción fue completa. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa para dar el producto como un sólido incoloro (44.5mg, 80% rendimiento). $(M+H^+)$=402.1

Paso 2

Una suspensión de (1R)-1´-({1-[4-(1H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (30.0mg, 0.000047mol) en anhídrido trifluoroacético (0.50mL, 0.0035mol) en un tubo sellado se calentó a 100°C durante 1h con agitación. CL-EM mostró que la reacción fue completa. El producto de la mezcla de reacción se aisló y se purificó por HPLC preparativa como un sólido incoloro (24.0mg, 68% en rendimiento). $(M+H^+)$= 470.1

Ejemplo 339

(1R)-1'-[[1-(4-tert-butil-1,3-tiazol-2-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'- pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 238. CL-EM: m/z 397.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 340

(1R)-1'-((1-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran- 1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 238. CL-EM: m/z 451.0 $(M+H)^+$

Ejemplo 341

1',1"-[1,4-fenilenbis(ciclopropano-1,1-diilcarbonil)]bis(3H-espiro[2-benzofuran-1,3'- pirrolidin]-3-ona)

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 238. CL-EM: m/z 451.0 $(M+H)^+$

Ejemplo 342

4-Hidroxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'- pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 95. CL-EM: m/z 402.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 343

4-Metoxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'- pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 95. CL-EM: m/z 416.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 344

(1R)-1'-[(1-Piridin-3-ilciclobutil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 161. CL-EM: m/z 349.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 345

(1R)-1'-([1-(4-Clorofenil)ciclobutil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 83. CL-EM: m/z 382.4$(M+H)^+$

Ejemplo 346

(5R)-1'-1[1-(4-Clorofenil)ciclobutil]carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'- pirrolidin]-7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 156. CL-EM: m/z 383.1$(M+H)^+$

Ejemplo 347

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidin-3-ol

Paso 1. 3-hidroxi-4-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

A una solución de bencil-3-oxo-4-fenilpirrolidina-1-carboxilato (200mg, 0.0007mol) en tetrahidrofurano (2.0mL, 0.025mol) en una atmósfera de N_2 a -78°C se le añadió L-Selectride ® en tetrahidrofurano (1M, 4.1mL) con agitación. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1.5h. CL-EM indicó que el material de partida se consumió y la reacción se detuvo con agua. La solución se ajustó a pH aprox. 6-7 y se extrajo con AcOEt. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó con Combiflash, eluyendo con AcOEt/hexano para dar el producto (125mg). CL-EM: m/z 298.0 $(M+H^+)$; 320.0 $(M+Na^+)$

Paso 2. 4-fenilpirrolidin-3-ol

Una mezcla de bencil-3-hidroxi-4-fenil-pirrolidina-1-carboxilato (125mg, 0.000420mol), paladio (25mg, 0.000023mol) en metanol (10mL, 0.2mol) se agitó en una atmósfera de H_2 (globo con H_2) por dos horas. CL-EM indicó que el material de partida se consumió. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto (62mg) CL-EM: m/z 163.9 $(M+H^+)$.

Paso 3.

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento anàlogo al planteado en el ejemplo 4. CL-EM: m/z 342.1 $(M+H^+)$; 364.1 $(M+Na^+)$; 707.2 $(M+Na^+)$ (isómero trans)

Ejemplo 348

6-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,3,3-trimetil-6-azabiciclo[3.2.1]octano

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 4. CL-EM: m/z 332.6(M+H)$^+$

Ejemplo 349

((2S,3R)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-2-il)metanol

Paso 1. [(2S,3R)-3-fenilpirrolidin-2-il]metanol

Se añadió borano en tetrahidrofurano (1.0M, 1.0mL) a ácido [(2S,3R)-3-fenilpirrolidin-2-carboxílico (30.0mg, 0.000157mol) en tetrahidrofurano (1.0mL, 0.012mol) a t.amb. Después de agitar durante 1 hora, el solvente se evaporó a presión reducida y se formó un azeótropo con el residuo y metanol (3x2mL) para dar el producto deseado, el cual fue directamente utilizado en el próximo paso de la reacción sin posterior purificación.

Paso 2.

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 4. CL-EM: m/z 356.6(M+H)$^+$

Ejemplo 350

((2S,3R)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidin-2-il)metanol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 4. CL-EM: m/z 356.6(M+H)$^+$

Ejemplo 351

((2S,4R)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidin-2-il)metanol

Paso 1. (2S,4R)-N-tert-Butoxicarbonil-4-hidroxi-2-pirrolidincarboxilato de metilo

A una suspensión de clorhidrato de (2S,4R)-N-tert-Butoxicarbonil-4-hidroxi-2-pirrolidinicarboxilato de metilo (10.00g, 0.05506mol) en cloruro de metileno (50 mL, 0.8mol) se le añadió trietilamina (20.0mL, 0.1mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y luego se enfrió a 0°C. Se añadieron secuencialmente 4-dimetilaminopiridina (0.8g, 0.007mol) y di-tert-butil-carbonato (22.00g, 0.1008mol) y se permitió que la reacción se calentara

lentamente a temperatura ambiente, con agitación. La mezcla de reacción se filtró para remover el sólido y después el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (50mL) y la solución se lavó con HCl 1N (20mL), luego $NaHCO_3$ (10mL) y finalmente salmuera. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El RMN-^{1}H confirmó que el producto se formó.

Paso 2. 2-metil(2S)-4-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo

Se disolvió (2S,4R)-N-tert-Butoxicarbonil-4-hidroxi-2-pirrolidinicarboxilato de metilo (2.00g, 0.00815mol) en acetona (50.0mL, 0.681mol) y éter (50mL). A la solución con agitación, se le añadió una solución de óxido de cromo (VI) (1.90g, 0.0190mol) en agua (5.50mL, 0.305mol) y ácido sulfúrico (1.60mL, 0.0294mol) durante 15 minutos en presencia de un baño de agua-hielo para mantener la temperatura de reacción alrededor de la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a t amb por 10 minutos y se añadió iso-propanol (10mL). La mezcla se agitó 5 min adicionales. La mezcla se filtró con silica gel más carbonato de potasio. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por Combiflash con acetato de etilo/hexano (25%) para dar el producto deseado (1.12g)

Paso 3. 2-metil (2S)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo

Se añadió bromuro de fenilmagnesio en éter (3.00M, 0.400mL) a una solución de 2-metil(2S)-4-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butil (243.0mg, 0.0009989mol) en tetrahidrofurano (5.00mL, 0.0616mol) a -40°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura entre -40°C y -10°C durante dos horas y luego se detuvo con una solución de cloruro de amonio (5mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x5mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación posterior.

Paso 4. (2S,4R)-4-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo

1-tert-butil 2-metil (2S)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidina-1,2-dicarboxilato se trató con ácido trifluoroacético (1.00mL, 0.0130mol) y cloruro de metileno (1.00mL, 0.0156mol) a t.amb durante 4h. Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en metanol (5.0mL, 0.12mol). Se añadió paladio (50.0mg, 0.000470mol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se hidrogenó

con un globo lleno de hidrógeno gaseoso durante 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado, el cual se usó directamente en el próximo paso sin purificación posterior.

Paso 5. [(2S, 4 R)-4-fenilpirrolidin-2- il] metanol

Se añadió tetrahidroaluminato de litio en tetrahidrofurano (1.00M, 1.00mL) se añadió a (2S,4R)-4-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (103.0mg, 0.0005018mol) en tetrahidrofurano (3.00mL, 0.0370mol) a 0°C. Luego el baño de agua-hielo se removió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1h y se detuvo con salmuera (1mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x2mL).. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado el cual fue usado directamente en el próximo paso sin purificación posterior.

Paso 6.

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis en el ejemplo 4. CL-EM: m/z 250.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 352

1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 4. CL-EM: m/z 250.4$(M+H)^+$

Ejemplo 353

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopentil]carbonil}azepano

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 4. CL-EM: m/z 306.5$(M+H)^+$

Ejemplo 354

3-Cloro-N-((3S)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)-2-metilbencenosulfonamida

Paso 1. tert-butil ((3S)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3 il)carbamato

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 4. CL-EM: m/z 365.5$(M+H)^+$

Paso 2.

tert-butil ((3S)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3 il)carbamato (7.30mg, 0.0000200mol) se trató con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4.0M, 0.50mL) a t.amb durante 30 minutos. El solvente se evaporó a presión reducida y se añadió acetonitrilo (1.0mL, 0.019mol). Entonces la mezcla se trató con N,N'-diisopropiletilamina (20.0µL, 0.000115mol), seguido por la adición de cloruro de 3-cloro-2-metilbencensulfonilo (4.50g, 0.0000200mol) a t.amb. La mezcla de reacción se agitó a t.amb por una hora, y luego se acidificó (pH=2.0) con TFA. La solución se diluyó con metanol (0.80mL) y se envió a purificación por HPLC preparativa para dar el producto deseado. CL-EM: m/z 454.1 $(M+H^+)$.

Ejemplo 355

(3S,4R)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidina-3-carboxílico

A una solución de (3S, 4R)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidina-3-carboxilato de metilo (50mg, 0.0001mol, ejemplo 39) en tetrahidrofurano (2mL, 0.02mol) se le añadió hidróxido de litio (9.4mg, 0.00039mol) y agua (0.5mL, 0.03mol) y la solución fue agitada a t.amb durante 1hora. Luego la mezcla de reacción se acidificó (pH aprox. 2) y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó (con $MgSO_4$) y se concentró para dar el producto. CL-EM: m/z 370.4 $(M+H)^+$

Ejemplo 356

((3S,4R)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidin-3-il)metanol

A una solución de ácido (3S,4R)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidin-3-carboxílico (80mg, 0.0002mol, ejemplo 355) en tetrahidrofurano (2mL, 0.02mol) se le añadieron trietilamina (0.0316mL, 0.000227mol) y cloroformiato de metilo (20.0µL, 0.000260mol) a -15°C durante 20 minutos. La mezcla se agitó a -15°C durante 20 minutos. A la mezcla anterior se le añadió borohidruro de sodio (16.4mg, 0.000433mol) en THF y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1h. La mezcla de reacción se detuvo con agua y luego se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el producto. El producto se purificó con Combiflash eluyendo con AcOEt 60% en hexanos. CL-EM: m/z356.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 357

2-[1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il] fenol

Paso 1. N-Bencil-N-(trimetilsilil)metilamina

En un balón de fondo redondo de 3 bocas equipado con un flujo de nitrógeno, un agitador magnético, y un condensador de friedichs se añadió (clorometil)trimetilsilano (0.100mol). Al recipiente se le añadió bencilamina (0.300mol), con agitación, y la solución resultante se calentó a 200°C durante 2.5horas. Se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso (0.1N) para hidrolizar la sal orgánica blanca que se formó. La mezcla se extrajo con éter y la capa éterea se seco con sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida a través de una columna vigreux para dar un producto con p.eb. 68-72°C/0.7-0.8mm.

Paso 2. N-Bencil-N-metoximetil-N-(trimetilsilil)metilamina

En un balón de fondo redondo de 3 bocas equipado con un flujo de nitrógeno, un agitador magnético, se añadió formaldehído (74.000mmol, 0.074mol) (como solución acuosa 37%). El recipiente se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota N-Bencil-N-(trimetilsilil)metilamina (10.000g, 5.1716790x10^{-2}mol) con agitación. Después de agitar por 10 minutos a 0°C, se añadió en una porción metanol (6.000mL, 0.14811874mol). Se añadió carbonato de potasio (4.000g, 2.8942408x 10^{-2}mol) se añadió a la mezcla para absorber la fase acuosa. La mezcla se agitó por una hora, luego se decantó la fase no acuosa, y luego se añadió carbonato de potasio (2.000g, 1.447720x 10^{-2}mol). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. Se añadió éter a la mezcla y la solucón se secó con carbonato de potasio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo es destilado a presiòn reducida para dar el producto como un líquido incoloro.

Paso 4. 2-bencil-2, 3, 3a, 9b-tetrahidrocromeno(3, 4-c]pirrol-4(1 H)-ona

Se añadió N-Benzyl-N-metoxymetyl-N-(trimetylsilyl)metylamine (1.54mL, 0.00600mol) en cloruro de metileno (0.50mL) a una mezcla de cumarina (0.731g, 0.00500mol) y de ácido trifluoroacético en DCM (1M, 10mL) a t.amb. La mezcla resultante se agitó a t.amb. por 1 hora y luego se lavó con $NaHCO_3$ (2mL) y salmuera (2mL) sucesivamente. La fase orgánica se secó (con Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Combiflash (acetato de etilo/hexano 20% para dar el producto deseado (0.99g).

Paso 5. 2-[1-bencil-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]fenol

Se añadió tetrahidroaluminato de litio en tetrahidrofurano (1.00M, 1.50mL) a una solución de 2-bencil-2, 3, 3a, 9b-tetrahidrocromeno(3, 4-c]pirrol-4(1 H)-ona (188.0mg, 0.0006730mol) en THF (2.0mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1h y luego se detuvo con acetona. Se añadió acetato de etilo (10mL) y la mezcla resultante se trató con NaOH (1N, 3mL) y luego se filtró con celita. El filtrado se lavó con salmuera (2x5mL) y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado.

Paso 6. (cis)-2-[4-(hidroximetil)pirrolidin-3 -il]fenol

Una mezcla de 2-[1-bencil-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]fenol (101.4mg, 0.0003580mol) y paladio (10% en carbono,75mg) en metanol (5.0mL, 0.12mol) se agitó en atmósfera de hidrógeno (globo) toda la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se usó en el próximo paso sin purificación posterior.

Paso 7.

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 4. CL-EM: m/z 372.5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 358

2-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,2,3,3a,4,9b-hexahidrocromeno[3,4-c] pirrol

Una mezcla de 2-[1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-(hidroximetil) pirrolidin- 3-il] fenol 813.0mg, 0.0000350mol), trifenilfosfina (20.0mg, 0.0000762mol) y azodicarboxilato de diisopropilo(15.0µL, 0.0000762mol) en tetrahidrofurano (1.0mL, 0.012mol) se agitó a t.amb durante 4h. La mezcla se diluyó con metanol (0.80mL) y el producto deseado de la mezcla se aisló y purificó por HPLC preparativa. CL-EM: m/z 354.5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 359

2-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-8-(metilsulfonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano

Paso 1. 8-(metilsulfonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de tert-butilo

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (30.0µL, 0.000172mol) a clorhidrato de 2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de tert-butilo (18.5mg, 0.0000668mol) en acetonitrilo (1.0mL, 0.019mol), seguido por cloruro de metansulfonilo (10.0µL,

0.000129mol). Después de agitar por una hora el solvente se evaporó, y el residuo se secó en alto vacío y se usó en el siguiente paso sin purificación posterior.

Paso 2. clorhidrato de 8-(metilsulfonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano

Se añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4.0M, 0.50mL) a 8-(metilsulfonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de tert-butilo (21.0mg, 0.0000659mol) a t.amb. La mezcla se agitó a t.amb por 1h y luego el solvente se evaporó, y el residuo se secó en alto vacío para dar el producto deseado. CL-EM: m/z 255.5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 360

8-Acetil-2-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,8-diazaespiro[4.5]decano

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 359. CL-EM: m/z 361.5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 361

3-(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 4. CL-EM: m/z 327.5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 362

3-(1-{[1-(4-fenoxifenil)ciclopropil] carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

Paso 1. 4-{ 1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis en el ejemplo 4. CL-EM: m/z 309.1$(M+H)^+$

Paso 2.

A una solución de 4-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenol (40.0mg, 0.000130mol) en cloruro de metileno (1mL, 0.02mol) se le añadieron ácido fenilborónico (15.8mg, 0.000130mol), diacetato de cobre (II) (0.236g, 0.000130mol) y tamices moleculares a t.amb. Luego se le añadió trietilamina (0.0904mL, 0.000468mol) y la mezcla de reacción se agitó a t.amb toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto deseado del residuo fue aislado y purificado por HPLC preparativa. CL-EM: m/z385.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 363

3-[1-({1-[4-(Ciclopentiloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)pirrolidin-3-il]piridina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis en el ejemplo 4. CL-EM: m/z 309.1$(M+H)^+$

Paso 2.

A una solución de 4-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenol (40.0mg, 0.000130mol) en tetrahidrofurano se le añadieron ciclopentanol (29.4µL, 0.000324mol), azodicarboxilato de dietilo (0.0511mL, 0.000324mol) y trifenilfosfina (85.0mg, 0.00324mol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó toda la noche. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: m/z 377.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 364

4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridina-2-il)piperazina- 1-carboxilato de tert-Butilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado en los pasos 1-3 del ejemplo 163. CL-EM: m/z 478.1$(M+H)^+$

Ejemplo 365

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-isopropilpirrolidina

Paso 1. 3-hidroxi-3-isopropenilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de tert-butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (2.0g, 0.011mol) en tetrahidrofurano (15.4mL, 0.190mol) se añadió gota a gota una solución de bromo(isopropenil)magnesio 0.5M en solución de THF (1.80g, 0.0124mol) (24.8mL) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de que la adición fue completa, la mezcla de reacción se calentó y se puso en reflujo por 15 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla cruda se virtió en NH_4Cl saturado, se extrajo con éter (3x). La fase orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía flash eluyendo con AE-hexanos 0-40% para dar el producto puro como un sólido blanco (1.4g). El producto se confirmó por RMN-^{1}H y CL-EM (M+H-Boc) 128.1 (base), [(M+Na) 250.0].

Paso 2. 3-isopropenil-2,5-dihidro-1H-pirrol trifluoroacetato

3-hidroxi-3-isopropenilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1.51g, 0.00664mol) se disolvió en ácido trifluoroacético (10.0mL, 0.130mol) en atmósfera de N_2 a

temperatura ambiente. El recipiente de reacción se recubrió con papel aluminio y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se usó directamente en el próximo paso sin posterior purificación.

Paso 3. 3-isopropilpirrolidina trifluoroacetato

A una solución de 3-isopropenil-2,5-dihidro-1H-pirrol trifluoroacetato (2.09g, 0.00936mol) en metanol (100.0mL, 2.469mol) se le añadieron 1.3g de Pd (10% p/p sobre carbón activado), luego la mezcla se hidrogenó on par shaker a 2.92atm durante 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se secó a alto vacío para dar el producto como un sólido blanco. CL-EM: (M+H) 114.2 (base) [M+H) 130.1 base, para el alcohol correspondiente].

Paso 4

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 4. CL-EM: m/z 309.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 366

Metil 3-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)benzoato

Paso 1. metil 3-[1-(fenoxiacetil)-2, 3-dihidro-1H pirrol-3 il]benzoato

Una solución de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (0.626mL, 0.00349mol), metil 3-bromobenzoato (300mg, 0.001mol), diacetato de paladio (II) (14mg, 0.000063mol), acetato de potasio (356mg, 0.00363mol), y bromuro de *tetra*-N-butilamonio ($4.5ox10^{-2}$mg, 0.00140mol) en N-N´-dimetilformamida (5mL, 0.06mol) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 40°C durante 4 días. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía flash, eluyendo con AcOEt 30% en hexanos.

Paso 2. metil 3-pirrolidin-3-ilbenzoato

A una solución de metil 3-[1-(fenoxiacetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il]benzoato (0.5g, 0.001mol) en metanol (15mL, 0.37mol) se le añadió Pd/C 10% (80mg), y la suspensión resultante se agitó bajo atmósfera de H_2 (globo) a 1atm durante 5h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado.

Paso 3.

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 4. CL-EM: m/z 384.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 367

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2-metilfenil)pirrolidina

Paso 1. 1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2-metilfenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 4. CL-EM: m/z 338.4$(M+H)^+$

Paso 2.

A una solución de 1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2-metilfenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol (5mg, 0.00001mol) en metanol (1mL, 0.02mol) se le añadió $Pd/BaSO_4$ (reducido) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a t.amb por 1h. El producto crudo se purificó usando HPLC preparativa. CL-EM: m/z 340.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 368

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2-metoxifenil)pirrolidina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 367. CL-EM: m/z 356.4$(M+H)^+$

Ejemplo 369

1-{[1-(4- Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2,6-dimetilfenil)pirrolidina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 4. CL-EM: m/z 354.4$(M+H)^+$

Ejemplo 370

1-(4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)pirrolidin-2-ona

Este compuesto se preparó acoplando el compuesto de interés del ejemplo 23 con 2-pirrolidinona usando un procedimiento mediado por cobre análogo a aquel planteado en el paso 1 del ejemplo 102. CL-EM: m/z 376.3 $(M+H^+)$; 398.3 $(M+Na^+)$.

Ejemplo 371

3-(4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 370. CL-EM: m/z 378.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 372

4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 4. CL-EM: m/z 309.0$(M+H)^+$

Ejemplo 373

4-[1-({1-[4-(Benciloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)pirrolidin-3-il]piridina

Una mezcla de 4-(1-[(3-piridin-4-ilpirrolidin-l-il)carbonil]ciclopropil)fenol (20mg, 0.00006mol, ejemplo 372), bromuro de bencilo (7.7µL, 0.000065mol), y carbonato de potasio (18mg, 0.00013mol) en N-N´-dimetilformamida (200µL, 0.002mol) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto crudo se purificó con HPLC preparativa para dar el producto (103mg). CL-EM: m/z 399$(M+H^+)$.

Ejemplo 374

4-[1-({1-[4-(Aliloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)pirrolidin-3-il]piridina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 373. CL-EM: m/z 349.1$(M+H)^+$

Ejemplo 375

4-[1-({1-[4-(Piridin-4-iloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)pirrolidin-3-il]piridina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 362. CL-EM: m/z 386.1$(M+H)^+$

Ejemplo 376

4-[1-({1-[4-(3-Furiloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)pirrolidin-3-il]piridina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 363. CL-EM: m/z 379.1$(M+H)^+$; 807.3 $(2M+ACN)^+$

Ejemplo 377

4-[1-({1-[4-(Ciclopentiloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)pirrolidina-3-il] piridina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 373. CL-EM: m/z 377.1(M+H)$^+$; 399.0 (M+Na)$^+$

Ejemplo 378

4-[1-({1-[4-(Ciclohex-2-en-1-iloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)pirrolidina-3-il]piridina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 373. CL-EM: m/z 398.0(M+H)$^+$; 411.0 (M+Na)$^+$

Ejemplo 379

3-[(4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)metil]piridina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 373. CL-EM: m/z 400.1(M+H)$^+$; 422.1 (M+Na)$^+$

Ejemplo 380

2-[(4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)metil]piridina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 373. CL-EM: m/z 400.1(M+H)$^+$; 422.1 (M+Na)$^+$

Ejemplo 381

4-[2-(4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi) etil]morfolina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 214. CL-EM: m/z 422.1 (M+H)$^+$

Ejemplo 382

1-óxido de 4-((3S)-1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina

4-((3S)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina (20mg, 0.00006mol, ejemplo24) se disolvió en diclorometano (1mL, 0.02mol) y a esta solución se le añadió ácido m-cloroperbenzoico (44mg, 0.00015mol). La mezcla de reacción se agitó a 25ºC durante 2.5h. Luego la mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con $NaHCO_3$ y metanol. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: m/z 343.4 (M+H)$^+$.

Ejemplo 383

4-(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)-3-fluoropiridina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 4. CL-EM: m/z 345.4 $(M+H)^+$

Ejemplo 384

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-isopropilpirrolidin-3-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 365. CL-EM: m/z 308.1 $(M+H)^+$

Ejemplo 385

3-tert-Butil-1-([1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil)pirrolidina-3-ol

Paso 1. 3-tert-butil-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (500.0mg, 0.002699mol) en tetrahidrofurano (3.85mL, 0.0475mol) se le añadió gota a gota una solución de tert-butillitio 1.7M en pentano (198.8mg, 0.003104mol) (1.8mL) a -78°C en una atmósfera de $_{N2}$. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar por 1hora, la mezcla de reacción se virtió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla resultante se extrajo con éter (3x). La capa orgánica combinada se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por Combiflash eluyendo con AcOEt/hexanos 0-40% para dar el producto como un sólido blanco (0.451g) CL-EM: (M+H-Boc) 144.1

Paso 2.clorhidrato de 3-tert-butilpirrolidin-3-ol

3-tert-butil-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de tert-butil (0.60g, 0.0025mol) se disolvió en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4N, 0.30mL, 0.0099mol) en atmósfera de N_2 a t.amb. La mezcla de reacción se agitó por 3h a t.amb y luego se concentró al vacío. El producto crudo se usó directamente en el próximo paso sin posterior purificación. $(M+H)^+$ 144.1

Paso 3

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 4. CL-EM: m/z 322.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 386

1-{[1-(4- Cl rofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2-metilfenil)pirrolidin-3-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 273. CL-EM: m/z 356.4 $(M+H)^+$

Ejemplo 387

Metil [(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3-il)oxi]acetato

Paso 1. 3-hidroxi-3-fenilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1.0g, 0.0054mol) en éter (20.000mL, 0.19050mol) se le añadió gota a gota una solución de bromuro de fenilmagnesio 81.12g, 0.00621mol) en éter (10.3mL) a t.amb en atmósfera de N_2. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se calentó con reflujo durante 15 minutos y luego se enfrió a t.amb. La mezcla de reacción se virtió en NH_4Cl saturado y se extrajo con éter (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto se purificó por Combiflash eluyendo con AcOEt/hexanos 0-40%. El producto se confirmó por RMN-^{1}H y CL-EM: m/z 286.0 $(M+Na)^+$.

Paso 2. 3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-3-fenilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 3-hidroxi-3-fenilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (480mg, 0.0018mol) en tolueno (20mL, 0.2mol) se le añadió hidruro de sodio (80.2mg, 0.00200mol) y la solución se puso en reflujo durante 1 hora. Luego se añadió bromoacetato de metilo (0.190mL, 0.00200mol) y la mezcla continuó en agitación y reflujo durante toda la noche. Se permitió que la mezcla de reacción se enfriara a t.amb y el producto se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con $MgSO_4$, y se concentraron al vacío. CL-EM: m/z 336.1 $(M+H)^+$.

Paso 3. Metil [(3-fenilpirrolidin-3-il)oxi]acetato

A 3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-3-fenilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo(160mg, 0.00048mol) se le añadió cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (1mL) y la solución resultante se agitó por una hora. Entonces la mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo se uso directamente en el siguiente paso.

Paso 4. Metil [((1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonyl}-3-fenilpirrolidin-3-il)oxi]acetato

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis del ejemplo 4. CL-EM: m/z 414.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 388

ácido [(1-{[1-(4-Cl rofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3-il)oxi] acético

A una solución de metil [(1-{ [1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3- il) oxi]acetato (40.0 mg, 0.0000966 mol, ejemplo 387) en tetrahidrofurano (1 mL, 0.01 mol), se añadió hidroxido de litio hidratado (4.87 mg, 0.000116 mol) en agua (0.5 mL, 0.03 mol). La solución se agitó a t. amb. por 2 horas y luego se acidificó con HCl (aq.) 1N. El producto se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: m/z 400.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 389

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(3-cloropiridin-4-il) pirrolidine-3-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 273. CL-EM: m/z 378.1$(M+H)^+$.

Ejemplo 390

Trifluoroacetato de 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[pirido [3,4-d] [1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]- 2(1H)-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 272. CL-EM: m/z 498.6$(M+H)^+$.

Ejemplo 391

Trifluoroacetato de 1'-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil} espiro [pirido[3,4-d] [1,3]oxazina-4,3'- pirrolidin]-2 (1H)-one

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 272. CL-EM: m/z 533.0$(M+H)^+$.

Ejemplo 392

Trifluoroacetato de 1'-{[1-(4-Bromofenil) ciclopropil] carbonil} espiro [pirido[3,4-d] [1,3]oxazine-4,3'-pirrolidin]- 2(lH)-ona.

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 272. CL-EM: m/z 543.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 393

Trifluoroacetato de 1'-{[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil}espiro[pirido [3,4-d] [1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]- 2(1H)-ona.

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 272. CL-EM: m/z 494.1(M+H)$^+$.

Ejemplo 394

Trifluoroacetato de 1'-{[1-(4-Fenoxyfenil)ciclopropil]carbonil}espiro[pyrido [3,4-d] [1,3] oxazina-4,3'-pyrrolidin]- 2(1H)-ona.

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 272. CL-EM: m/z 556.2(M+H)$^+$.

Ejemplo 395

Trifluoroacetato de 1'-[(1-{4-[(Trifluorometil)tio]fenil}ciclopropil) carbonil]espiro [pirido[3,4-d][1,3]oxazina- 4,3'-pirrolidin]-2 (1H)-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 272. CL-EM: m/z 564.2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 396

Trifluoroacetato de 1'-{[1-(3-Bromofenil)ciclopropil]carbonil}espiro [pirido[3,4-d] [1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]- 2(1H)-ona.

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 272. CL-EM: m/z 543.1(M+H)$^+$.

Ejemplo 397

Trifluoroacetato de 1'-([1-(3-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil)espiro[pirido [3,4-d] [1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]- 2(1H)-ona.

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 272. CL-EM: m/z 494.1 (M+H)$^+$.

Ejemplo 398

1'-{[1-(6-Cloropiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 272 usando ácido 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxilico el cual se obtuvo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 & 3 del ejemplo 162. LCMS: m/z 370.1 (M+H)$^+$.

Ejemplo 399

1'-[[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro [furo[3,4-b] piridina-5,3'-pirrolidin]-7- ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 90. CL-EM: m/z 349.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 400

1'-({1-[4-(Trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b] piridina-5,3'- pirrolidin]-7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 298. CL-EM: m/z 403.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 401

1'-[[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil] carbonil}-7H-espiro [furo[3,4-b] piridina-5,3'-pirrolidin]- 7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 298. CL-EM: m/z 365.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 402

1'-({1-[4-(Trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 298. CL-EM: m/z 419.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 403

1'-[[1-(4-Fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7- ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 298. CL-EM: m/z 353.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 404

1'-([1-(2-Cloro-4-fluorofenil)ciclopropil]carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'- pirrolidin] -7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 298. CL-EM: m/z 387.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 405

1'-{[1-(2,4-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b] piridina-5,3'-pirrolidin]- 7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 298. CL-EM: m/z 371.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 406

1'-{[1-(3-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b] piridina-5,3'-pirrolidin]-7- ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 298. CL-EM: m/z 369.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 407

1'-{(1-(3,4-Diclorofenil)ciclopropil] carbonil}-7H-espiro[furo [3,4-b] piridina-5,3'-pirrolidin]- 7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 298. CL-EM: m/z 403.0 y 405.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 408

1'-{[1-(2,3-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo [3,4-b] piridina-5,3'-pirrolidin]- 7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 298. CL-EM: m/z 371.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 409

1'-{[1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil] carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b] piridina-5,3'-pirrolidin]- 7-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 90. CL-EM: m/z 403.0 y 405.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 410

4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de etilo

4-[5-(1{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'- il]carbonil) ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de tert-Butilo (10.4mg, 0.0000200mol, preparado por un procedimiento similar a aquel de los pasos 1-

3 del ejemplo 163) se trató con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4.0M, 20.0µL) a t.amb durante 1h. El solvente se evaporó y se añadió acetonitrilo (1.00mL, 0.0191mol) al residuo seguido de N,N-diisopropiletilamina (20.0µL,0.000115mol) y cloroformiato de etilo (5.0µL, 0.000052mol). La mezcla se agitó a t.amb durante 30 minutos, se ajustó a pH ácido (pH=2.0) con TFA, y se diluyó con metanol (0.8mL). El producto deseado de la solución resultante se aisló y purificó por HPLC preparativa. CL-EM: m/z 491.2 $(M+H^+)$.

Ejemplo 411

(1R)-1'-[(1-(6-[4-(etilsulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 164. CL-EM: m/z 511.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 412

(1R)-1'-[(1-(6-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado en los pasos 1-4 del ejemplo 163, con la excepción de que en el paso 4 el compuesto de libre de amina sufre una alquilación reductiva planteada más abajo en vez de reaccionar con un cloruro de carbamoilo, como se planteó más abajo.

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (8.3µL, 0.000048mol) a (1R)-1'-([1-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (10.0mg, 0.0000239mol) y formaldehído (8.90µL, 0.000119mol) en tetrahidrofurano (0.5mL, 0.006mol) y acetonitrilo (0.5mL, 0.01mol). A esta solución se le añadió triacetoxborohidruro de sodio (25mg, 0.00012mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. CL-EM: m/z 433.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 413

(1R)-1'-((1-[6-(4-Fenilpiperazin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en ejemplo 164. CL-EM: m/z 495.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 414

(1R)-1'-[(1-(6-[4-(3-Metilbutanoil)piperazin-1-il]piridin-3-il)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-4 del ejemplo 163, con la excepción de que en el paso 4 la amida se formó por acoplamiento mediado por BOP como se planteó más abajo.

4-metilmorfolina ($2.0x10^{-1}$µL, 0.00018mol) se añadió a una mezcla de (1R)-1'-{[1-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15mg, 0.000036mol), ácido 3-metilbutanoico (4.4mg, 0.000043mol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (19mg, 0.000043mol) en acetonitrilo (0.7mL, 0.01mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: m/z 503.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 415

(1R)-1'-[(1-(6-[4-(Ciclopropilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-4 del ejemplo 163, con la excepción de que en el paso 4 la amina libre se alquiló por una alquilación reductiva planteada más abajo.

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (8.3µL, 0.000048mol) a (1R)-1'-{[1-(6-piperazin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (10.0mg, 0.0000239mol) y ciclopropanocarboxaldehído (8.93µL, 0.000119mol) en tetrahidrofurano (0.5mL, 0.006mol) y acetonitrilo (0.5mL, 0.01mol) seguido por triacetoxborohidruro de sodio (25mg, 0.00012mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. CL-EM: m/z473.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 416

(1R)-1'-({1-[6-(2,5-Dihidro-1-pirrol-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-3 del ejemplo 163. CL-EM: m/z 402.2$(M+H)^+$.

Ejemplo 417

(1R)-1'-{[1-(6-Piperidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-3 del ejemplo 163. CL-EM: m/z 418.1(M+H)$^+$.

Ejemplo 418

(1R)-1'-((1-[4-(4-Metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-2 del ejemplo 259, seguido por una aminación reductiva de la amina libre resultante usando un procedimiento que fue análogo a aquel usado en el ejemplo 415. CL-EM: m/z 446.1(M+H)$^+$.

Ejemplo 419

(1R)-1'-({1-[4-(4-Acetil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-3 del ejemplo 259. CL-EM: m/z 473.5(M+H)$^+$.

Ejemplo 420

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de tert-Butilo

Una mezcla de (1R)-1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'- pirrolidin] -3-ona (0.50g, 0.0014mol, ver pasos 1 y 2 del ejemplo 96), piperazina-1-carboxilato de tertbutilo (0.30g, 0.0016mol), tert-butóxido de sodio (0.31g, 0.0033mol), acetato de paladio (9mg, 0.00004mol) y 2-(di-t-butilfosfino)bifenil (10mg, 0.00004mol) se desgasificó y luego se cargó con nitrógeno. A la mezcla se le añadió 1,4-dioxano (10.0mL, 0.128mol) y la mezcla resultante se puso en reflujo durante 1h. CL-EM: 419.2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 421

(1R)-1'-({1-[4-(4-Isobutirilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2- benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. (1R)-1'-{[1-(4-piperazin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1, 3'- pirrolidin]-3-ona

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil} ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de tert-Butilo (0.65g, 0.0012mol, ver ejemplo 420) se disolvió en cloruro de metileno (2.0mL, 0.031mol) y a esta solución se le añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4.0M, 5.0mL), y la

mezcla de reacción se agitó a t.amb durante 2h. La mezcla se diluyó con éter y el precipitado formado se filtró y se secó para dar el producto deseado. CL-EM: 418.2 $(M+H)^+$.

Paso 2

Se añadió cloruro de propanoilo (5.0µL, 0.000057mol) a una solución de (1R)-1´-{[1-(4-piperazin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20.0mg, 0.0000478mol) y N,N-diisopropiletilamina (27µL, 0.00016mol) en cloruro de metileno (1.0mL, 0.016mol) y la mezcla se agitó durante 1h. El solvente se removió y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: B 474.2 $(M+H)^+$; C 488.2 $(M+H)^+$; D 486.2 $(M+H)^+$

Ejemplo 422

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CL-EM: m/z 486.2$(M+H)^+$.

Ejemplo 423

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CL-EM: m/z 460.2$(M+H)^+$.

Ejemplo 424

(1R)-1'-({1-[4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran- 1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se añadió formaldehído (10.0mg, 0.000333mol) a una solución de (1R)-1´-{[1-(4-piperazin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1, 3'-pirrolidin]-3-ona (0.13g, 0.00032mol, ejemplo 421, paso 1) en metanol (1.0mL, 0.025mol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (0.20g, 0.00095mol), y la mezcla se agitó durante 1h. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: 432.3$(M+H)^+$

Ejemplo 425

N-Metil-N-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]ciclopropanocarboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a una combinación del paso 1 del ejemplo 102 y los pasos 3 y 4 del ejemplo 258. CL-EM: m/z 431.1(M+H)$^+$.

Ejemplo 426

N-[4-(1-[[(IR)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-l'-il]carbonil) ciclopropil)fenil]acetamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasoa 1-4 del ejemplo 261. CL-EM: m/z 391.2(M+H)$^+$.

Ejemplo 427

(1R)-1'-({1-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'- pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 257. CL-EM: m/z 417.2(M+H)$^+$.

Ejemplo 428

(1R)-1'-({1-[4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran- 1,3'-pirrolidin] -3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 257. CL-EM: m/z 417.2(M+H)$^+$.

Ejemplo 429

(1R)-1'-({1-[4-(1-Pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'- pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 102. CL-EM: m/z 400.1(M+H)$^+$.

Ejemplo 430

(1R)-1'-({1-[4-(2-Oxopiperidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'- pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 257. CL-EM: m/z 431.2(M+H)$^+$.

Ejemplo 431

1-Metil-3-[4-(1-[[(IR)-3-oxo-1,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]imidazolidina-2,4-diona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 257. CL-EM: m/z 446.2(M+H)$^+$.

Ejemplo 432

(1R)-1'-{(1-(4-Morfolin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'- pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de (1R)-1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'- pirrolidin] -3-ona (30.0mg, 0.0000816mol, ejemplo 83), morfolina (8.5µL, 0.000098mol), tertbutóxido de sodio (19mg, 0.00020mol), acetato de paladio (0.5mg, 0.000002mol) y 2-(di-t-butilfosfino) bifenil (0.7mg, 0.000002mol) se desgasificó y se cargó con nitrógeno. A la mezcla se le añadió 1,4-dioxano (1.0mL, 0.013mol). La mezcla resultante se puso en reflujo durante toda la noche. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. CL-EM: 419.2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 433

1-[4-(1-{[3-Fenilpirrolidin-1-il]carbonil}ciclopropil)fenil]pirrolidina-2-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 102, partiendo de (3R)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil] carbonil)-3-fenilpirrolidina (ejemplo 29). CL-EM: m/z 375.2(M+H)$^+$.

Ejemplo 434

3-[4-(1-{[3-Fenilpirrolidin-1-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 102, partiendo de (3R)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil] carbonil)-3-fenilpirrolidina (ejemplo 29). CL-EM: m/z 377.2(M+H)$^+$.

Ejemplo 435

4-(4-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina-1-carboxilato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 258. CL-EM: m/z 434.2(M+H)$^+$.

Ejemplo 436

4-(4-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 258. CL-EM: m/z 434.2(M+H)$^+$.

Ejemplo 437

1-Isobutiril-4-(4-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil} fenil)piperazina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 258. CL-EM: m/z 446.3(M+H)$^+$.

Ejemplo 438

1-Acetil-4-(4-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 258. CL-EM: m/z 446.3(M+H)$^+$.

Ejemplo 439

1-(Ciclopropilcarbonil)-4-(4-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil] ciclopropil} fenil)piperazina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 258. CL-EM: m/z 444.3(M+H)$^+$.

Ejemplo 440

1-Isobutiril-4-(5-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163. CL-EM: m/z 447.3(M+H)$^+$.

Ejemplo 441

1-(Ciclopropilcarbonil)-4-(5-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil} piridin-2- il) piperazina

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163. CL-EM: m/z 445.3(M+H)$^+$.

Ejemplo 442

(1R)-1'-[(1-Piridin-3-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1,2 y 4 del ejemplo 96. CL-EM: m/z 335.1(M+H)$^+$.

Ejemplo 443

N-Metil-4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il] benzamida

Paso 1. ácido 4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H espiro[2-benzofuran-1,3' pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]benzoico

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-2 del ejemplo 173. CL-EM: m/z 455.2$(M+H)^+$.

Paso 2.

Se añadió 4-metilmorfolina (12µL, 0.0011mol) a una mezcla de ácido 4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]benzoico (13mg, 0.000029mol), cloruro de metilamonio (2.9mg, 0.00043mol), y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (14mg, 0.000031mol) en N-N´-dimetilformamida (0.5mL, 0.006mol), y la mezcla resultante se agitó a t.amb durante 2h. El producto crudo se purificó por CL-EM preparativa. CL-EM:m/z 468.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 444

N,N-Dimetil-4-[5-(1-{[(IR)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'- il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il] benzamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-2 del ejemplo 443. CL-EM: m/z 482.2$(M+H)^+$.

Ejemplo 445

(1R)-1'-[(1-(6-[4-(Metilsulfonil)fenil]piridin-3-il)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-2 del ejemplo 173. CL-EM: m/z 489.1$(M+H)^+$.

Ejemplo 446

(1R)-1'-([1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3- ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1, 2 y 4 del ejemplo 96. CL-EM: m/z 364.2$(M+H)^+$.

Ejemplo 447

(1R)-1'-({1-[4-(Piridin-2-iloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-2 del ejemplo 114. CL-EM: m/z 449.1$(M+H)^+$.

Ejemplo 448

(1R)-1'-({1-[4-(Piridin-3-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-2 del ejemplo 114. CL-EM: m/z 463.1$(M+H)^+$.

Ejemplo 449

(1R)-1'-({1-[4-(Isoquinolin-1-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-2 del ejemplo 114. CL-EM: m/z 491.2$(M+H)^+$.

Ejemplo 450

1'-{[1-(4-vinilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 119. CL-EM: m/z 360.1$(M+H)^+$; 382.0 $(M+Na)^+$

Ejemplo 451

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil} ciclopropil)fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de metilo

Paso 1. ácido 1-(4-(1-(tert-butoxicarbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]fenil)ciclopropanocarboxílico

Una mezcla de ácido 1-{4-[1-(tert-butoxicarbonil)-4-hidroxipiperidin-4-il]fenil}ciclopropanocarboxílico (300mg, preparado como se describe en el ejemplo 210, pasos 1 y 2) y ácido trifluoroacético (2mL) se agitó a t.amb durante 5h. Luego la mezcla de reacción se concentró. El producto crudo se disolvió en tetrahidrofurano (4mL, 0.05mol) y a éste se se le añadió di-tert-butildicarbonato (333mg, 0.00152mol) y N,N-diisopropiletilamina ($6.0x10^{-2}$µL, 0.0035mol). La mezcla se agitó a t.amb durante 5 horas y luego se diluyó con

AcOEt, se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y HCl 1M sucesivamente, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío para dar el producto deseado.

Paso 2.4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H espiro[2-benzofuran-1,3'pirrolidin]-1-'il]carbonil}ciclopropil)fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de metilo

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 3-4 del ejemplo 163, con la omisión de la hidrólisis promovida por LiOH. CL-EM: m/z 473.3$(M+H)^+$.

Ejemplo 452

4-[4-(1-([(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil) ciclopropil)fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-2 del ejemplo 451. CL-EM: m/z 487.3$(M+H)^+$.

Ejemplo 453

(1R)-1'-({1-[4-(1-Acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-2 del ejemplo 451. CL-EM: m/z 457.3$(M+H)^+$.

Ejemplo 454

(1R)-1'-[(1-(4-[1-(3-Metilbutanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 451, con la excepción de que para el último paso el cloruro de ácido fue reemplazado por el ácido carboxílico como se describe: Una mezcla de ácido 3-metilbutanoico (16mg, 0.0015mol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (38mg, 0.000085mol), y N,N-diisopropiletilamina ($4.0x\ 10^{-1}$ µL, 0.00023mol) disuelto en N-N´-dimetilformamida (0.5mL, 0.006mol) se agitó a t.amb durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado. CL-EM: m/z 499.3$(M+H)^+$.

Ejemplo 455

5-Hidroxi-1'-{[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'- pirrolidin]-3-ona

A una solución de 5-metoxi-1'-{[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'- pirrolidin]-3-ona (40mg, 0.0001mol) en tetrahidrofurano (2mL, 0.02mol) se le añadió L-selectride ® en tetrahidrofurano (1.0M, 0.53mL) y la solución resultante se calentó a 120°C durante 50 minutos usando irradiación de microondas. A la mezcla de reacción se le añadieron algunas gotas de agua para detener la reacción. Luego la mezcla de reacción se concentró y se añadieron alrededor de 3mL se una solución acuosa concentrada de HCl para disolver el residuo. La solución resultante se agitó a t.amb por 2 horas. El producto crudo se purificó usando HPLC preparativa. CL-EM: 364.2$(M+H)^+$.

Ejemplo 445a

1'-{[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-5-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 454. CL-EM: m/z 350.2$(M+H)^+$.

Ejemplo 456

(1R)-1'-({1-[4-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran- 1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 1-[4-(pirrolidin-1ilmetil)fenil]ciclopropanocarbonitrilo

Una mezcla de 1-(4-formilfenil)ciclopropanocarbonitrilo (0.30g, 0.0018mol), pirrolidina (0.18mL, 0.021mol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.74g, 0.0035mol) en metanol (5.0mL, 0.12mol) se agitó a t.amb durante 1h. La mezcla de reacción se ajustó a pH básico (pH=12) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar el producto deseado. CL-EM: 227.1$(M+H)^+$.

Paso 2.

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1,2 y 4 del ejemplo 96. CL-EM: m/z 386.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 457

(1R)-1'-([1-(6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina- 1,3'-pirrolidin] -3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163. CL-EM: m/z 405.1(M+H)$^+$.

Ejemplo 458

(1R)-1'-({1-[6-(4-Fenilpiperazin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163. CL-EM: m/z 496.2(M+H)$^+$.

Ejemplo 459

4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163. CL-EM: m/z 478.2(M+H)$^+$.

Ejemplo 460

4-(5-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163. CL-EM: m/z 491.2(M+H)$^+$.

Ejemplo 461

4-(5-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de isopropilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 163. CL-EM: m/z 506.2(M+H)$^+$.

Ejemplo 462

1'-({1-[6-(4-Clorofenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 173. CL-EM: m/z 446.1 y 448.1(M+H)$^+$

Ejemplo 463

1'-({1-[6-(4-Fluorofenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 173. CL-EM: m/z 430.2(M+H)$^+$

Ejemplo 464

1'-({1-[6-(4-Fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 173. CL-EM: m/z 444.2(M+H)$^+$

Ejemplo 465

1'-[(1-Quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos A y B del ejemplo 95. CL-EM: m/z 386.1(M+H)$^+$

Ejemplo 466

4-Cloro-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'- pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos1 y 3 del ejemplo 227. CL-EM: m/z 420.0 y 422.0(M+H)$^+$

Ejemplo 467

4-Hidroxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'- pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 3 del ejemplo 227. CL-EM: m/z 402.1(M+H)$^+$

Ejemplo 468

4-Metoxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'- pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 3 del ejemplo 227. CL-EM: m/z 416.1(M+H)$^+$

Ejemplo 469

1'-[(1-{4-[(4-Fluorobenzil)oxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'- pirrolidin] -3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 104. CL-EM: m/z 459.2$(M+H)^+$

Ejemplo 470

1'-[[1-(4-[[4-(Trifluorometil)benzil]oxi}fenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 104. CL-EM: m/z 509.2$(M+H)^+$

Ejemplo 471

1'-[(1-{4-[(2-Cloro-4-fluorobenzil)oxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4- c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 104. CL-EM: m/z 577.2$(M+H)^+$, 599.2 $(M+Na)^+$

Ejemplo 472

1'-[(1-{4-[(4-Bromo-2-fluorobenzil)oxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 104. CL-EM: m/z 537.1$(M+H)^+$, 559.1 $(M+Na)^+$

Ejemplo 473

3-Fluoro-4-[(4-(1-[(3-oxo-l'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-l'-il)carbonil]ciclopropil} fenoxi)metil] benzonitrilo

Una mezcla de 1'-[(1-{4-[(4-bromo-2-fluorobenzil)oxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (18mg, 0.000033mol, ejemplo 474), cianuro de zinc (3.9mg, 0.000033mol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (2mg, 0.000002mol), y bromuro de tetra N-butilamonio (2.7mg, 0.0000084mol) en N-N´-dimetilformamida (0.5mL, 0.006mol) se irradió con microondas a 170°C durante 5 minutos. Después del enfriamiento, el producto crudo se purificó con HPLC preparativa para dar 12.4mg de producto puro. CL-EM: m/z 484.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 474

1'-[(1-{4-[1-(2-Fluorofenil)etoxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 105. CL-EM: m/z 473.2(M+H)$^+$

Ejemplo 475

4-[1-(4-(1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)etil]benzonitrilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 473, usando el compuesto de interés del ejemplo 300 como el bromuro de bencilo de partida. CL-EM: m/z 480.2(M+H)$^+$

Ejemplo 476

1'-({1-[4-(Quinolin-2-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 104. CL-EM: m/z 492.2(M+H)$^+$

Ejemplo 477

1'-{[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso B del ejemplo 95. CL-EM: m/z 365.1(M+H)$^+$

Ejemplo 478

6-Cloro-1'-([1-(4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 232. CL-EM: m/z 399.4(M+H)$^+$

Ejemplo 479

1'-{[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil}-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 222. CL-EM: m/z 433.1(M+H)$^+$

Ejemplo 480

1'-({1-[4-(Ciclopentiloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'- pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 3 del ejemplo 213. CL-EM: m/z 419.2(M+H)$^+$;441.1 (M+Na)$^+$

Ejemplo 481

1'-({1-[4-(Aliiloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 215. CL-EM: m/z 391.3(M+H)$^+$; 413.2 (M+Na)$^+$

Ejemplo 482

1'-({1-[4-(2-Metoxietoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'- pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 3 del ejemplo 213. CL-EM: m/z 409.2(M+H)$^+$; 431.2 (M+Na)$^+$

Ejemplo 483

1'-({1-[4-(Ciclopropilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 215. CL-EM: m/z 405.1(M+H)$^+$; 427.1 (M+Na)$^+$

Ejemplo 484

1'-[[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil}-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 222. CL-EM: m/z 417.1(M+H)$^+$

Ejemplo 485

1'-[[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3- ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso B del ejemplo 95. CL-EM: m/z 417.1(M+H)

Ejemplo 486

1'-({1-[4-(Trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos A y B del ejemplo 95. CL-EM: m/z 403.1(M+H)$^+$

Ejemplo 487

1'-{[1-(4-Vinilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3- ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 123. CL-EM: m/z 361.0(M+H)$^+$; 383.1(M+Na)$^+$

Ejemplo 488

1'-[(1-{4-[(E)-2-Piridin-2-iletenil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 122. CL-EM: m/z 438.2(M+H)$^+$; 460.1 (M+Na)$^+$

Ejemplo 489

1'-({1-[4-(1-Isobutiril-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 5 del ejemplo 210. CL-EM: m/z 486.2(M+H)$^+$

Ejemplo 490

1'-({1-[4-(1-Acetilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina- 1,3'-pirrolidin] -3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 451, con la excepción de que el paso 1 fue modificado por la adición de 20eq. de trietilsilano durante la deshidratación por tratamiento con TFA. CL-EM: m/z 460.2(M+H)$^+$

Ejemplo 491

4-(4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperidina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 490. CL-EM: m/z 490.2(M+H)$^+$

Ejemplo 492

1'-({1-[4-(1-Isobutirilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4- c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 454, con la excepción de que el paso 1 del ejemplo 451 se modificó por una adición de 20 eq. de trietilsilano durante la deshidratación con TFA. CL-EM: m/z 460.2(M+H)$^+$

Ejemplo 493

1'-({1-[4-(1-Propionilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 492. CL-EM: m/z 474.2(M+H)$^+$

Ejemplo 494

1'-[(1-{4-[1-(3-Metilbutanoil)piperidin-4-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 492. CL-EM: m/z 502.3(M+H)$^+$

Ejemplo 495

1'-({1-[4-(2-Isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4- c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 142. CL-EM: m/z 460.2(M+H)$^+$

Ejemplo 496

1'-[(1-{4-[2-(Dimetilamino)-1,3-tiazol-4-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4- c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 142. CL-EM: m/z 461.2(M+H)$^+$

Ejemplo 497

1'-({1-[4-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina- 1,3'-pirrolidin] -3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 142. CL-EM: m/z 433.2(M+H)$^+$

Ejemplo 498

3-Fluoro-4-(1-[(3-oxo-l'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-l'-il)carbonil]ciclopropil}benzonitrilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 208. CL-EM: m/z 378.1$(M+H)^+$

Ejemplo 499

1'-({1-[2-Fluoro-4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4- c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

En un vial para microondas se añadió 3-fluoro-4-{ 1-[(3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina- 1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}bencenocarbotiamida (35mg, 0.000085mol, preparado sometiendo el compuesto de interés del ejemplo 498 a condiciones de reacción análogas a las descritas en el ejemplo 209) en metanol (0.300mL, 0.00514mol) y N-N´-dimetilformamida (0.75mL, 0.0097mol). A esta solución se le añadió cloroacetona (0.2mL, 0.002mol) y el tubo se selló y calentó a 80°C durante 4h en un baño de aceite. Después de aprox. 3h, la mezcla se volvió homógenea. CL-EM indicó que la reacción fue completa. El producto crudo se purificó por CL-EM preparativa. CL-EM: m/z 450.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 500

(1R)-1'-[(1-(4-[5-(Trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-na

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 338. CL-EM: m/z 471.1$(M+H)^+$

Ejemplo 501

1'-({1-[4-(3-Metilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina- 1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso1. 1-(4-etinilfenil)ciclopropanocarbonitrilo

Una mezcla de (4-etinilfenil)acetonitrilo (1.0g, 0.0071mol), 1-bromo-2-cloroetano(1200µL, 0.014mol), cloruro de benciltrietilamonio (0.1g, 0.0004mol) y 1mL de NaOH agua 50% (p/v) se calentó a 50°C durante 4 horas. El producto se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera sucesivamente, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se

concentraron al vacío para dar 1.1g del producto deseado, el cual se usó en el siguiente paso sin posterior purificación.

Paso 2. 1-[4-(3-metilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropanocarbonitrilo

A una mezcla de 1-(4-etinilfenil)ciclopropanocarbonitrilo (200mg, 0.001mol) acetaldoxima (71mg, 0.0012mol) en tetrahidrofurano (5.0mL, 0.062mol) se le añadió N-clorosuccinimida (160mg, 0.0012mol) en porciones, con agitación. Después de que la adición fue completa, se añadió trietilamina (170µL, 0.0012mol). La mezcla se agitó a t.amb durante dos días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó con $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto deseado con rendimiento cuantitativo.

Paso 3.

El compuesto de interés se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 212, pasos 3 y 4. CL-EM: m/z 416.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 502

(1R)-1'-({1-[4-(2-Piridin-2-iletil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina- 1,3'-pirrolidin]-3-ona

Una mezcla de 1'-[(1-{4-[(E)-2-Piridin-2-ilvinil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (20mg, 0.00004mol, ejemplo 488), Pd/C 10% en metanol (1mL, 0.02mol) se agitó en atmósfera de hidrógeno (globo) durante 1.5h. Entonces la mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el producto deseado. CL-EM: m/z 440.2$(M+H)^+$; 462.2 $(M+Na)^+$

Ejemplo 503

1'-((1-[2-Fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 126. CL-EM: m/z 418.1$(M+H)^+$

Ejemplo 504

1'-({1-[2-Fluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 126. CL-EM: m/z 432.2$(M+H)^+$

Ejemplo 505

1'-({1-[4-(3-Amin -1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 126. CL-EM: m/z 416.1(M+H)$^+$

Ejemplo 506

1'-((1-[4-(1H-Benzimidazol-1-il)-2-fluorofenil]ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 130. CL-EM: m/z 468.2(M+H)$^+$

Ejemplo 507

1'-[(1-(2-Fluoro-4-[2-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-1-il] fenil)ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c] piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 130. CL-EM: m/z 468.2(M+H)$^+$

Ejemplo 508

1'-({1-[4-(2-Metoxi-1H-benzimidazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 207. CL-EM: m/z 481.2(M+H)$^+$

Ejemplo 509

4-(4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1-4 del ejemplo 163, con la excepción de que el paso 2 se reemplazó por el siguiente protocolo: Una mezcla de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo (0.53g, 0.0021mol), piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (0.42g, 0.0023mol), fosfato de potasio (0.66g, 0.0031mol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (57.0mg, 0.0000622mol) y o-(diciclohexilfosfino) bifenil (21.8mg, 0.0000622mol) se desgasificó y luego se cargó con nitrógeno. A la mezcla se le añadió tolueno (8.0mL, 0.075mol) y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante toda la noche. La mezcla se filtró

con silica gel y el solvente se removió a presión reducida. El producto crudo se purificó por Combiflash eluyendo con hexano/AcOEt (max. AcOEt 20%). CL-EM: 361.2 $(M+H)^+$, 305.2 $(M+H+56)^+$

Ejemplo 510

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de isopropilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 509. CL-EM: m/z 505.2$(M+H)^+$

Ejemplo 511

(1R)-1'-({1-[4-(4-Propionilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado en el ejemplo 509. CL-EM: m/z 475.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 512

(1R)-1'-({1-[4-(4-Isobutirilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado en el ejemplo 509. CL-EM: m/z 489.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 513

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 509. CL-EM: m/z 487.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 514

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 509. CL-EM: m/z 497.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 515

1'-({1-[4-(2-Oxopiridin-1(2H)-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: m/z 428.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 516

Metil[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]carbamato

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo a una combinación de los pasos 1-3 del ejemplo 261 y el paso 2 del ejemplo 263. CL-EM: m/z 408.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 517

N-[4(1-{[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]mesulfonamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 262. CL-EM: m/z 428.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 518

(1R)-1'-{[1-(2-Fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 95. CL-EM: m/z 353.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 519

1'-{[1-(2-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 95. CL-EM: m/z 369.5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 520

1'-{[1-(2-Bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 95. CL-EM: m/z 414.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 521

1'-({1-[2-(Trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 95. CL-EM: m/z 403.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 522

1'-{[1-(2-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 95. CL-EM: m/z 365.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 523

1'-{[1-(2-Metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 95. CL-EM: m/z 349.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 524

(1R)-1'-{[1-(2,3-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 95. CL-EM: m/z 371.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 525

1'-{[1-(2-Cloro-6-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 95. CL-EM: m/z 387.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 526

1'-{[1-(1-Naftil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 95. CL-EM: m/z 385.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 527

1'-{[1-(2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-6-(trifluorometil)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 222. CL-EM: m/z 421.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 528

6-Cloro-1'-{[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 232. CL-EM: m/z 383.5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 529

6-Cloro-1'-({1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 232. CL-EM: m/z 436.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 530

6-Cloro-1'-{[1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 232. CL-EM: m/z 404.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 531

6-Cloro-1'-({1-[3-(difluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 95. CL-EM: m/z 435.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 532

1'-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 1-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ol

A una solución de 3-pirrolidinol (0.861 mL, 0.0106 mol) en N,N-dimetilformamida (5 mL, 0.06 mol) se adicionó ácido 1-(2,4-diclorofenil)ciclopropanocarboxílico y BOP. Luego de agitar la mezcla por 3 min, se adicionó DIEA. Luego de agitar la mezcla de reacción por 3h, la solución se diluyó con AcOEt, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (x3), con agua y salmuera sucesivamente, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío.

Paso 2. 1-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ona

A una solución de 1-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ol (3.05 g, 0.0102 mol) en acetona (50 mL, 0.7 mol) se adicionó el oxidante de Jones en agua (8.00 M, 2.54 mL) a 0 grados Celsius y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se filtró por Celite y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en AcOEt, se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó con $MgSO_4$, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por Combiflash eluyendo con AcOEt 40% en hexanos.

Paso 3.

A una solución de 2,2,6,6-tetrametil- piperidina, (1.18 mL, 0.00700 mol) en tetrahidrofurano (30 mL, 0.4 mol) a –78°C se adicionó n-butillitio en hexano (2.5 M, 3.7 mL). Luego de agitar por 15 min, se adicionó una suspensión de niacina (0.287 g, 0.00233 mol) en TTHF y la mezcla se agitó a –78°C por 10 min. La mezcla de reacción se calentó a –55°C por 60 min. Una solución de 1-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ona (580 mg, 0.0019 mol) en THF (2 ml) se adicionó a la mezcla anterior y la agitación se continuó a –55 grados Celsius por 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente por 1 h y entonces se acidificó (pH aprox. 1) usando HCl acuoso 6M. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se neutralizó (pH aprox. 7). El producto se extrajo de la mezcla con AcOEt. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por Combiflash seguido por la separación de los enantiómeros usando una columna quiral. CL-EM: m/z 402.0 & 404.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 533

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-metoxi-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado en los pasos 1-3 del ejemplo 227. CL-EM: m/z 399.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 534

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-hidroxi-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado en los pasos 1-3 del ejemplo 227. CL-EM: m/z 385.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 535

6-Cloro-1'-{[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado en los pasos 1-2 del ejemplo 232. CL-EM: m/z 438.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 536

1'-{[1-(4-Cloro-2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado en los pasos 1-2 del ejemplo 95. CL-EM: m/z 387.0 $(M+H)^+$ 409.0 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 537

6-Cloro-1'-{[1-(2,4-difluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 232. CL-EM: m/z 405.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 538

1'-{[1-(2-Cloro-4-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 95. CL-EM: m/z 387.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 539

1'-{[1-(2,4-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 95. CL-EM: m/z 371.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 540

1'-({1-[4-(Metiltio)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'- pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 95. CL-EM: m/z 381.2 $(M+H)^+$ 403.2 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 541

1'-[(1-{4-[(Trifluorometil)tio]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 95. CL-EM: m/z 435.0 $(M+H)^+$ 437.0 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 542

(1R)-1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 4. CL-EM: m/z 396.5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 543

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclohexil]carbonil}azepan

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 4. CL-EM: m/z 320.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 544

4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de metilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al esquematizado para la síntesis del ejemplo 410. CL-EM: m/z 477.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 545

N,N-Dimetil 4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al esquematizado para la síntesis del ejemplo 421. CL-EM: m/z 489.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 546

4-[3-fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de metilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al esquematizado para la síntesis del ejemplo 421. CL-EM: m/z 494.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 547

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(4-propionilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al esquematizado para la síntesis del ejemplo 421. CL-EM: m/z 492.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 548

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(4-isobutirilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al esquematizado para la síntesis del ejemplo 421. CL-EM: m/z 506.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 549

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropil) carbonil]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al esquematizado para la síntesis del ejemplo 421. CL-EM: m/z 504.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 550

(1R)-1'-[(1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-fluorofenil]ciclopropil}carbonil]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al esquematizado para la síntesis del ejemplo 421. CL-EM: m/z 478.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 551

4-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al esquematizado para la síntesis del ejemplo 421. CL-EM: m/z 507.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 552

(1R)-1'-({1-[4-(4-Hydroxipiperidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al esquematizado para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: m/z 433.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 553

N,N-Dimetil-1-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-4-carboxamida

Paso1. Ácido 1-[(Benziloxi)carbonil]piperidina-4-carboxílico

Carbonato de sodio (1.59 g, 0.0150 mol) fue adicionado a una solución de ácido piperidin-4-carboxílico (0.970 g, 0.00751 mol) en agua (15 mL). Después de que el sólido fue disuelto, se adicionó gota a gota cloroformiato de bencilo (1.54 g, 0.00901 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla fue acidificada cuidadosamente (pH=4) con HCl 2N y entonces se extrajo con DCM (4x10 mL). La capa orgánica combinada fufie secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada a presión reducida para obtenerse el producto deseado.

Paso 2. 4-[(dimetilamino)carbonil]piperidina-1-carboxilato de bencilo

Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0.442 g, 0.00100 mol) fue adicionado a una solución de ácido 1-[(benziloxi)carbonil]piperidin-4-carboxílico (0.263 g, 0.00100 mol) en cloruro de metileno (3.00 mL, 0.0468 mol), seguido por 4-metilmorfolina (0.440 mL, 0.0400 mol) y dimetilamina en tetrahidrofurano (2.00 M, 0.750 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 h y se diluyó con acetato de etilo (20 mL). La solución fue lavada sucesivamente con $NaHCO_3$ (7.5%, 3x5mL) y con salmuera (5mL). La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue purificado con Combiflash eluyendo con acetato de etilo/hexano para obtener el producto deseado.

Paso 3. N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida

Paladio (10.0 mg, 9.40E-06 mol) fue adicionado a una solución de 4-[(dimetilamino)carbonil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (190.0 mg, 0.0006544 mol) en metanol (5.0 mL, 0.12 mol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue hidrogenada con una bomba llena con hidrogeno por 3h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto deseado.

Paso 4. N,N-Dimetil-1-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-4-carboxamida

El compuesto principal fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 420. CLEM: m/z 488.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 554

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro{2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de metilo.

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 490. CL-EM: m/z 475.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 555

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro{2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 490. CL-EM: m/z 489.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 556

(1R)-1'-({1-[4-(1-Acetilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 490. CL-EM: m/z 459.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 557

(1R)-1'-({1-[4-(1-Isobutirilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 490. CL-EM: m/z 487.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 558

(1R)-1'-({1-[4-(1-Propionilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 490. CL-EM: m/z 472.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 559

(1R)-1'-[(1-{4-[1-(3-Metilbutanoil)piperidin-4-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 492. CL-EM: m/z 500.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 560

(1R)-1'-({1-[4-(1-Acetilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 490. CL-EM: m/z 460.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 561

(1R)-1'-({1-[4-(1-Isobutirilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 492. CL-EM: m/z 488.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 562

(1R)-1'-({1-[4-(1-Propionilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 492. CL-EM: m/z 474.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 563

(1R)-1'-[(1-{4-[1-(3-Metilbutanoil)piperidin-4-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 492. CL-EM: m/z 502.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 564

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 490. CL-EM: m/z 476.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 565

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 490. CL-EM: m/z 489.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 566

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de isopropilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 490. CL-EM: m/z 504.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 567

4-hidroxi-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de metilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 5 del ejemplo 210, con la excepción de que la deshidratación mediada por TFA en el paso 4 fue omitida. CL-EM: m/z 491.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 568

4-hidroxi-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin] carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 5 del ejemplo 210, con la excepción de que la deshidratación mediada por TFA en el paso 4 fue omitida. CL-EM: m/z 505.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 569

4-(5-{1-[3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il) piperazina-1-carboxilato de metilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 4 del ejemplo 163. CL-EM: m/z 436.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 570

4-(5-{1-[3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il) piperazina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 4 del ejemplo 163. CL-EM: m/z 449.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 571

1-Acetil-4-(5-{1-[3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il) piperazina

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 4 del ejemplo 163. CL-EM: m/z 420.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 572

1-Isobutiril-4-(5-{1-[3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il) piperazina

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 321. CL-EM: m/z 448.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 573

1-(Ciclopropilcarbonil)-4-(5-{1-[3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 321. CL-EM: m/z 446.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 574

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin] carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de isopropilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 421. CL-EM: m/z 540.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 575

(1R)-1'-[(1-{4-[6-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)piperidin-3-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 250. CL-EM: m/z 508.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 576

N-Etil-N-metil-5-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 250. CL-EM: m/z 496.6 $(M+H)^+$.

Ejemplo 577

N,N-Dietil-5-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 250. CL-EM: m/z 510.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 578

***tert*-Butil{4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]fenil}carbamato**

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 173. CL-EM: m/z 526.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 579

N,N-Dimetil-1-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperidina-4-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 163, pasos 1 a 3. CL-EM: m/z 526.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 580

(1R)-1'-({1-(6-Piperidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 163, pasos 1 a 3. CL-EM: m/z 419.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 581

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: m/z 457.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 582

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: m/z 438.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 583

(1R)-1'-({1-[4-(2-oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: m/z 403.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 584

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: m/z 421.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 585

1'-({1-[4-(2-oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: m/z 404.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 586

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: m/z 422.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 587

4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de propilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 410. CL-EM: m/z 505.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 588

4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de isobutilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 410. CL-EM: m/z 519.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 589

4-[5-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de isopropilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 410. CL-EM: m/z 505.3 $(M+H)^+$.

225

Ejemplo 590

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)fenil}piperazina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 421. CL-EM: m/z 490.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 591

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil}piperazina-1-carboxilato de propilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 421. CL-EM: m/z 504.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 592

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)fenil}piperazina-1-carboxilato de isobutilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 421. CL-EM: m/z 518.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 593

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 421, seguido por el acoplamiento mediado por BOP que fue esquematizado en el ejemplo 414. CLEM: m/z 500.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 594

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropil) carbonil]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 421, seguido por el acoplamiento mediado por BOP que fue esquematizado en el ejemplo 414. CLEM: m/z 518.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 595

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(3-Metilbutanoil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

227

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 421, seguido por el acoplamiento mediado por BOP esquematizado en el ejemplo 414. CLEM: m/z 502.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 596

(1R)-1'-[(1-{2-Fluoro-4-[4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil) carbonil]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 421, seguido por el acoplamiento mediado por BOP que fue esquematizado en el ejemplo 414. CLEM: m/z 520.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 597

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 421, seguido por el acoplamiento mediado por BOP que fue esquematizado en el ejemplo 414. CLEM: m/z 530.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 598

4-[3-fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto fue preparado usando u procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CLEM: m/z 508.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 599

4-[3-fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de propilo

Este compuesto fue preparado usando u procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CLEM: m/z 522.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 600

4-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando u procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CLEM: m/z 493.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 601

(1R)-1'-[(1-{2-Fluoro-4-[4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil) carbonil]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 421, seguido por el acoplamiento mediado por BOP que fue esquematizado en el ejemplo 414. CLEM: m/z 520.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 602

(1R)-1'-[(1-{4-[1-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropil) carbonil]-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 421, seguido por el acoplamiento mediado por BOP que fue esquematizado en el ejemplo 414. CLEM: m/z 518.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 603

4-[3-fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de metilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CLEM: m/z 495.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 604

4-[3-fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CLEM: m/z 509.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 605

4-[3-fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de propilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CLEM: m/z 522.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 606

4-[3-fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de *i*-propilo

Este compuesto fue preparado usando u procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CLEM: m/z 522.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 607

4-[3-fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de *i*-butilo

Este compuesto fue preparado usando u procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CLEM: m/z 537.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 608

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazina-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropil) carbonil]-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 421, seguido por el acoplamiento mediado por BOP que fue esquematizado en el ejemplo 414. CLEM: m/z 504.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 609

(1R)-1'-[(1-{2-Fluoro-4-[4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil) carbonil]-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 421, seguido por el acoplamiento mediado por BOP que fue esquematizado en el ejemplo 414. CLEM: m/z 521.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 610

N,N-Dimetil-5-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CLEM: m/z 482.2 $(M+H)^+$.

229

Ejemplo 611

N-Etil-5-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CLEM: m/z 482.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 612

N-Isopropil-5-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CLEM: m/z 496.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 613

5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilpiridina-2-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CLEM: m/z 486.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 614

5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-etilpiridina-2-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CLEM: m/z 486.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 615

5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-*i*-propilpiridina-2-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CLEM: m/z 514.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 616

5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CLEM: m/z 500.2 $(M+H)^+$.

231

Ejemplo 617

5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilpiridina-2-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CLEM: m/z 487.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 618

N-Etil-5-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CLEM: m/z 501.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 619

5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-isopropilpiridina-2-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CLEM: m/z 515.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 620

5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CLEM: m/z 501.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 621

6-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilnicotinamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CLEM: m/z 486.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 622

6-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilnicotinamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CLEM: m/z 500.2 $(M+H)^+$.

231

Ejemplo 623

N-Metil-6-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil] nicotinamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CLEM: m/z 468.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 624

N,N-Dimetil-6-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil] nicotinamida

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CLEM: m/z 482.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 625

(1R)-1'-({1-[4-(1-Isobutiril-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 454. CLEM: m/z 485.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 626

(1R)-1'-({1-[4-(1-Propionil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 454. CLEM: m/z 471.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 627

(1R)-1'-({1-[3-Fluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 94. CLEM: m/z 433.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 628

4-(4-{1-[(4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaspiro[4.4]non-7-il)carbonil] ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de metilo

Paso 1. 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una suspensión de 3-oxopirrolidona-1-carboxilato de tert-butilo (2.40 g, 0.0130 mol), 4-bromo-2-metil-2-buteno (3.00 mL, 0.0260 mol) en 15.0 mL de

233

cloruro de amonio saturado y tetrahidrofurano (3.00 mL, 0.0260 mol) se adicionó zinc (1.70 g, 0.0260 mol) a temperatura ambiente. Poco después se inicia la agitación, liberándose calor y gas. Después de 30 a 45 min., la mezcla gris clara resultante fue filtrada a través de celita. El filtrado fue extraído con AcOEt. Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (Na_2SO_4) y concentradas al vacío. El residuo fue purificado sobre silica gel, eluyendo con AcOEt del 0 al 40% en hexano para obtener el producto deseado. CLEM (M+Na) 278.2.

Paso 2. tert-*butil 4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonato-7-caroxilato*
A una solución de complejo borano-sulfuro de dimetilo (0.409 mL, 0.00460 mol) en cloruro de metileno (6.00 mL, 0.0936 mol) se adicionó lentamente una solución de 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (3.20 g, 0.0125 mol) en cloruro de metileno (6.00 mL, 0.0936 mol) bajo agitación a temperatura ambiente. Después de 2h, la mezcla de reacción fue adicionada lentamente a una solución de oxido de cromo(VI) (7.52 g, 0.0752 mol) en acido acético (45.00 mL, 0.7915 mol) y agua (5.00 mL, 0.278 mol) a 5 °C. Tras agitar la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente, se adicionó agua (60 mL) y cloruro de metileno (30 mL). La capa orgánica fue separada y además la capa acuosa fue extraída con cloruro de metileno (2x30mL). Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera (2x30 mL), secadas y concentradas. El residuo fue purificado sobre silica gel eluyendo con AcOEt del 0 al 50% en hexano, obteniéndose el producto. CLEM (M+Na) 292.2.

Paso 3. hidrocloruro de 4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspirol[4.4]nonan-2-ona
4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaspirol[4.4]nonato-7-carboxilato de tert-butilo (0.20 g, 0.00074 mol) fue tratado con cloruro de hidrogeno en 1,4-dioxano (4.00 M, 5.00 mL) a temperatura ambiente por 2h. Los volátiles fueron removidos al vacío y la sal de HCL resultante fue usada directamente en el siguiente paso sin purificación previa. CLEM (M+H) 170.2.

Paso 4. Ácido 1-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico
Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en el paso del ejemplo 238. El análisis de RMN confirmó la formación del producto deseado, el cual fue usado en el siguiente paso sin purificación previa.

Paso 5. 4-(4-{1-[(4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaspiro[4.4]non-7-il)carbonil]ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

A una mezcla de hidrocloruro de 4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (20.3 mg, 0.0000988 mol) y ácido 1-{4-[4-(-tertbutoxicarbonil)loperazin-1-il]-2-fluorofenil}ciclopropanocarboxílico (36.0 mg, 0.0000988 mol) en N,N-dimetilformamida (0.30 mL, 0.0039 mol) se adicionó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (48.1 mg, 0.000109 mol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0.0206 mL, 0.000118 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1h, la mezcla de reacción fue detenida con agua y extraída con AcOEt. Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera y secadas. El residuo crudo fue usado directamente en el siguiente paso sin purificación previa. CLEM (M+H) 516.3. (M+Na) 538.3.

Paso 6. 4-(4-{1-[(4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaspirol[4.4]non-7-il)carbonil]ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de metilo

4-(4-{1-[(4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaspiro[4.4]non-7-il)carbonil] ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (25.0 mg, 0.0000485 mol) fue tratado con TFA. Después de agitar a temperatura ambiente por 30 min., los volátiles fueron removidos al vacío y el residuo fue secado con alto vacío. La sal resultante de TFA fue disuelta en cloruro de metileno (0.25 mL, 0.0039 mol) y a esta se adicionó trietilamina (0.0203 mL, 0.000145 mol) seguido por cloroformiato de metilo (0.00749 mL, 0.0000970 mol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1h y entonces los volátiles fueron removidos al vacío. El residuo se diluyó con metanol y aplicaoo directamente a CLAE-FR para obtener el producto deseado. CL-EM (M+H) 474.2.

Ejemplo 629

4-(4-{1-[(4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaspiro[4.4]non-7-il)carbonil] ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 6 del ejemplo 628. CLEM: m/z 488.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 630

7-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspirol[4.4]nonan-2-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 3 y 5 del ejemplo 628. CLEM: m/z 348.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 631

4-(3-fluoro-4-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina-1-carboxilato de metilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 421. CLEM: m/z 453.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 632

4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de metilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 4 del ejemplo 163. CLEM: m/z 436.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 633

4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 4 del ejemplo 163. CLEM: m/z 450.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 634

1-Acetil-4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 4 del ejemplo 163. CLEM: m/z 442.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 635

1-(3-Metilbutanoil)-4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 4 del ejemplo 163. CLEM: m/z 448.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 636

1-(Ciclopropilcarbonil)-4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 4 del ejemplo 163. CLEM: m/z 468.3 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 637

4-(3-fluoro-4-{1-[(1,3,3-trimetil-6-azabiciclo[3.2.1]oct-6-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina-1-carboxilato de metilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 421. CL-EM: m/z 458.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 638

(1R)-1'-{[1-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro-[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidina]-3-ona

Paso 1. 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo

A una mezcla agitada de (6-cloropiridin-3-il)acetonitrilo (8.00 g, 0.0524 mol), cloruro de benziltrimetilamonio (0.8 g, 0.004 mol) y 1-bromo-2-cloro-etano (8.69 mL, 0.105 mol) se adicionó gota a gota una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% (16.1 mL, 0.419 mL) a 50 °C. Después de agitar por 2h, la mezcla de reacción fue diluida con agua y las capas resultantes fueron separadas. La capa acuosa fue extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas sucesivamente con HCl 1N y salmuera, secadas con sulfato de magnesio, filtradas y concentradas al vacío. El producto crudo fue purificado con combiflash para obtener 2.5 g del producto puro como un sólido blanco.

Paso 2. 1-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo

A una solución de 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo (200.0 mg, 0.001120 mol) en 1,4-dioxano (8.00 mL, 0.102 mol) se adicionó hidrocloruro de azetidina (128.3 mg, 0.001344 mol), acetato de paladio (25.2 mg, 0.000112 mol) y tert-butóxido de sodio (288 mg, 0.00291 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue degasificada e irradiada con microondas a 150 °C por 4 min. La mezcla de reacción fue detenida con agua y extraída con acetato de etilo y diclorometano. El producto crudo fue purificado con combiflash. CLEM: m/z 200.2 $(M+H)^+$.

Paso 3. diclorhidrato de ácido 1-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico

En un vial para microondas se transfirió 1-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo (42.00 mg, 0.0002108 mol) y cloruro de hidrógeno

(1.00 mL, 0.0326 mol). La mezcla fue agitada a 100 grados por 2h. Al terminar se formé un azeótropo con el producto crudo y tolueno (3x) y se usó en el siguiente paso sin purificación previa.

Paso 4. diclorhidrato de cloruro de 1-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarbonilo

A diclorhidrato de ácido 1-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico (61.00 mg, 0.0002095 mol) se adicionó cloruro de tionilo (1.00 mL, 0.0137 mol) a 0 °C y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 1h. Al terminar, se formó un azeótropo con la mezcla de reacción y tolueno (3x), y se usó en el siguiente paso sin purificación previa.

Paso 5. (1R)-1'-{[1-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro-[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidina]-3-ona

A una solución de diclorhidrato de cloruro de 1-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropanocarbonilo (64.00 mg, 0.0002067 mol) y ácido (7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]Pet-1-il)metanosulfónico – (1R)-3Hspiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (1:1) (87.3 mg, 0.000207 mol) en cloruro de metileno (1.00 mL, 0.0156 mol) se adicionó N,N-diisopropiletilamina (0.144 mL, 0.000827 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 a 2 h. Al finalizar, la mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada sucesivamente con agua y salmuera, secada con sulfato de sodio, filtrada y concentrada. El producto crudo fue purificado por CLEM preparativa dos veces para obtener el producto como una sal de TFA. CL-EM; m/z 391.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 639

(1R)-1'-{[1-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-spiro-[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 257. CLEM: m/z 404.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 640

Metil [3-fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]carbamato

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 257. CLEM: m/z 426.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 641

Metil [3-flu ro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]carbamato

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 257. CLEM: m/z 425.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 642

(1R)-1'-({1-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro-[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 257. CLEM: m/z 418.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 643

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil}ciclobutil)carbonil)-3H-spiro-[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 163. CLEM: m/z 500.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 644

4-[4-(1-{[(1R)3-oxo-1'H,3H-spiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto fue preparado usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 163. CLEM: m/z 491.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 645

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-3-ol

Paso 1. 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilatode bencilo

A una suspensión de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo (4.50 g, 0.02205 mol) y 4-bromo-2-metil-2-buteno (4.75 mL, 0.0412 mol) en 25.0 mL de cloruro de amonio saturado y tetrahidrofurano (4.75 mL, 0.0586 mol) se adicionó zinc (2.70 g, 0.0412 mol) a temperatura ambiente. Poco después de que inició la agitación se liberó gas y calor. Después de 45 min., la mezcla gris clara resultante fue filtrada a través de celita. Las capas del filtrado fueron separadas y la capa acuosa del filtrado fue extraída con AcOEt. Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas y evaporadas al vacío. El residuo fue purificado sobre silica gel, leyendo con AcOEt del 0 al 40% en hexano, para obtener el producto deseado. CLEM (M+Na) 290.2.

Paso 2. 3-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-3-ol

3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (56 mg, 0.00019 mol) fue disuelta en metanol y a esta solución se adicionó Pd/C (10% seco, 10 mg). El recipiente de la reacción fue purgado con hidrógeno y se dejó bajo agitación durante 3 h con una bomba de hidrógeno. El catalizador fue filtrado y el líquido fue concentrado al vacío para obtener el producto deseado. CLEM (M+H)=158

Paso 3. 1-{[1-(4- Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-3-ol

3-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-3-ol (29.5 mg, 0.000188 mol) se disolvió en DMF y a esta solución se adicionó ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropano carboxílico (44.3 mg, 0.000225 mol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (99.6 mg, 0.000225 mol) y N,N-diisopropyetilamina (49 µL, 0.00028 mol) y la solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. El producto fue purificado mediante CLAE preparativa. CL-EM (M+H)=336.

Ejemplo 646

7-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro [4.4]nonano

Paso 1. tert-butil 3-yodo-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxylato.

A una solución de 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidina-1- carboxilate de tert-butilo (1.00 g, 0.00392 mol) en acetonitrilo anhidro (20.00 mL, 0.3829 mol) se añadió bicarbonato de sodio (0.658 g, 0.00783 mol) y yodo (2.98 g, 0.0117 mol). La mezcla resultante se protegió de la luz y se agitó a t. amb, por 24 h. La mezcla se enfrió a 0° C y se añadió cuidadosamente se añadió tiosulfato de sodio hasta la desparación del color oscuro del yodo. La capas en la mezcla de reacción fueron separadas y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron pro vacío. El eter crudo se purificó usando CombiFlash, eluyendo con 0 a 30% AcOEt en haxano, para dar el yodoeter como una mezcla de diasteroisómeros. CL-EM (M+Na) 404.1.

Paso 2. 4,4-dimetil-1-oxa-7azaspiro[4.4]nonano-carboxilato de tert-butilo

Una mezcla de 3-yodo-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de tert-butilo (0.47 g, 0.0012 mol), tris(trimetilsilil)silano (0.456 mL, 0.00148

mol) y 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (0.002 g, 0.00001 mol) en tolueno (10 mL, 0.09388 mol) se calentó a 90°C durante toda la noche. Los volátiles se removieron al vacío y el residuo se purificó por CombiFlash, eluyendo con AcOEt en hexano de 0 a 30% para obtener el compuesto THF. CL-EM (M+Na) 278.2.

Paso 3. 7-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano

Una mezcla de 2,3,3-trimetil-1-oxa-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de tert-butilo (25.0 mg, 0.0000979 mol) y 4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de tert-butilo (25 mg, 0.0000979 mol) se trató con 1 mL de TFA a temperatura ambiente por 30min. Los volátiles se removieron al vacío y la sal de TFA resultante se usó directamente en el paso siguiente. A una mezcla de la sal de TFa hecha arriba en N,N-dimetilformamida (0.50 mL, 0.0064 mol) se adicionaron ácido 1-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (38.5 mg, 0.000196 mol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (104 mg, 0.000235 mol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0.0853 mL, 0.000490 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h y el producto se aisló y purificó mediante HPLC-FR. CL-EM (M+H) 334.2.

Ejemplo 647

4-(4-{1-[(3-ter-butil-3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}-3-fluorofenil) piperazina-1-carboxilato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 & 3-6 del ejemplo 628. CL-EM: m/z 448.1 $(M+H)^+$ y 470.1 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 648

N,N-Dietil-5-[3-fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 & 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 528.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 649

(1S)-1'-({1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'- pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 103. CL-EM: m/z 425.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 650

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 118. CL-EM: m/z 419.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 651

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 118. CL-EM: m/z 419.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 652

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 118. CL-EM: m/z 419.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 653

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al presentado para la síntesis del ejemplo 118. CL-EM: m/z 419.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 654

N-Etil-5-[3-fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 & 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 500.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 655

5-[3-fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-spiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-isopropilpiridina-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 & 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 514.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo A

Ensayos enzimáticos de 11βHSD1

Todos los ensayos *in vitro* fueron realizados con extractos clarificados como fuente de actividad de 11βHSD1. Células HEK-293 transitoriamente transfectadas que expresan una versión completa de la 11βHSD1 humana marcada con un epítope fueron colectadas por medio de centrifugación. Aproximadamente 2x 10^7 células fueron resuspendidas en 40 mL de amortiguador de lisis (25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 0.1 M NaCl, 1 mM $MgCl_2$ y 250 mM sacarosa) y fueron lisadas en un microfluidizador. Los extractos fueron clarificados por medio de centrifugación y se congelaron alícuotas de los sobrenadantes.

La inhibición de 11βHSD1 por los compuestos en prueba fue estimada *in vitro* por medio de un ensayo de centelleo de proximidad (SPA). Los compuestos en prueba secos fueron diluidos en DMSO a 5 mM. Estos fueron diluidos en DMSO a una concentración apropiada para el ensayo SPA. 0.8 µL de una serie de diluciones 1:2 de los compuestos fueron puestos en cajas de 384 pozos con DMSO de tal forma que se cubrieran 3 logaritmos de concentraciones de los compuestos. 20 µL de extractos clarificados fueron añadidos a cada pozo. Las reacciones fueron iniciadas con la adición de 20 µL de una mezcla de sustrato y cofactor en amortiguador de ensayo (25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 0.1 M NaCl, 1 mM MgCl2) a una concentración de 400 µM de NADPH, 25 nM de ^{3}H-cortisona y 0.007% de TritonX-100. Las cajas fueron incubadas a 37°C por una hora. Las reacciones fueron detenidas con la adición de 40 µL de esferas para SPA cubiertas de anticuerpos contra ratón y preincubadas con 10 µM carbenoxolona y un anticuerpo monoclonal específico contra cortisol. Los platos acabados fueron incubados por un mínimo de 30 minutos a temperatura ambiente antes de ser estimados en un contador de centelleo Topcount. Controles sin extracto, extracto inhibido y sin anticuerpo fueron estimados rutinariamente. Aproximadamente 30% de la cortisona añadida es reducida por 11βHSD1 en la reacción no inhibida bajo estas condiciones.

Compuestos en prueba con un IC_{50} de menos de alrededor 20 µM en este ensayo se consideraron activos.

Ejemplo B

Ensayos celulares de actividad de HSD

Células sanguíneas periféricas mononucleares (PBMCs) fueron aisladas de voluntarios humanos normales por medio de centrifugación de densidad de Ficoll. 4 x10^5 células fueron añadidas en cada pozo en 200 µL de medio AIM V (Gibco-BRL) en platos de 96 pozos. Las células fueron estimuladas por una noche con 50 ng/mL de IL-4 recombinante humana (R&D Systems). La siguiente mañana, 20 nM de cortisona (Sigma) se añadieron en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de compuesto. Las células fueron incubadas por 48 horas y luego se colectaron los sobrenadantes. La conversión de cortisona a cortisol fue estimada por medio de un ELISA comercial (Assay Design).

Compuestos en prueba con un IC_{50} de menos de alrededor 20 µM en este ensayo se consideraron activos.

Ejemplo C

Ensayo Celular para evaluar el antagonismo al MR

Ensayos de antagonismo a MR fueron esencialmente realizados como se ha descrito anteriormente (Jausons-Loffreda et. al. J Biolum and Chemilumin, 1994, 9: 217-221). En breve, células HEK293/MSR (Invitrogen Corp.) fueron cotransfectadas con tres plásmidos: 1) uno diseñado para expresar una fusión del dominio de unión a AND de GAL4 y el dominio de unión a ligando del receptor de mineralocorticoides, 2) uno que contiene la secuencia de activación de GAL4 en frente del gen reportero luciferasa de luciérnaga (pFR-LUC, Stratagene, Inc.), y 3) uno que contiene el gen reportero luciferasa renilla clonado corriente abajo del promotor de la quinasa de timidina (Promega). Las transfecciones fueron realizadas usando el reactivo FuGENE6 (Roche). Células transfectadas estaban listas para su uso en ensayos subsiguientes 24 horas después de la transfección.

Con el objetivo de evaluar la capacidad de un compuesto para inhibir el MR, compuestos en prueba fueron diluidos en medio de cultivo celular (E-MEM, 10% FBS despojado en carbón, 2 mM L-glutamina) suplementado con 1 mM aldosterona y añadidos a las células transfectadas por 16-18 horas. Después de la incubación de las células con el compuesto de prueba y aldosterona, la actividad de la luciferasa de luciérnaga (que indica la estimulación del MR por

aldosterona) y la luciferasa Renilla (control de normalización) fueron estimadas usando el Sistema de Medición de Luciferasa Dual-GLO (Promega). Antagonismo del receptor de mineralocorticoides fue determinado observando la capacidad de un compuesto de prueba de atenuar la actividad de la luciferasa de luciérnaga inducida por aldosterona.

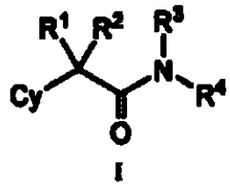
Compuestos con un IC_{50} de 100 μM o menos fueron considerados activos.

Varias modificaciones de la invención, sumadas a las descritas anteriormente, serán evidentes para aquellos que conocen las técnicas de la descripción anterior. Se pretende que estas modificaciones también formen parte de las reivindicaciones incluidas. Todas las referencias, incluyendo todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones, citadas en la presente solicitud se incorporan aquí en referencia a su totalidad.

REIVINDICACIONES

Lo que se reclama es:

1. Un compuesto de fórmula I:



I

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Cy es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z;

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un grupo cicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, o un grupo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 R^5;

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 – W'-X'-Y'-Z';

R^5 es un grupo halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' y W'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{1-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, donde dichos grupos alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{12-6}, alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, o dialquilamino C_{2-6},

X, X' y X'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo,

heterocicloalquilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilalquenilo, heteroarilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilalquinilo, heteroarilalquinilp, heterocicloalquilalquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupo halo, CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8};

Y, Y' y Y'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, en donde dichos alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 grupos halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8};

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dichos grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^c(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

En donde dos –W-X-Y-Z unidos al mismo átomo, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z'';

En donde dos –W'-X'-Y'-Z' unidos al mismo átomo, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z'';

En donde –W-X-Y-Z no es H;
En donde –W'-X'-Y'-Z' no es H;
En donde –W''-X''-Y''-Z'' no es H;

R^a es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, (alcoxi C_{1-6})- alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^b es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

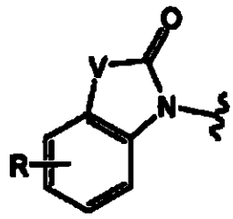
o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros.

Con las siguientes condiciones:

a) Cuando R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo piperidinilo, dicho grupo piperidinilo es no sustituido o sustituido por un grupo diferente a:



En donde:

V es CH_2CH_2, CH=CH o CH_2O; y

R es H, halo o alquilo C_{1-5}.

b) Cuando R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo piperazinilo, dicho Cy está sustituido por al menos un –W-X-Y-Z.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es arilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, o haloalcoxilo C_{1-4}.

5. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos halo, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, o haloalcoxilo C_{1-4}.

6. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros.

7. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo ciclopropilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 –W'-X'-Y'-Z'.

9. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo piperidinilo o pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 –W'-X'-Y'-Z'.

10. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo piperidinilo o pirrolidinilo, sustituido con 2, 3 ó 4 –W'-X'-Y'-Z', en donde dos –W'-X'-Y'-Z' están unidos al mismo átomo y forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros, opcionalmente sustituidos por 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z''.

11. El compuesto de la reivindicación 1 en donde -W-X-Y-Z es un grupo halo, ciano, cianoalquil C_{1-4}, nitro, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, haloalquilo C_{1-8}, alquiltio C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, alcoxilo C_{1-8}, alqueniloxi C_{2-8}, haloalcoxilo C_{1-4}, OH, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, $OC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cS(O)_2R^d$, $C(O)OR^a$, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aNR^cR^d$, $S(O)_2R^d$, SR^d, $C(O)NR^cR^d$, $C(S)NR^cR^d$, ariloxilo, heteroariloxilo, cicloalquiloxilo, cicloalqueniloxilo, heterocicloalquiloxilo, arilalquiloxilo,

heteroarilalquiloxilo, cicloalquilalquiloxilo, heterocicloalquilalquiloxilo, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo;

En donde cada uno de dichos grupos alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, haloalquilo C_{1-8}, alquiltio C_{1-4}, haloalquiltio C_{1-4}, alcoxilo C_{1-8}, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquiloxilo, heteroarilalquiloxilo, heteroariloxialquilo, ariloxilo, heteroariloxilo, cicloalquiloxilo, cicloalqueniloxilo, heterocicloalquiloxilo, arilalquiloxilo, heteroarilalquiloxilo, cicloalquilalquiloxilo, heterocicloalquilalquiloxilo, heteroariloxialquilo, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterociloalquilo, arialquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo, ciano, nitro, hidroxi(alquilo C_{1-8}), aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, cianoalquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, OH, OR^a, (alcoxi C_{1-4}) alquilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $C(O)R^a$, (cicloalquilalquil)-C(O)-, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)R^a$, $NR^cS(O)_2R^d$, $C(S)NR^cR^d$, $S(O)_2R^d$, SR^d, (alquilo C_{1-4}) sulfonilo, arilsulfonilo, arilo opcionalmente sustituido con halo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo.

12. El compuesto de la reivindicación 1 en donde -W-X-Y-Z es un grupo halo, ciano, cianoalquilo C_{1-4}, nitro, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{1-8},haloalquilo C_{1-8}, alcoxilo C_{1-10}, haloalcoxilo C_{1-4}, OH, alcoxialquilo C_{1-8},amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, $OC(O)NR^cR^d$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquiloxilo, heteroarilalquiloxilo, heteroarilalquil, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilaquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo, o heterocicloalquilalquilo;

en donde cada uno de dichos grupos alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{1-8},haloalquilo C_{1-8}, alcoxilo C_{1-8}, ariloxilo, heteroariloxilo, arilalquiloxilo, heteroarilalquiloxilo, heteroariloxialquil, ariloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilaquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo, o

heterocicloalquilalquilo, está opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 grupos halo, ciano, nitro, hidroxi-(alquilo C_{1-8}), aminoalquil, dialquilaminoalquil, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, OH, alcoxialquil C_{1-8}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cS(O)_2R^d$, (alquilo C_{1-4}) sulfonilo, arilsulfonilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1 en donde –W-X-Y-Z es un grupo halo, ciano, cianoalquilo C_{1-4}, nitro, nitroalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, OH, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo.

14. El compuesto de la reivindicación 1 en donde –W-X-Y-Z es un grupo halo, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}.

15. El compuesto de la reivindicación 1 en donde:

–W'-X'-Y'-Z' es un grupo halo, OH, ciano, CHO, COOH, C(O)O- (alquilo C_{1-4}), C(O)- (alquilo C_{1-4}), SO_2-(alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, o $-L-R^7$, en donde dicho grupo alquilo C_{1-4} o alcoxilo C_{1-4}, está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, OH, COOH o C(O)O- (alquilo C_{1-4});

L está ausente o es O, CH_2, $NHSO_2$, N[C(O)- (alquilo C_{1-4})]; y

R^7 es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo, OH, ciano, CHO, COOH, C(O)O- (alquilo C_{1-4}), C(O)- (alquilo C_{1-4}), SO_2- (alquilo C_{1-4}), SO2-NH(alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquil C_{1-4}, arilo, heteroarilo o ariloxilo.

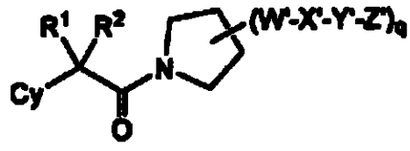
16. El compuesto de la reivindicación 1 en donde -W'-X'-Y'-Z' es un grupo halo; alquilo C_{1-4}; haloalquilo C_{1-4}; OH; alcoxilo C_{1-4}; haloalcoxilo C_{1-4}; hidroxialquilo; alcoxialquilo; arilo; heteroarilo; arilo sustituido con un grupo halo, alquilo C_{1-4}, alcoxlo C_{1-4}, arilo, heteroarilo o ariloxilo; o heteroarilo ustituido con un grupo halo, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, arilo o heteroarilo.

17. El compuesto de la reivindicación 1 en donde dos -W'-X'-Y'-Z' están unidos al mismo átomo y forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o

heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros, opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 -W"-X"-Y"-Z".

18. El compuesto de la reivindicación 1 en donde -W"-X"-Y"-Z" es un grupo halo, ciano, cianoalquilo C_{1-4}, nitro, nitroalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, OH, (alcoxi C_{1-4})-alquilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-8}, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula II:



II

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Cy es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z;

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un grupo cicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, o un grupo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 R^5;

R^5 es un grupo halo, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' y W" cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-8}, alquenilenilo C_{2-8}, alquinilenilo C_{2-8}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, en donde dichos grupos alquilenilo C_{1-8}, alquenilenilo C_{2-8}, alquinilenilo C_{2-8} están cada uno

opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, o dialquilamino C_{2-8},

X, X' y X'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-8}, alquenilenilo C_{2-8}, alquinilenilo C_{2-8}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilalquenilo, heteroarilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquinil, cicloalquilalquinil, heteroarilalquinil, heterocicloalquilalquinil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupo halo, CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8};

Y, Y' y Y'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-8}, alquenilenilo C_{2-8}, alquinilenilo C_{2-8}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, en donde dichos grupos alquilenilo C_{1-8}, alquenilenilo C_{2-8}, alquinilenilo C_{2-8} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8};

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, oxo, sulfuro, CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8}, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dichos grupos alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^c(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

en donde dos –W-X-Y-Z unidos al mismo átomo, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z'';

En donde dos –W'-X'-Y'-Z' unidos al mismo átomo, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z'';

En donde –W-X-Y-Z no es H;

En donde –W'-X'-Y'-Z' no es H;

En donde –W''-X''-Y''-Z'' no es H;

R^a es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, (alcoxi C_{1-6})- alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^b es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

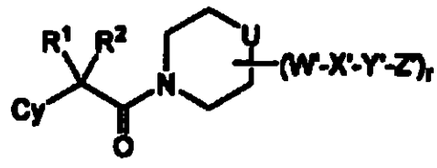
o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquil de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

q es 0, 1, 2, 3 ó 4.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula III:



III

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Cy es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z;

U es NH, CH_2 u O;

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un grupo cicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, o un grupo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 R^5;

R^5 es un grupo halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' y W'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, en donde dichos grupos alquenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, o dialquilamino C_{2-6}.

X, X' y X'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilalquenilo, heteroarilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilalquinilo, heteroarilalquinil, heterocicloalquilalquinil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupo halo, CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6};

Y, Y' y Y'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, en donde dichos grupos alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6};

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, oxo, sulfuro, CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dichos grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a,

SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^c(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

En donde dos –W-X-Y-Z unidos al mismo átomo, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z'';

En donde dos –W'-X'-Y'-Z' unidos al mismo átomo, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z'';

En donde –W-X-Y-Z no es H;

En donde –W'-X'-Y'-Z' no es H;

En donde –W''-X''-Y''-Z'' no es H;

R^a es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, (alcoxi C_{1-6})- alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^b es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

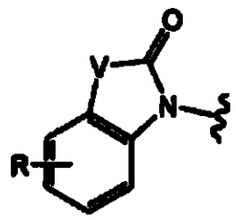
R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

r es 0, 1, 2, 3 ó 4.

Con las siguentes condiciones:

a) Cuando U es CH_2, entonces –W'-X'-Y'-Z' forma un grupo diferente a:



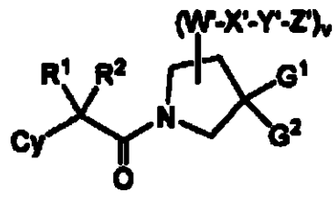
En donde:

V es CH_2CH_2, CH=CH o CH_2O; y

R es H, halo o alquilo C_{1-5}.

b) Cuando U es NH, Cy está sustituido con al menos un –W-X-Y-Z.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula IV:



IV

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Cy es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z;

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un grupo cicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, o un grupo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 R^5;

G^1 y G^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z'';

R^5 es un grupo halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^c(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' y W'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{1-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, en donde dichos grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, o dialquilamino C_{2-6},

X, X' y X'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilalquenilo, heteroarilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilalquinilo, heteroarilalquinilo, heterocicloalquilalquinil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo, CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6};

Y, Y' y Y'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, en donde dichos grupos alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6};

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, oxo, sulfuro, CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dichos grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^c(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

En donde dos –W-X-Y-Z unidos al mismo átomo, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z'';

En donde –W-X-Y-Z no es H;

En donde –W"-X"-Y"-Z" no es H;

R^a es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, (alcoxi C_{1-6})- alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^b es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

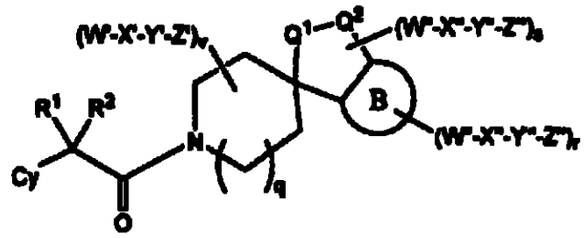
o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquil de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

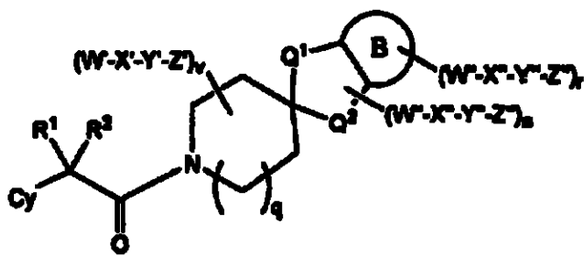
o R^e y R^f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquil de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

v es 0, 1 ó 2.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula Va o Vb:



Va



Vb

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo B es un grupo arilo o heteroarilo fusionado de 5 ó 6 miembros;

Q^1 es O, S, NH, CH_2, CO, CS, SO, SO_2, OCH_2, SCH_2, $NHCH_2$, CH_2CH_2, CH=CH, $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 o SO_2NH;

Q^2 es O, S, NH, CH_2, CO, CS, SO, SO_2, OCH_2, SCH_2, $NHCH_2$, CH_2CH_2, CH=CH, $COCH_2$, CONH, COO, $SOCH_2$, SONH, SO_2CH_2 o SO_2NH;

Cy es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z;

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un grupo cicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, o un grupo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 R^5;

R^5 es un grupo halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' y W'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, en donde dichos grupos alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, o dialquilamino C_{2-8},

X, X' y X'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilalquenilo, heteroarilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilalquinilo, heteroarilalquinilo, heterocicloalquilalquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupo halo, CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8};

Y, Y' y Y" cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, en donde dichos grupos alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6} están cada uno ocpionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6};

Z, Z' y Z" son cada uno, independientemente, H, halo, oxo, sulfuro CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, donde dichos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^c(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

En donde dos –W-X-Y-Z unidos al mismo átomo, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W"-X"-Y"-Z";

En donde –W-X-Y-Z no es H;

En donde –W"-X"-Y"-Z" no es H;

R^a es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, (alcoxi C_{1-6})- alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^b es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquil de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquil de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros;

q es 0 ó 1;

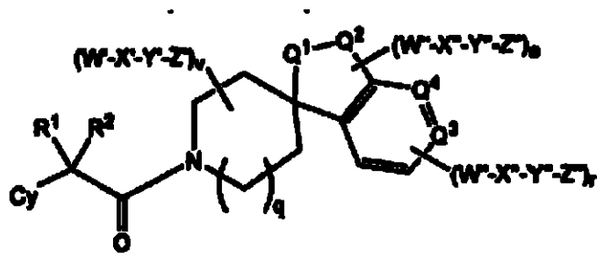
v es 0, 1 ó 2;

r es 0, 1 ó 2;

s es 0, 1 ó 2; y

la suma de r y s es 0, 1 ó 2.

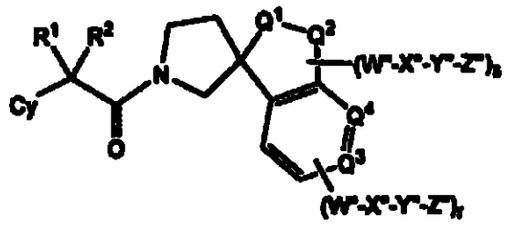
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula VI:



VI

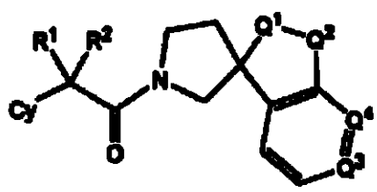
en donde Q^3 y Q^4 son cada uno, independientemente CH o N.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula VII:



VII;

25. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula VIII:



VIII;

26. un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado a partir de:

1-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)carbonil)pirrolidin-3-ol;
1-[(1-fenilciclopropil)carbonil]pirrolidin-3-ol;
1-[(1-fenilciclopropil)carbonil]pirrolidin-3-ol;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2-fenilpirrolidina;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,3-dihidroespiro[inden-1,4'-piperidina];
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpiperidina;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidina-4-carbonitrilo;
1-{[1-(4-ciclofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenoxidopiperdidina
1-{[1-(4-ciclofenil)ciclopropil]carbonil}-1-metilespiro[indole-3-4'-piperidina]-2(1H)ona;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidina-4-ol;
3-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)benzoato de metilo;
4-benzil-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-ol;
4-(4-tert-butil-1,3-tiazol-2-il)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin;
4-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)benzoato de metilo;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}eespiro[indole-3,4'-piperidina]-1(2H)-Carboxilato de tert-butilo;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,3-dihidro-1H-eespiro[isoquinolina-4,4'-piperidina];
8-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenil-1-oxa-2,8-diazaeespiro[4.5]dec-2-eno;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-[3-(trifluorometil)fenil]piperidina;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-(4-fenil-1,3-tiazol-2-il)piperidina;
7-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,7-diazaeespiro[4.5]decano-2-carboxilato de tert-butilo;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1H eespiro[isoquinolina-4,4'-piperidina]-2(3H)-carboxilato de tert-butilo;
7-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,7-diazaeespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de tert-butilo;
4-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina;
4-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina;
4-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidina;
2-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)pirazina;
3-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina;

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidina;
3-(3-clorofenil)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidina;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidina;
2-(1-{[clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolodin-3-il)piridina;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidina-3-ol;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2-naftil)pirrolidina;
3-benzil-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolodina;
1-{[1-(clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(fenilsulfonil)pirrolidina;
2-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-5-(4-fluorofenil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(4-fenoxifenil)pirrolidina;
1-{[1-(4-clorofenil)cloropropil]carbonil}-4-fenil pirrolodina-3-carboxilato de metilo;
1-{(4-clorofenil)cloropropil]carbonil}-3-(4-metoxifenil)pirrolidina;
1-((4-clorofenil)cloropropil]carbonil)-3-(4-trifluorofenil)pirrolidina;
3-(4-clorofenil)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidina;
4-(1-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina;
4-(1-{[4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)piridina;
4-(1-{[1-(metilfenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidina;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidina;
3-{[2-(4-clorofenil)ciclopropil]calbonil}-1,2,3,4,4^a,5,6,10b-octahidrobenzo[f]isoquinolina;
2-{[1-(4-clorofenil)cicloprpil]carbonil}-2,3,3^a,4,5,9b-hexahidro-1H-benzo[e]isoindol;
2-{[1-(4-clorofenil)cicloprpli]carbonil}-1,2,3,3^a,8,8^a-hexahidroindeno[1,2-c]pirrol;
1'-{[1-(4-clorofenil)cicloprpil]carbonil}-1,3-dihidroeespiro[indeno-2,4-piperidina];
3—{[1-(4-clorofenil)cicloprpil]carbonil}-2,3,4,4^a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina;
2-{[1-(4-clorofenil)cicloprpil]carbonil}-1,2,3,4,10,10^a-hexahidro pirazino[1,2-a]indol;
1'-{[1-(4-clorofenil)cicloprpil]carbonil}-eespiro[cromeno-2,4'-piperidina];
1'-{[1-(4-clorofenil)cicloprpil]carbonil}-3H-eespiro[2-benzofuran-1,4'-piperidina];
1'-{[1-(4-clorofenil)cicloprpil]carbonil}-eespiro[indol-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona;
8-{[1-(4-clorofenil)cicloprpil]carbonil}-2,8-diazaeespiro[4.5]decan-3-ona;
2-{[1-(4-clorofenil)cicloprpil]carbonil}-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolina;
6-{[1-(4-clorofenil)cicloprpil]carbonil}-4,5,6,7-tetrahidrotrieno[2,3-c]piridina;
1-{[1-(4-clorofenil)cicloprpil]carbonil}indolina;
2-{[1-(4-clorofenil)cicloprpil]carbonil}-isoindolina;

8-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona;
4-benzilidina-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidina;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,4'-bipiperidina;
4-(1{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-piperidin-4-il)piridina;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(4-fluorofenil)pirrolidina;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(3-fluorofenil)pirrolidina;
N-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-piperidina-4-il)-N-fenilpropanamida;
2-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-octahidropirrolo[1,2-a]pirazina;
4-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-piperazina-1-carbaldehido;
4-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2-metil-1-fenilpiperazina;
4-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2-metil-1-fenilpiperazina;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-(piridin-4-ilmetil)piperazina;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-(2-tienilsulfonil)piperazina;
2-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-piperidin-2-il)etanol;
2-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-piperidin-4-il)etanol;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-(4-fluorofenil)piperidina;
4-(4-clorofenil)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,2,3,6-tetrahidropiridina;
(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-2-il)metanol;
2-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-2-il)etanol;
(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-2-il)metanol;
(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-2-il)metanol;
1,1-dioxido de 1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[1,2-benzisotiazol-3,3'-pirrolidina]
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclobutil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-{[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-{[1-(4-metoxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-{[1-(2,4-diclorofenil) ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina];

1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidina]-7-ona;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidina]-3-ona;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,3'-pirrolidina]-1-ona;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[indole-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
1'-({1-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidina]-3-ona;
1'-({1-[4(difluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidina]-3-ona;
1'-{[1-(6-fenilpiridina-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-{[1-(6-fenilpiridina-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-{[1-(4-pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[Furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidina]-3-ona;
1'-{[1-(4-pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidina]-3-ona; y
1'-{[1-(6-pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado a partir del grupo que comprende:

1'-{[1-(6-Pirrolidina-1-ilpiridina-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-Benzofuran-1,3'-Pirrolidina]-3-ona;
1'-({1-[4-(2-Oxo-1,3-oxazolidina-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(2-feniletoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-[(1-{4-[(1-metilciclopropil)metoxi]fenil}ciclopropil)-carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-[(1-{4-[(2-fluorobenzil)oxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(quinolin-2-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1,3-benzotiazol-2-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-{[3,5-bis(trifluorometil)benzil]oxi}fenil)-ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[2-(4-fluorofenil)etoxi]fenil}ciclopropil)-carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-[(4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)metil]benzonitrilo;

1'-{[1-(4-fenoxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1-({1-[4-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-piridin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-ciclopropilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(2-fluoro-4-piridin-2-ilfenil)ciclopropil]-carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[(E)-2-(4-metilfenil)vinil]fenil}-ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Piridin-2-iletoxi)fenil]cicropropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1' -({1-[4-(2-Piridin-2-iletoxi)fenil]cicropropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[(E)-2-Piridin-4-ilvinil]fenil}ciclopropil)-carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4'-(Metilsulfonil)bifenil-4-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'- pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(3-Metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(4-Metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2H-Indazol-2-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1H-Benzimidazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Metil-1H-Imidazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Hidroxiciclopentil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Ciclopentilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Hidroxiciclopentil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Hidroxiciclobutil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Hidroxiciclobutil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1[4-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espirol[furo[3,4-c]piridina1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Ciclrbutilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona:

1'-({1-[4-(4-Hidroxitratahidro-2H-piran-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(4-Hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'pirrolidin]-3-ona:

1'-({1-[4-(2-Amino-1,3'-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'pirrolidina]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Etil-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]pirridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[[4-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]pirido-1,3'-pirrolidin]-3-ona

1'({1[4-(1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-(1-{1-(4-Clorofenil)-3-(metoximetoxi)ciclobutil]carbonil}pirrolidin-3-il)pirridina;

3-(3-Clorofenil)-1-[[1-(4-clorofenil)-3(metoximetoxi) ciclobutil]carbonil}pirrolidina;

1'{[trans-1-(4-Clorofenil)-3-hidroxiciclobutil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'{[cis-1-(4-Clorofenil)-3-flurociclobutil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'{[cis-1-(4-Clorofenil)-3- flurociclobutil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin];

1'{[cis-1-(4-Clorofenil)-3- flurociclobutil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-b]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'{[cis-1-(4-Clorofenil)-3- flurociclobutil]carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-5,3'-pirrolidin]-7-ona;

3-(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclobutil]carbonil}pirrolin-3-il)piridin;

1'{[1-(4clorofenil)ciclobutil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]pirridin-5,3-pirrolidin]-7-ona ;

1'-({1-[4-(1H-Indazol-1-il)fenil]ciclobutil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] fenil]ciclobutil)carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclobutil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-Piridin-4-ilciclobutil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Piridin-4-ilfenil)ciclobutil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

N,N-Dimetil-4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1carboxamida;

1'-[(1-{6-[4-(Metilsulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il} ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{6-[4-(2-Fluorofenil)piperazin-1-il]piridin-3-il} ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il} ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{6-[3-Hidroxipirrolidin-1-il]piridin-3-il} ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

N-{1-[5-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1'3-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}acetamida;

1'-({1-[6-(1,3-Dihidro-2H-isoindol-2-il)piridin-3-il]ciclo-propil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(3,4-Dihidro-isoquinolin-2(1H)-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[[1-(6-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(4-Hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

N-{4-[5-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1'3-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}acetamida;

1'-({1-[6-(2-Fluorofenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(1-Benzotien-3-il) piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[[1-(2,3'-Bipiridin-5-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(1-Metil-1H-indol-5-il)piridina-3-il]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{6-[3-(Trifluorometoxi)fenil}piridina-3-il]ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(3-Tienil) piridina-3-il]ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{6-[3-(Trifluorometil)fenil]piridina-3-il]ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)piridina-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[[1-(6-Cloropiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(Benziloxi)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(Quinolin-3-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(Benziloxi)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[[1-(6-Cloropiridin-3-il)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(3,4-Dihidroisoquinolin-2(1H)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(1,3-Dihidro-2H-isoindol-2-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-(5-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de isobutilo;

2-[4-(5-{1-[(3-Oxo-1'H,3H--espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazin-1-il]benzonitrilo;

1'-[(1-{6-[4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro [furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{6-[3-(Trifluorometil)fenil]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro [furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{6-[3-(Trifluorometoxi)fenil]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro [furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-(5-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)benzonitrilo;

1'-({1-[6-(3-Cloro-4-fluorofenil) piridin-3-il}ciclopropil}carbonil)-3H-espiro [furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{6-[4-(Metoximetil)fenil]piridin-3il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro [furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

N-[3-(5-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin] -1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)fenil]acetamida; y

4-(5-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)benzamida,
o una sal farmaceúticamente aceptable de mos mismos.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que comprende:
1'-[(1-{6-[4-(Metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[6-(1-Metil-1H-indol-5-il)piridin-3-il]ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[6-(1-Benzotien-5-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-[[1-(6-Quinolin-3-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[6-(3-Tienil)piridin-3-il}ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(3-Metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil] ciclopropil}benzonitrilo;
4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil] ciclopropil}benzenocarbotioamida;
1'-[(1-{4-[(E)-2-Piridin-4-ilvinil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1 '-[(1- {4-[Ciclopentil(fluoro)metil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(Tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)- 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
(4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)acetato de tert-butilo;
(4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil] ciclopropil}fenoxi)acetonitrilo;
1'-[(1-{4-[(5-Metilisoxazol-3-il)metoxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1 '-({1 -[4-(Ciclopentilmetoxi) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina 1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1' -({ 1-[4-(Quinolin-3-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1' -({ 1-[4-(Quinolin-4-ilmetoxi) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(Quinolin-6-ilmetoxi) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(Piridin-3-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

6-(Trifluorometil)-1'-({1-[4-(trifluorometil)fenil]Ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina- 1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1 -[4-(Trifluorometoxi)fenil] ciclopropil}carbonil)-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina- 1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1 -(2,4-Difluorofenil) ciclopropil]carbonil} -6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4 c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1 -(1,3 –Benzotiazol-2-il) ciclopropil]carbonil} -6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4 c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil} -6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4 c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-Fluoro-1'-[(1–quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1 ,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1 -(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil} -4-fluoro-3H-espiro[furo[3,4 c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

7-Fluoro-1'-[(1-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Bromofenil)ciclopropil] carbonil} -7-fluoro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1 ,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'- {[1 -(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil }-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3 pirrolidin]-3-ona;

1'- {[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil}-6-cloro-3H-espiro[furo(3,4-c]piridina-l ,3'-pirrolidin]-3 -ona;

6-Cloro-1'-({1-[4-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1 ,3'-pirrolidin]-3-ona;

6-Cloro-1'-{[1-(2-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1 ,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({ 1 -[4-(4-Clorofenil)- 1,3-tiazol-2-il]ciclopropil }carbonil)-3H-espiro [furo[3,4-c]piridina- 1 ,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-(1- {[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil} ciclopropil)benzonitrilo;

1'- {[1-(3-(Hidroximetil)fenil) ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(Pirrolidin-1 -ilcarbonil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-(1 –{[3-Oxo- 1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3'-pirrolidin]- 1 '-il]carbonil} ciclopropil) benzohidrazida;

N-Metil-4-(1 -{ [3-oxo- 1' H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3'-pirrolidin]-1-il]carbonil}ciclopropil)benzamida;

4-(1-{[3-Oxo- 1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3'-pirrolidin]- 1 '-il]carbonil} ciclopropil) bencenocarbotioamida;

1 '-[(1-{4-[2-(Trifluorometil)- 1H-imidazol-4-il]fenil}ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

N-Ciclopropil-4'-{1-[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)bifenil-4-carboxamida;

1'-[(1-{4-[5-(Trifluorometil)-1H-1,2,4-triazol-3-il]fenil} ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({ 1-[4-(1-Metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3 -ona;

1'-({1-[4-(2-Amino- 1 ,3-oxazol-4-il)fenil]ciclopropil }carbonil)-3 H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin)-3 -ona;

1'- ([1-(4-Pirimidin-5-ilfenil) cicloptopil]carbonil} -3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3 -ona;

1 '-({ 1 -[4-(6-Fluoropiridin-3-il)fenilciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran- 1,3-pirrolidin]-3-ona;

1 '-({ 1 -[4-(6-Pirrolidin-1 -ilpiridin-3-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

N-Ciclopropil-5-[4-(1- ([3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil} ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida;

N-Metil-5-[4-(1-([3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil} ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida;

1'-({ 1-[4-(Metilsulfonil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro-benzofuran- 1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1 '-[(1 -{4-[(Trifluorometil)tiol fenil} ciclopropil)carbonil]-3H-espiro(2-benzofttran-1 ,3'-pirrolidin]-3-ona;

1 '-{[1-(4-Cloro-2-fluorofenil) ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]-3-ona;

1 '-({ 1 -[4-(2-Oxopiridin-1 (2H)-il)fenilciclopropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofiiran- 1,3'-pirrolidinl-3-ona;

4-[4-(l -{[3-oxo- 1 'H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]-l '-il]carbonil}ciclopropil)fenil piperazino-1-carboxilato de metilo;

1 '-[(1- (4-[4-(Metilsulfonil)-2-oxopiperazin- l -il]fenil} ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3'-pirrolidin]-3-ona;

7-Fluoro-1 '-[(1 -{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil} ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran- 1,3'-pirrolidin]-3-ona;

N-[4-(1 - {[3-Oxo-1 'H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]ciclopropanocarboxamida;

N-[4-(1 -{(3.Oxo-1 '1-l,3H-espiro~2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil} ciclopropil)fenil]bencenosulfonamida;

Metil ali[4-(1-{3-oxo- 1'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil} ciclopropil)fenilj carbamato;

1 '-({ 1 -[4-(1H-1,2,4-Triazol-1 -il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]-3-ona;

1 -{(1-Quinolin-6-ilciclopropil)carbonill-3H.espiro[2-benzotlran-1 ,3'-pirrolidin]-3-ona;

1 '-1(1 -Piridin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1 '-[(1-Quinolin-4-llciclopropil)carbonll]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-Quinolin-2-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-Piridin-2-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

2-(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil] carbonil}pirrolidina-3-il)-1,3-tiazol;

Trifluoroacetato de 1'-{[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil}espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil] carbonil}-3-piridin-4-ilpirrolidin-3-ol;
1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil] carbonil}-3-(3-fluoropiridin-4-il)pirrolidin-3-ol;
1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil] carbonil}-3-(2-fluorofenil) pirrolidin-3-ol;
1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil] carbonil}-3-[2-(hidroximetil) fenil]pirrolidin-3-ol;
1-{[1-(4-Clorfenil)ciclopropil] carbonil}-3-piridin-2-ilpirrolidin-3-ol;
1'-({1-[4-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
ácido [4-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'il]carbonil} ciclopropil)fenil] ciclopropil acético;
6-Cloro-1'-({1-[4-(Trifluorometil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
6-Cloro-1'-{[1-(4-metilfenil) ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1.3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(3-Tienil)fenil] ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil] carbonil}-3-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-ol;
1'-{[1-(2-Naftil)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3- ona;
1'-({1-[4-(Piridin-4-ilmetoxi) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
2-{[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]carbonil}octahidro-1H-isoindol;
1'{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil] carbonil}espiro[isocromeno-3,3'-pirrolidin]-1(4H)-ona;
N-(tert-Butil)-2-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-hidroxipirrolidin-3-il)bencenosulfonamida;
ácido 2-[(1-{[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]carbonil}-3-hidroxipirrolidin-3-il)metil]nicotínico;
1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil] carbonil}-3-fenilpirrolidina-3,4-diol;
1'-{[1-(2-Fluoro-4-piridin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
5-Metoxi-1'-{[1-(4-metilfenil) ciclopropil)carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-{[1-(4-Metilfenil)ciclopropil] carbonil}-3-oxo-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]-5-carbonitrilo;

1'-({1-[3'(Hidroximetil) bifenil-4-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espirol[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'{[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4b]piridina-5,e'-pirrolidin]-7-ona;
1'{[1-(2-Naftil)ciclopropil] carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
1'-({1-[4-(Difluorometoxi)fenil] ciclopropil}carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
1'-{[1-(4-{[4-(Trifluorometoxi) benzil]oxi}fenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3.4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona; y
1'-[(1-{4-[1-(4-Bromofenil)etoxi] fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

29. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que comprende:
1'{[1-(4-Piridin-3-ilfenil) ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
[4-(4{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'il)carbonil] ciclopropil}fenil)-1,3-tiazol-2-il]acetonitrile;
1'({1-[4-(2-Piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(1-Propionil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'pirrolidin]-1'il]carbonil}ciclopropil)fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de etilo;
4-[(E)-2-(4-{1(3-Oxo-1'H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'il)carbonil]ciclopropil}fenil)vinil]benzonitrilo;
1'{[1-{2(Fluoro-4-piridin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-[1-{2-Fluoro-4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-ilfenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(2H-Indazol-2-il)fenil] ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(4-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxipirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil))-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(2-Oxopirrolidon-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-[(1-{4-[4-Isopropil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]fenil} ciclopropil)carbonil]-3H-espiro olidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(2-Oxoimidazolin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-[(1-{4-[4-Isopropil-2-oxo-1,3-oxasolidin-3-il]fenil} ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3.oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
3-oxo-4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de metilo;
1'-[(1-{6-[4-(Ciclopropil carbonil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-[(1-{6-[4-(Piridin-4-iloxi)piperidin-1-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-[(1-{6-[3-(Piridin-4-iloxi)pirrolidin-1-il]piridin-3.il}ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(6-Metoxipiridin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
[4'-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)bifenil-3-il]acetonitrilo;
1'-({1-[4-(6-Aminopiridin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(6-Hidroxipiridin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(5-Metilpiridin-2-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-[(1-{4-[(Piridin-2-iloxi)metil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[(Piridin-3-iloxi)metil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[(Piridin-4-iloxi)metil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

3-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzonitrilo;

1'-[(1-Bifenil-3-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(1-Naftil)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-Quinolin-6-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[(5-Metilisoxazol-3-il)metoxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Piridin-3-il-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H- espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[5-(Trifluorometil)-1,3,4-oxidiazol-2-il]fenil} ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-tert-Butil-1,3-tiazol-2-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1',1"-[1,4-Fenilenobis(ciclopropano-1,1-diilcarbonil)]bis(-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-Hidroxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1-Metoxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-Piridin-3-ilciclobutil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclobutil] carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclobutil] carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;

1-{[1-(4-Clorofenil) ciclobutil] carbonil}-4-fenilpirrolidin-3-ol;

6-{[1-(4-Clorofenil) ciclobutil] carbonil}-1,3,3-trimetil-6-azabiciclo[3.2.1]octano;

(1-{[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-2-il)metanol;
(1-{[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidin-2-il)metanol;
(1-{[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidin-2-il)metanol;
1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidina;
1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}azepano;
3-Cloro-N-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)-2-metilbenceno sulfonamida;
Ácido 1-{[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidina-3-carboxílico;
(1-{[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]carbonil}-4-fenilpirrolidina-3-il)metanol;
2-[1-{[1-(4-Clofenil) ciclopropil]carbonil}-4-(hidroximetil) pirrolidin-3-il]fenol;
2-{[-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,2,3,3a,4,9b-hexahidro cromeno[3,4-c]pirrol;
2-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil] carbonil}-8-(metilsulfonil)-2,8-diazapiro[4.5]decano;
3-(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil] carbonil}pirrolidin-3-il)piridina;
3-(1-{[1-(4-Fenoxifenil)ciclopropil] carbonil}pirrolidin-3-il)piridina;
3-[1-({1-[4-(Ciclopentiloxi)fenil] ciclopropil}carbonil)pirrolidin-3-il]piridina;
4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridina-2-il)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo;
1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil] carbonil}-3-isopropilpirrolidina;
3-(1-{[1-(4-clolofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)benzoato de metilo;
1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil-3-(2-metilfenil) pirrolidina;
1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil-3-(2-metoxifenil) pirrolidina;
1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil-3-(2,6-dimetilfenil) pirrolidina;
1-(4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)pirrolidin-2-ona;
3-(4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)-1,3-oxazolidin-2-ona;
4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenol;
4-[1-({1-[4-(Benziloxi)fenil] ciclopropil}carbonil)pirrolidin-3-il]piridina;
4-[1-({1-[4-(Aliloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)pirrolidin-3-il]piridina;
4-[1-({1-[4-(Piridin-4-iloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)pirrolidin-3-il]piridina;
4-[1-({1-[4-(3-Furiloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)pirrolidin-3-il]piridina;
4-[1-({1-[4-(Ciclopentiloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)pirrolidin-3-il]piridina;
4-[1-({1-[4-(Ciclohex-2-en-1-iloxi)fenil]ciclopropil}carbonil) pirrolidina-3-il]piridina;
3-[{4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)metil]piridina;
2-[{4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)metil]piridina;
4-[2-(4-{1-[(3-Piridin-4-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi) etil]morfolina;
1-óxido de 4-(1-{[1-(4-Clorofenil) ciclopropil] carbonil}pirrolidin-3-il)piridina;

4-(1-([1-(4-Clorofeil) ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)3-fluropiridina;
1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil carbonil}-3-isopropilpirrolidin-3-ol ;
3-tert-butil-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidina-3-ol;
1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2-Metilfenil)pirrolidin-3-ol;
[(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3-il)oxi]acetato de metilo;
Acido acetico [(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3-il)oxi];
1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(3-Cloropiridin-4-il)pirrolidin-3-ol;
trifluroacetato de 1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
trifluroacetato de 1'-{[1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
trifluroacetato de 1'-{[1-(4-Bromofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
trifluroacetato de 1'-{[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil}espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
trifluroacetato de 1'-{[1-(4-fenoxifenil)ciclopropil]carbonil}espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
trifluroacetato 1'-{[1-(4-Trifluorometil)tio]fenil}ciclopropil]carbonil}espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
trifluroacetato de1'-{[1-(3-Bromofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
trifluroacetato de 1'-{[1-(3-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil}espiro[pirido[3,4-d][1,3]oxazina-4,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona;
1'-{[1-(6-Cloropiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-d]Piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
1'-{[1-(4-Metilfenil)ciclorpopil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-d]Piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona; y
1'-{[1-(4-TrifluoroMetil) fenil]ciclorpopil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-d]Piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

30. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 seleccionado del grupo que comprende:
1'-{[1-(4-Metoxifenil)ciclorpopil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-d]Piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;

1'-{[1-(4-Trifluorometoxi)Fenil]ciclorpopil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-d]Piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
1'-{[1-(4-Fluorofenil)ciclorpopil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-d]Piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
1'-{[1-(2-Cloro-4-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
1'-{[1-(2,4-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]
1'-{[1-(3-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
1'-{[1-(3-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
1'-{[1-(2,3-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
1'-{[1-(2,4-Diclorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
4–[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il] piperazina-1-carboxilato de etilo;
1'-[(1-{6-[4-(Etilsulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-[(1-{6-[4-(Etilsulfonil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-[(1-{6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-(1-{6-(4Fenilpiperazin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-[(1-{6-[4-(3-metilbutanoil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-[(1-{6-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il]piridin-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-(1-{6-[2,5-Dihidro-1H-pirrol-1-il)piridin-3-il}ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-{[1-(6-piperidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'pirrolidin] -3-ona;

1'-({1-[4-(4-Acetil-2-oxo-piperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'pirrolidin]-3-ona;

4 –[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil) fenil]piperazin-1-carboxilato de tert-butilo;

1'-({1-[4-(4-Isobutilrilpiperazin-1-il)fenil]cicloprpil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1-[(1-{4-[4-(ciclopropil carbonil)piperazin-1-il]ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[4-(mEtilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-(1-{4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

N-Metil-N-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-sipiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]ciclopropanocarboxamido;

N-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]acetamida;

1'-({1-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1H-Pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Oxopiperidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1-Metil-3-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]imidazolidino-2,4-diona;

1'{[1-(4-Morfolin-4-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1-[4(1{[3-Fenilpirrolidin-1-il]carbonil}ciclopropil)fenil]pirrolidin-2-ona;

3-[4-(1-{[3-fenilpirrolidin-1-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona;

4-(4-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazin-1- carboxilato de metilo;

4-(4-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina-1-carboxilato de etilo;

1-Isobutilril-4-(4-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclipropil}fenil)piperazina;

1-acetil-4-(4-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina;

1-(ciclopropilcarbonil)-4-4(4-4{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbomil]ciclipropil}fenil)piperazina;

1-Isobutiliril-4-(5-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina;

1-(Ciclipropilcarbonil)-4-(5-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclorpropil}piridin-2-il)piperazina;

1'-[(1-piridin-3-ilcociopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

N-metil-4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]benzamido;

N,N-Dimetil-4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]benzamido;

1'-[(1-{6-[4-(Metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}ciclopropil)ccarbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(piridin-2-iloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espirol[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(Piridin-3-ilmetoxi)fenil]ciclopropil]}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(Piridin-3-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(Isoquinolin-1-ilmetoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-vinilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de metilo;

4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de etilo;

1'-({1-[4-(1-Acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il) fenil]ciclorpropil} carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-`1-(3-Metilbutanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

5-Hidroxi-1'-{[1-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'pirrolidin]-5-ol;

1'-({1-[4-(Pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-[6-Pirrolidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[fluoro[3,4-c]piridina-1,3'pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(4-Fenilpiperazin-1-il)piridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[fluoro[3,4-c]piridina-1,3'pirrolidin]-3-ona;

4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de metilo;

4-(5-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de etilo;

4-(5-{1-[(3-oxo-|'H,3H-espiro[furo[3,4-c]Piridina-1,3'-pirrolidin]-1' il)carboni1]ciclopropil}piridin-2-i1)piperanize-1-carboxilato de isopropilo;

1'-({|-[6-(4-clorofenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-prrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(4-Fluoro-2-metilfenil)piridin-3-i1]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-Quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-Cloro-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-Hidroxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-Metoxi-1'-[(1-quimpflin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[(4-Fluorobenzil)oxi]fenil} ciclopropil)carbonil)-3H-espiro[furo [3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-{[4-(Trifluorometil)benzil] oxi}fenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[(2-Cloro-4-fluorobenzil)oxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[(4-Bromo-2-fluorobenzil)oxi]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-spirp[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

3-Fluoro-4-[4-[(4-1{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furp[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil} fenoxi)metil]benzonitrilo;

1'-[(1-{4-[1-(2-Fluorofenil)etoxi] fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-[1-(4-{1-[(3-Oxo-1'H,3H-espiro[furp[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)etil]benzonitrilo;

1'-({1-[4-(Quinolin-2-ilmetoxi) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

6-Cloro-1'-{[1-(4-metoxifenil) ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil] carbonil}-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(Ciclopentiloxi)fenil] ciclopropil}carbonil)-3H-espiro [furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-Alliloxi)fenil]ciclo-propil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Metoxietoxi)fenil] ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(Ciclopropilmetoxi) fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Metilfenil)ciclopropil] carbonil}-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(4-Metilfenil)ciclopropil] carbonil}-3H- espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-Trifluorometil)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H- espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-Vinilfenil)ciclopropil] carbonil}-3H- espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[(E)-2-Piridin-2-ilvinil]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H- espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Isobutiril-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Acetilpiperidin-4-i1)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H- espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Etil 4-(4-{1-[(3-oxo-1'H,3H espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperidina-1-carboxilato;

1'-({1-[4-(1-Isobutirilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil)-3H- espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Propionilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H- espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[1-(3-Metilbutanoil) piperidin-4-il]fenil}ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Isopropil-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H- espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[2-(Dimetilamino)-1,3-tiazol-4-il]fenil}ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

3-Fluoro-4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'il)carbonil]ciclopropil}benzonitrilo;

1'-({1-[2-Fluoro-4(4-metil-1,3-tiazol-2-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona; y

1'-[(1-{4-[5-(Trifluoromentil)-1,3,4-oxadizol-2-il]fenil}ciclo-propil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona,

O una sal farmaceuticamente aceptable de los mismos

31. Un compuesto de acuerdo con al reivindicación 1 seleccionado del grupo q comprende:

1'-({1-[4-(3-Metilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Piridin-2-iletil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2-Fluoro-4(1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[2-Fluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(3-Amino-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1H-Benzimidazol-1-il)-2-fluorofenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{2-Fluoro-4-[2(trifluoro-metil)-1H-benzimidazol-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(2Metoxi-1H-benzimidazol-1-il)fenil] ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-(4-{1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina-1-carboxilato de etilo;

4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil}ciclo-propil)fenil]piperazina-1-carboxilato de isopropilo;

1'-({1-[4-(4-Propionilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(4-Isobutirilpiperazin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{(1-{4-[4-(Ciclopropil carbonil)piperazon-1-il]fenil] ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[4-(Metilsulforil) piperazin-1-il]fenil}ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'({1-[4-(2-Oxopiridin-1(2H)-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Metil [4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]carbamato;

N-[4-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]metanosulfonamido;

1'-{[1-(2-Fluorofenil)ciclo-propil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(2-Clorofenil)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(2-Bromofenil) ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[2-(Trifluorometil] ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(2-Metoxifenil)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(2-Metilfenil)ciclopropil] carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(2,3-Difluorofenil)ciclo-propil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-{[1-(2-Cloro-6-fluorofenil)ciclo-propil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[[1-(1-Naftil)ciclopropil] carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[[1-(2-Fluorofenil) ciclopropil] carbonil]-6-(trifluorometil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

6-Cloro-1'-[[1-(4-metilfenil) ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

6-Cloro-1'-({1-[4-(trifluoro-metil)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

6-Cloro-1'-[[1-(2,4-dufluorofenil) ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

6-Cloro-1'-({1-[3-(difluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[[1-(2,4-Diclorofenil)ciclo-propil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-metoxi-3H- espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil]-4-hidroxi-3H- espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

6-Cloro-1'-[[1-(3,4-diclorofenil) ciclopropil]carbonil]-3H- espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[[1-(4-Cloro-2-fluorofenil) ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

6-Cloro-1'-[[1-(2,4-difluorofenil) ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[[1-(2-Cloro-4-fluorofenil)ciclo-propil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[[1-(2,4-Difluorofenil)ciclo-propil]carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'({1-[4-(Metilito)fenil]ciclo-propil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[(trifluorometil)tio] fenil}ciclopropil)carbonil]-3H- espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'({1-[4-Clorofenil)ciclo-propil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1-[[1-(4-Clorofenil)ciclohexil] carbonil}azepano;

4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de metilo;

N,N-Dimetil-4-[4-(1{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxamido;

Metil 4-[3-fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclo-propil)fenil]piperazina-1-carboxamido;

1-({1-[2-Fluoro-4(4-propionilpiperazin-1-il)fenil]ciclo-propil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[2-Fluoro-4-(4-isobutirilpiperazin-1-il)fenil]ciclo-propil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'[(1-{4-[4-(Ciclopropil carbonil)piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil} ciclopropil) carbonil]- 3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)-2-fluorofenil]ciclopropil} carbonil)- 3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamido;

1'-({1-[4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

N,N-Dimetil-1-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclo-propil)fenil]piperidina-4-carboxamido;

4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de metilo;

4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de etilo;

1'-({1-[4-(4-Acetilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Isobutiripiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Propionilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[1(3-Metilbutanoil)piperidin-4-il]fenil}ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Acetilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Isobutiripiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Propionilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil))-3H-espiro[furo[3,4c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[1(3-Metilbutanoil)piperidin-4-il]fenil}ciclo-propil) carbonil]-3H-espiro[furo[3,4c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de metilo;

4-[4-(4-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de etilo;

4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de isopropilo;

4-hidroxi-4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclo-propil)fenil]piperidina-1-carboxilato de metilo;

4- hidroxi-4-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclo-propil)fenil]piperidina-1-carboxilato de etilo;

4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclo-propil}piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de metilo;

4-(5-{ 1 -[(3 -piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclo-propil}piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de etilo;

1 -Acetil-4-(5-(1 -1(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-1)carbonil]ciclo-propil}piridin-2-1)piperazina;

1 -Isobutiril-4-(5-(1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclo-propil}piridin-2-1)piperazina;

1 -(Ciclopropilcarbonil)-4-(5-{1-[(3-piridin-3 -ilpirrolidin-1-il) carbonil]ciclopropil} piridin-2-il)piperazina;

4-[4-(1 -{ [3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3-pirrolidin]-1' -1]carbonil} ciclo-propil)fenil]piperazina- 1-carboxilato de isopropilo;

1'-[(1-{4-[6-(Pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-3-1]fenil}ciclo-propil)carbonil]- 3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

N-Etil-N-metil-5-[4-(1-{[3-oxo- 1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,1-pirrolidin]- 1-ilIcarbonil}ciclo-propil)fenil]piridina-2-carboxamida;

N,N-Dietil-5-[4-(1- { [3-oxo- 1 'H,3H-espiro[2-benzofüran- 1 ,3-pirrolidin]- 1'-il]carbonil} ciclo-propil)fenil]piridina-2-carboxamida;

tert-Butil {4-[5-(1- {[3-oxo- 1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3'-pirrolidin]- 1 '-iticarbonil)ciclopropil)piridin-2-il]fenil) carbamato;

N,N-Dimetil-1-[5-(1-([3-oxo- 1 'H,3H-espirol2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]-1 ilIcarbonil }ciclo-propil)piridin-2-il]piperidina-4-carboxamida; and

1 '-{[1-(6-Piperidin- 1 -ilpiridin-3-1)ciclopropil]carbonil} -3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1 ,3-pirrolidin]-3-ona,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

32- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo e comprende:

1 '-({1 -[2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-1)fenil]ciclopropil}carbonil)-3 H-espiro 2-benzofuran-1 ,3-pirrolidin]-3-ona;

1 '-({ 1 -{2-Fluoro-4-(2-oxo-1 ,3-oxazolidi n-3-il)fenil]ciclopropil} carbonil)-3H-espiro(furol3,4-e]piridina- 1 ,3-pirrolidin]-3-ona;

1 '-({1-[4-(2-Oxoazetidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona;

1´-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxoazetidin-1-1)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

1'-({1-(4-(2-Oxoazetidin-1-1)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxoazetidin-1-1)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

4-{5-(1 - {[3-oxo- 1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1,3'-pirrolidin]- ~ il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-1]piperazina- 1 –carboxilato de propilo;

4-{5-(1 –{ [3-oxo-1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-1]piperazina- 1 –carboxilato de isobutilo;

4-{5-(1 –{ [3-oxo- 1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-1]piperazina- 1 –carboxilato de isopropilo;

4-[4-(1 -{ [3-oxo-1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-1]piperazina- 1 –carboxilato de etilo

4-[4-(1 - {[3-oxo-1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-1]piperazina- 1 –carboxilato de propilo

4-[4-(1 - { [3-oxo-1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-1]piperazina- 1 –carboxilato de isobutilo

1 '-((1 -{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-l -1]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]-3-ona;

1 '-[(1- (4-(4-{Ciclopropilacetil)piperazin- 1 –il]-2-fluorofenil}ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3'-pirrolidin]-3 -ona;

1 '-1(1 - (4-(4-(3-Metilbutanoil)piperazin-1 -il]fenil} ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidinl-3-ona;

1 '-[(1 -{2-F1uoro-4-[4-(3-metilbutanoil)piperazin- 1 -il]fenil}cidopropil) carbonil3-3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3-pirrolidin]-3-ona;

1'[(4(1 -(4-[4-(Tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperazin-1 -illfenil }ciclopropil)carbonlll-3H-espiro[2~benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-[3-fluoro-4-(1 -([3-oxo-l 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3'-pirrolidinl- 1'-illcarbonil) ciclopropil)fenil]piperazina-1 –carboxilato de etilo;

4-[3-fluoro-4-(1 -[[3-axo- 1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3-pirrolidin]-1 1]carbonil} ciclopropil)fenil]piperazina- 1 –carboxilato de propilo;

4-[3-Fluoro-4-(1 - {[3-oxo- 1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3-pirrolidin]-1 1]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilpiperazina- 1 -carboxamida;

1 '-({ 1-(2-Fluoro-4-(4-isobutirilpiperazin- 1 -1)fenil]ciclopropil}carbonil)- 3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona;

1 '-[(1{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-1]-2-fluorofenil} ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona;

4-[3-fluoro-4-(1 - {[3-oxo- 1´H, 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina -1 ,3'- pirrolidin)-1'-il]carbonil) ciclopropil)fenil]piperazina-1 –carboxilato de metilo;

4-[3-fluoro-4-(1 -[[3-oxo- 1´H, 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina -1 ,3'- pirrolidin)-1'-il]carbonil) ciclopropil)fenil]piperazina-1 –carboxilato de etilo;

4-{3-fluoro-4-(1 - { [3-oxo- 1 'H, 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina -1 ,3'-pirrolidin)-1'-il]carbonil) ciclopropil)fenil]piperazina-1 –carboxilato de propilo;

4-[3-fluoro-4-(1- { [3-oxo- 1 'H, 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina -1 ,3'-pirrolidin]1´-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de Iso-Propilo;

4-[3-fluoro-4-(1 - ([3-oxo- 1 'H, 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina -1 ,3'-pirrolidin]-1´-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de iso-butilo;

1 '-[(1- {4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazina-1 -il]-2-fluorofenil}cicloptopil) carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1 ,3'-pirrolidin]-3-ona;

1 '-[(1- (2-Fluoro-4 [4-(3-metilbutanoil)piperazin 1 –il]fenil}ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1 ,3'-pirrolidin]-3-ona;

N,N-Dimetil-5-[4-(1- {[3-oxo-1 'H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]-il]carbonil] ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida;

N-Etil-5-[4-(1 - ([3-oxo-1 'H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil}ciclopropil)fenilpiridina-2-carboxamida;

N-Isopropil-5-L4-(1 -[[3-oxo-1 'H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]- 1'. il]carbonil}ciclopropil)fenilpiridina-2-carboxamida;

5-[3-Fluoro-4.{1 - (13-oxo-1 H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3-pirrolidin]- P-illcarbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilpiridina-2-carboxamida;

5-[3-Fluoro-4-(1 - {[3-oxo- 1 'H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]- 1 '-il]carbonil } ciclopropil)fenil]-N-etilpiridina-2-carboxamida;

5-13-Fluoro-4-(1- {[3-oxo-1 'H,3H.espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil} ciclopropil)fenil]-N.1-propilpiridina-2-carboxamida;

5-[3-Fluoro-4-(E) - {[3-oxo-1 'H,3H.espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]- 1'-

il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetil]ilpiridina-2-carboxamida;
5-[3-Fluoro-4-(1 - ([3-oxo-1 'H,31-[espiro[furo[3,4-c]piridina- 1 ,3'-pirrolidin]- 1'-il)carbonil} ciclopropil)fenil].N-metilpiridina-2-carboxamida;
N-Etil-5-[3-fluoro-4-(1 -[[3-oxo- 1 'H, 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina -1 ,3'-pirrolidin]- 1´-il]carbonil} ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida;
5-[3-Fluoro-4-(1 - {[3-oxo-1 H,3H-espiro[furo[3,4-e]piridina-1 ,3'-pirrolidin]- l-il]carbonil} ciclopropil)fenil]-Nisopropilpiridina-2-carboxamida;
5-[3-Fluoro-4-(1 - {(3-oxo- 1 'H,3H-espiro[furo[3~4-c1piridina-1 ,3-pirrolidin]- 1'-illcarbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida;
6-[3-Fluoro-4-(1 - { [3-oxo-1H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3-pirrolidin]- 1'-illcarbonil}ciclopropil)fenil].N.metilnicotinamida;

6-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclorpopil)fenil]-N,N-Dimetilnicotinamida;
N-Metil-6-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-sprio[2-Benzofuran-1,3'pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclorpopil)fenil]nicotinamida;
N,N-Dimetil-6-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-sprio[2-Benzofuran-1,3'pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclorpopil)fenil]nicotinamida;
1'-({1-[4-(1-Isobutiril-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(1-Propionil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[3-fluoro-4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]pipridina-1,3'pirrolidin]-3-ona;
4-(4-{1-[(4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaespiro[4.4]non-7-il)carbonil]ciclopropil}-3-Fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de metilo;
4-(4-{1-[(4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaespiro[4.4]non-7-il)carbonil]ciclopropil}-3-Fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de etilo;
7-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaespiro[4.4]nonan-2-ona;
4-(3-fluoro-4-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil) piperazina-1-carboxilato de metilo;
4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il) piperazina-1-carboxilato de metilo;
1-(5-{-1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina-1carboxilato de etilo;

1-Acetil-4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina;

1-(3-Metilbutanoil) -4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina;

1-(ciclopropilcarbonil)-4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclorpropil}piridln-2-il)piperazina;

4-(3-fluoro-4-{1-[(1,3,3-trimetil-6-azabiciclo[3.2.1]oct-6-il)carbonil]ciclorporpil}fenil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

1'-{[1-(6-azetidin-1-ilporidin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(2-oxoazetidin-1-il))piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-sprio[2-Benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

Metil[3-fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridin-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]carbamato;

Metil[3-fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]carbamato;

1'-({1-[4-(2-Oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridin1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil}ciclobutil}carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-[4-(1-{[3-Oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de etilo;

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-3-ol;

7-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaespiro[4.4]nonano:

4-(4-{1-[(3-tert-butil-3-hidroxipirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de metilo;

N,N-dietil-5-[3-fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridin-2-carboxamida;

1'({1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}Carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

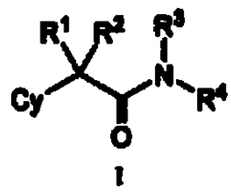
1'({1-[2-Fluoro-4-(1H-1,2,3-traizol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]3-ona;

1'({1-[2-Fluoro-4-(2H-1,2,3-traizol-2-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]3-ona;

1'({1-[2-Fluoro-4-(1H-1,2,4-traizol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]3-ona;

1'({1-[2-Fluoro-4-(4H-1,2,4-traizol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]3-ona;
N-etil-5-[3-fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida;y
5-[3-fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H*-sprio[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il][carbonil}ciclopropil)fenil]-N-isopropilpiridina-2-carboxiamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

33. Un método para modular la actividad de la 11βHSD1 o el MR, el cual comprende poner en contacto dicha 11βHSD1 o dicho MR con un compuesto de fórmula I:



I

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Cy es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z;

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un grupo cicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, o un grupo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 R^5;

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 – W'-X'-Y'-Z';

R^5 es un grupo halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' y W'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{1-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, donde dichos grupos alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{12-6}, alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, o dialquilamino C_{2-6}.

X, X' y X'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilalquenilo, heteroarilalquenilo,

Y, Y' y Y'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, en donde dichos alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 grupos halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6};

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6}, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dichos grupos alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^c(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

En donde dos –W-X-Y-Z unidos al mismo átomo, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z'';

En donde dos –W'-X'-Y'-Z' unidos al mismo átomo, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z'';

En donde –W-X-Y-Z no es H;

En donde –W'-X'-Y'-Z' no es H;

En donde –W''-X''-Y''-Z'' no es H;

R^a es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, (alcoxi C_{1-6})- alquilo C_{1-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^b es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

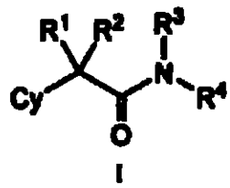
o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros.

34. El método de la reivindicación 3 en donde dicha modulación lleva a la inhibición.

35. Un método para tratar una enfermedad en un paciente,en donde dicha enfermedad está asociada con la actividad de la 11βHSD1 o el MR, el cual comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I:



I

o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Cy es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z;

R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que se encuentran unidos forman un grupo cicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, o un grupo heterocicloalquilo de 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- miembros, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2 ó 3 R^5;

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 – W'-X'-Y'-Z';

R^5 es un grupo halo, alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

W, W' y W'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{1-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, donde dichos grupos alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{12-6}, alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4}, o dialquilamino C_{2-6}.

X, X' y X'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilalquenilo, cicloalquilalquenilo, heteroarilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquinilo, cicloalquilalquinilo, heteroarilalquinilp, heterocicloalquilalquinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupo halo, CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6};

Y, Y' y Y'' cada uno, independientemente, están ausentes o son un grupo alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6}, O, S, NR^e, CO, CS, COO, $CONR^e$, $OCONR^e$, SO, SO_2, $SONR^e$ o NR^eCONR^f, en donde dichos alquilenilo C_{1-6}, alquenilenilo C_{2-6}, alquinilenilo C_{2-6} están cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3 grupos halo, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-6};

Z, Z' y Z'' son cada uno, independientemente, H, halo, CN, NO_2, OH, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, amino, alquilamino C_{1-4} o dialquilamino C_{2-8}, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde dichos grupos alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 grupos halo, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, haloalquilo C_{1-4}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, CN, NO_2, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^d$, $NR^c(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

En donde dos –W-X-Y-Z unidos al mismo átomo, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z'';

En donde dos –W'-X'-Y'-Z' unidos al mismo átomo, forman opcionalmente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 20 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z'';

En donde –W-X-Y-Z no es H;

En donde –W'-X'-Y'-Z' no es H;

En donde –W''-X''-Y''-Z'' no es H;

R^a es H, alquilo C_{1-8}, haloalquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, (alcoxi C_{1-8})- alquilo C_{1-8}, alquinilo C_{2-8}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^b es H, alquilo C_{1-8}, haloalquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-8}, haloalquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-8}, haloalquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

o R^e y R^f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros.

36. El método de la reivindicación 35 en donde dicha enfermedad es obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglicemia, hipertensión, hiperlipidemia, daño cognitivo, demencia, glaucoma, hipertensión, desórdenes cardiovasculares, osteoporosis o inflamación.

37. El método de la reivindicación 35 en donde dicha enfermedad es hipertensión, enfermedad cardiovascular, renal o inflamatoria, fallas del corazón, ateroesclerosis, arterioesclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, trombosis, angina, enfermedad vascular periférica, daño de la pared vascular, apoplejía, dislipidemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia diabética, dislipidemia mixta, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, obesidad, síndrome metabólico, resistencia a la insulina y daño general de órganos blanco relacionado con aldosterona.

38. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

300

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-122706- -00000-0000
Fec: 2006-12-05 09:32:45 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII
Fre: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 301

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 13
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] 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 06 DIC. 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

301

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA

REFERENCIA	Radicación No.	6 122706
	Solicitud internacional	PCT/US2005/015559
	Fecha inicio fase nacional	07/12/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0000-1895

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. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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 09 FEB. 2007
lerazo