JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
[redacted]
No. 06-122706- -00003-0000
Fecha: 2007-05-17 16:51:31 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 317

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMER
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: P1.-**INCYTE CORPORATION**.-Solicitud de Patente de Invención Fase Nacional PCT para **"COMPUESTOS AMIDO Y SU USO COMO FARMACÉUTICOS"**.-Clase **C07D 221/00**.-Expediente número **06-122.706.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 9 de Febrero de 2007 y a mi memorial de solicitud de plazo de 2 de Abril del mismo año.

2. Con el fin de dar respuesta al requerimiento mencionado, estando dentro del término legal, por medio del presente escrito me permito presentar fotocopia, debidamente autenticada por Notario Público, del documento que acredita a la SUSCRITA y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ en los términos del parágrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **INCYTE CORPORATION**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en Wilmington, Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería, en este asunto, de conformidad con el documento de Representación Legal para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **INCYTE CORPORATION**, otorgado a favor de la **SUSCRITA (ALICIA LLOREDA)** y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO y/o al doctor IGNACIO SANTAMARIA y/o al doctor ENRIQUE ALVAREZ de acuerdo con la copia debidamente autenticada ante Notario Público que adjunto al presente expediente (Artículos 26 y 39 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones).

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

3. Con el texto del documento mencionado presento, asimismo, fotocopias, debidamente autenticadas por Notario Público, de:

(a) Certificación Notarial expedida el 5 de Enero de 2007, que acredita la existencia y representación del solicitante; y

(b) Traducción Oficial No. 16/07 correspondiente a las partes pertinentes del documento anterior, también debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 565952 de 14 de Febrero de 2007.

4. Asimismo, me permito presentar a ese Despacho el documento que acredita el traspaso que los autores de la patente de la referencia, hacen a favor de mi representado de sus derechos sobre el mismo, debidamente apostillado y junto con su Traducción Oficial No. 2007-05-07-319 debidamente legalizada hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores bajo el número 600792 de 8 de Mayo de 2007.

5. De otra parte, y debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante modificar la descripción y el capítulo reivindicatorio de la Solicitud número **06-122.706** de acuerdo con lo siguiente:

- En la página 32, línea 31 se ha reemplazado la expresión incorrecta "**2-propoxilo**" por la expresión correcta "**n-propoxilo**" de acuerdo con la correspondiente solicitud internacional.
- En la página 53, líneas 24 y 27 se ha reemplazado la expresión "mesh" por la expresión "tamaño de malla".
- En la página 56, línea 14 se ha introducido la expresión "portadores o estabilizantes" que había sido omitido de manera involuntaria durante la transcripción de la traducción de la solicitud internacional.
- En la página 57, línea 16 se ha reemplazado la expresión "marcados con isótopos" por la expresión "isotópicamente marcados", que resulta más apropiada. Dicha expresión se ha reemplazado además en donde resultó necesario dentro del texto.
- En la página 61, se ha eliminado la expresión "4,4'-piperidina" del título del compuesto del ejemplo 17, originado por un error involuntario al momento de la transcripción.

JOSE LLOREDA CAMACHO & C .

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

- En la página 73, el compuesto del título del ejemplo 89 ha sido modificado reemplazando la expresión "ciclobutil" por la expresión "ciclopropil", esto debido a un error involuntario al momento de la transcripción del texto.
- En la página 74, línea 29 (paso 4 del ejemplo 89) se he reemplazado la expresión "ciclobutil" del compuesto del paso en mención, por la expresión "ciclopropil", de esta manera el compuesto en mención corresponde al de la solicitud internacional.
- En la página 77, línea 32 se ha modificado la expresión "LCMS" por la expresión "CL-EM".
- En la página 101, línea 8 (correspondiente al paso 2 del ejemplo 160) se ha reemplazado el número 0.000045 por el número 0.0000485, esto debido a un error involuntario al momento de la transcripción del texto.
- En la página 105, línea 11 (ejemplo 173) se ha reemplazado la expresión incorrecta "[(1S-4R)", ocasionada por un error involuntario al momento de la transcripción, por la expresión correcta "[(1R-4S)".
- En la página 111, línea 14 (ejemplo 205) se ha modificado la expresión "1-benzotien-5-il" en el compuesto del título, por la expresión correcta "3-tienil", esto debido a un error involuntario al momento de la transcripción del texto.
- En la página 116, líneas 36 y 37, se ha modificado el compuesto del título, reemplazando la expresión "-3-ona" por la expresión correcta "-1'-il)carbonil]ciclopropil}fenoxi)acetato de tert-butilo"; de manera congruente con la solicitud internacional.
- En la página 118, línea 29 y página 119, línea 12 (pasos 1 y 2 del ejemplo 222) se ha eliminado la expresión "il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperidina-1" originada por un error involuntario al momento de la transcripción del texto.
- En la página 131, ejemplo 252 se incluyó el paso 2 que de manera involuntaria se omitió al momento de la transcripción de la traducción del texto.
- En la página 137, línea 31 (ejemplo 265) se cambió el número incorrecto del dato $(M+H)^+$ 401.1, por el número correcto **385.2**, esto debido a un error involuntario al momento de la transcripción del texto.
- En la página 138, línea 23 (compuesto del ejemplo 270) se reemplazó la expresión incorrecta "-[(1-piridin" con la expresión correcta "-{[1,3benzotiazol", esto debido a un error involuntario al momento de la transcripción del texto.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

- En la página 140, línea 19 se corrigió el término incorrecto "**8**0.4239g" por el término correcto "(0.4239g", esto debido a un error involuntario al momento de la transcripción del texto.
- En la página 141, línea 8 se corrigió el término incorrecto "**8**5mL" por el término correcto "(5mL", esto debido a un error involuntario al momento de la transcripción del texto.
- En la página 143, se introdujo el ejemplo 282 que de manera involuntaria se omitió al momento de la transcripción de la traducción del texto.
- En la página 150, línea 20 (ejemplo 301) se cambió el número incorrecto del dato $(M+H)^+$ 525.2, por el número correcto **412.2**, esto debido a un error involuntario al momento de la transcripción del texto.
- En la página 156, línea 34 (ejemplo 330) se cambió el número incorrecto del dato $(M+H)^+$ 426.1, por el número correcto **441.2**, esto debido a un error involuntario al momento de la transcripción del texto.
- En la página 157, línea 22 (ejemplo 333) se corrigió el número incorrecto del ejemplo al que se hace referencia (329) por el ejemplo correcto (244), también se corrigió el número incorrecto del dato $(M+H)^+$ 441.2, poniendo en su lugar el número correcto **410.1** y se incluyó el dato $(M+Na)^+$ **432.1** que había sido omitido de manera involuntaria al momento de la transcripción de la traducción del texto.
- En la página 163, línea 18 (ejemplo 351) se corrigió el número incorrecto del dato $(M+H)^+$ 250.4, poniendo en su lugar el número correcto **356.6**, esto debido a un error involuntario al momento de la transcripción del texto.
- En la página 167, ejemplo 359 se incluyó el paso 3 que de manera involuntaria se omitió al momento de la transcripción de la traducción del texto.
- En la página 179, línea 16, se ha eliminado el término "sulfonil" del nombre del compuesto del ejemplo 412, esto debido a un error involuntario al momento de la transcripción del texto.
- En la página 179, línea 34 (ejemplo 413) se corrige el número del ejemplo al que se hace referencia, siendo **163** el ejemplo correcto, esto debido a un error involuntario al momento de la transcripción del texto.
- En la página 213, línea 23 (ejemplo 581) se corrigió el número incorrecto del dato $(M+H)^+$ 457.2, poniendo en su lugar el número correcto **435.2** y se incluyó el dato $(M+Na)^+$ **457.1** que había sido omitido de manera involuntaria al momento de la transcripción de la traducción del texto.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

- En la página 219, línea 23 (ejemplo 614) se corrigió el número incorrecto del dato $(M+H)^+$ 486.2, poniendo en su lugar el número correcto **500.2**, esto debido a un error involuntario al momento de la transcripción del texto.
- En la página 224, línea 26 (ejemplo 634) se corrigió el número incorrecto del dato $(M+H)^+$ 442.3, poniendo en su lugar el número correcto **420.2** y se incluyó el dato $(M+Na)^+$ **442.3** que había sido omitido de manera involuntaria al momento de la transcripción de la traducción del texto.
- En la página 226, ejemplo 639, se ha modificado la expresión incorrecta "{[1-(6-azetidin-1-il)piridin-3-il), resultante de un error involuntario al momento de la transcripción, reemplazándola por la expresión correcta "({1-[6-(2-oxoazetidin-1-il)piridin-3-il]".
- En la página 234, línea 16 (reivindicación 1) se introdujo la expresión "de 4 a 5 miembros" omitida de manera involuntaria al momento de la transcripción de la traducción del texto, de tal manera que se lee: "... grupo heterociclilo **de 4 a 5 miembros**...".
- En la página 234, línea 27 se ha eliminado el número **1** de la expresión "alquenilenilo C_{12-6}" por ser producto de un error involuntario al momento de la transcripción de la traducción del texto.
- En la página 243, línea 10 (reivindicación 20), se ha reemplazado la expresión incorrecta "alquenilo", ocasionada por un error involuntario al momento de la transcripción, por la expresión correcta "alquilenilo".
- En la página 244, línea 2 (reivindicación 20) se ha reemplazado la expresión incorrecta "$NR^cC(O)OR^a$", producto de un error involuntario al momento de la transcripción, por la expresión correcta "$NR^cC(O)OR^a$" de igual manera y por las mismas razones se hizo en las páginas 245, línea 28 y 246, línea 32, esto debido a un error involuntario al momento de la transcripción del texto.
- En la página 252, líneas 13 y 14 se ha reemplazado la expresión incorrecta "cloropropil", resultante de un error involuntario al momento de la transcripción, por la expresión correcta "ciclopropil".
- En la página 252, línea 18, se ha reemplazado la expresión incorrecta "4-fenilpiperidina" resultante de un error involuntario al momento de la transcripción, por la expresión correcta "pirrolidin-3-il)piridina".
- En la página 257, línea 29 se ha introducido el compuesto "1'-({1-[4-(1H-bencimidazol-1-il)fenil]ciclobutil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin-3-1]-ona", que había sido omitido de manera involuntaria al momento de la transcripción de la traducción del texto.
- En la página 259, líneas 7, 9, 11, 14, 16 y 17, se ha reemplazado la expresión incorrecta "2-benzofuran" resultante de un error involuntario al

momento de la transcripción de la traducción del texto, por la expresión correcta "furo[3,4-c]piridina".

- En la página 260, línea 24 se ha introducido el compuesto "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", omitido de manera involuntaria al momento de la transcripción de la traducción del texto.
- En la página 265, línea 3, se ha introducido el compuesto "1'-({1-[2'-(metiltio)bifenil-4-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona", omitido de manera involuntaria al momento de la transcripción de la traducción del texto.
- En la página 266, línea 11 se ha introducido el compuesto "1'-({1-[4-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona", omitido de manera involuntaria al momento de la transcripción de la traducción del texto.
- En la página 268, línea 14, se ha introducido el compuesto 8-acetil-2-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,8-diazaespiro[4.5]decano", omitido de manera involuntaria al momento de la transcripción de la traducción del texto.
- En la página 285, línea 11 se ha introducido el texto "heterocicloalquialquenilo, 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}", omitido de manera involuntaria al momento de la transcripción de la traducción del texto.
- En la página 285, línea 20, se ha introducido la expresión "están ausentes o son H, halo, oxo, sulfuro" para definir los sustituyentes Z, Z' y Z", la cual fue omitida de manera involuntaria al momento de la transcripción de la traducción del texto.
- Por último, se han cancelado las reivindicaciones 35, 36 y 37 originalmente presentadas con el capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio; en consecuencia la reivindicación **38**, se reenumeró como la nueva reivindicación **35**.

Adicionalmente, me permito manifestar que se han realizado leves correcciones de redacción y de errores involuntarios originados al momento de la traducción y la transcripción, con el fin de permitir una mejor comprensión del texto. A este respecto, me permito señalar que dichas modificaciones no amplían

de manera alguna el alcance de la invención, toda vez que encuentran pleno sustento en la Solicitud Internacional presentada que corresponde a la presente solicitud y como se estableció previamente, obedecen a la intención de permitir una mejor comprensión del texto.

6. Anexo me permito presentar:

(a) Formulario único de correcciones y modificaciones;

(b) Recibo número 07-29,408 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas;

(c) Copia de la nueva descripción y el nuevo capítulo reivindicatorio que reemplazan aquellos presentados originalmente en la presente solicitud, en los cuales se han realizado las modificaciones anteriormente expuestas;

(d) Nuevo extracto de la solicitud en sus dos formas para su publicación, **que reemplaza el originalmente presentado**; y

(e) Tarjeta de Propietario.

7. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 17 MAY 2007
Ante el Notario MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA
Compareció(ron): Alicia Lloreda
Ricaurte
identificado(a) con C.C.
C.C. 39.690.713
y dec[illegible] que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.

ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

7

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 16/07 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 13 de febrero de 2007 por el Sr. Gabriel Ricaurte Echeverri, c. c. 25965 de Bogotá, Traductor Oficial según resolución No. 3987 de agosto 17 de 1981 expedida por el Ministerio de Justicia.

= = =

El Estado de Maryland

Oficina del
Secretario de Estado

Sello de caucho en Latín

APOSTILLA

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

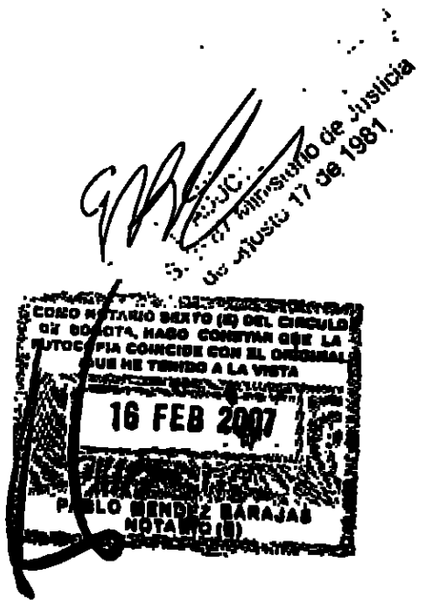
1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. a sido firmado por Robert P. Duckworth
3. actuando en su capacidad de Escribiente del Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel
4. lleva el sello/estampilla de Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel

Certificado

5. en Annapolis, Maryland
6. el 22 de Enero, 2007



7. por el Secretario de Estado de Maryland

8.Sello	10. Firma
Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Oficina del Secretario de Estado de Maryland **No. 190799**	(Firmado llegiblemente) Secretario de Estado Interino

= = =

58074

Estado de Maryland, Condado de Anne Arundel, Sct

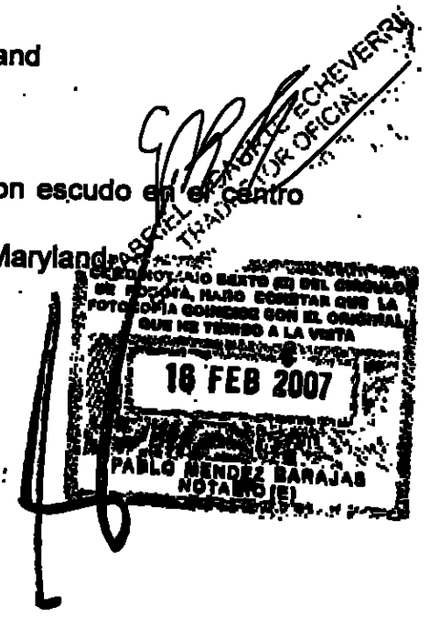
Yo, ROBERT P. DUCKWORTH, Escribiente del Circuito de la Corte para el Condado, Anne Arundel, Maryland, una corte de registro, por el presente acto certifico que Ahmad Miski era un comisionado/ Notario Público nombrado y calificado el 5 de mayo, 2005.

En testimonio de lo cual, he puesto mi firma y estampado el sello de la corte a los 22 días de enero, 2007.

Firmado: Robert P. Duckworth, Escribiente

Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland

Sello en alto relieve estampado sobre papel metalizado con escudo en el centro de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland.



NOTARIA
ESPECIAL
DEL CIRCULO

2007 FEB 14 12:36

JUDICATURA
DIRECCION EJECUTIVA
DE TRANSMISIONES
LEGALIZACIONES

5059527

Gabriel Echeverri

MINISTERIO
DEL INTERIOR
Y DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

16 FEB 2007

PABLO [illegible] BARAJAS
NOTARIO (E)

9

El documento lleva en el fondo centrado el sello de caucho de la Corte del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland.

= = =

Documento de poder bilingüe ingles, español otorgado ante el Notario Público, Ahmad Miski, el 5 de mayo de 2007 por Patricia A. Schreck, en su carácter de EVP y Consejero General de la sociedad, INCYTE CORPORATION a favor de Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique Álvarez.

Firmado: Patricia A. Schreck, EVP Consejero General

El Notario debe otorgarlo en el otro lado

Sello Notarial de caucho estampado en alto relieve del Notario Público Ahmad Miski, Condado de Anne Arundel, MD, enero 22, 2007

Mi comisión expira 05/01/2009

Firmado ilegiblemente_____

= = =

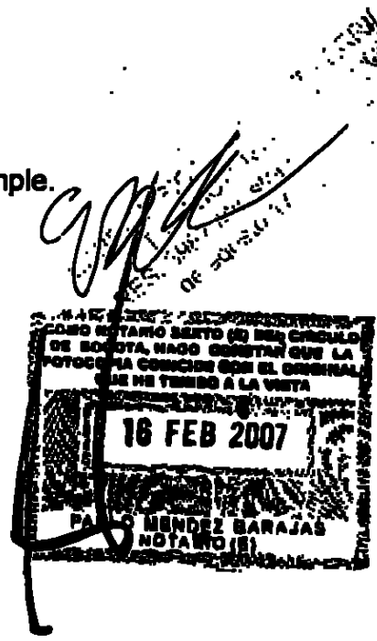
Certificación Notarial bilingüe ingles, español que aparece sin firma

Sello Notarial estampado en alto relieve del Notario Público

Barbara A. Temple, Estado de Delaware.

Sello Notarial de caucho del Notario Público, Barbara A. Temple.

Condado de New Castle, Delaware

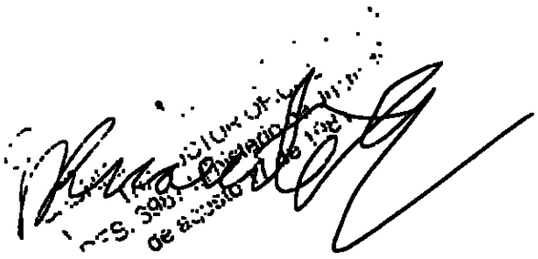


Mi comisión expira marzo 16, 2008.

= = =

Es traducción fiel y completa de un documento escrito en inglés del cual queda copia en esta oficina y a la cual me remito para su confrontación.

Derechos de traducción: $ 45.000





The State of Maryland

Office of the Secretary of State

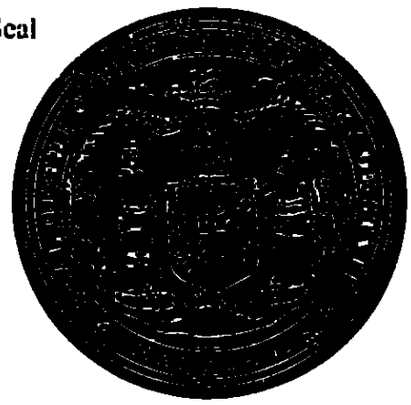
Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
   This public document
2. has been signed by **Robert P. Duckworth**
3. acting in the capacity of **Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County**
4. bears the seal/stamp of the **Circuit Court for Anne Arundel County**

Certified

5. at Annapolis, Maryland
6. the **22nd day of January, 2007**
7. by The Secretary of State of Maryland
8. Seal



9. **Signature**

Dennis C. Schaffer

Interim Secretary of State

No. 190799

EL NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

16 FEB 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

40

58074

State of Maryland, Anne Arundel County, Sct.

I, ROBERT P. DUCKWORTH, Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland, a court of record, do hereby certify that **Ahmad Miski** was a commissioned/appointed and qualified Notary Public commencing on the 5th day of May, 2005.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the court this 22nd day of January, 2007.

CIRCUIT COURT FOR ANNE ARUNDEL COUNTY, MD

Robert P. Duckworth

Robert P. Duckworth, Clerk
Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

16 FEB 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

46

317

. abajo firmados,

Incyte Corporation
Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware E.U.A.
con domicilio en
Experimental Station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336
Wilmington, DE 19880
nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 5 Enero, 2007

The undersigned,

Incyte Corporation
A corporation organized and existing under the laws of State Delaware, E.U.A
domiciled at
Experimental Station,
Route 141 & Henry Clay Road
Building E336
Wilmington, DE 19880
hereby appoint ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 1/5/07, Wilmington, DE

Patricia A. Schreck, EVP+General Counsel

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

JAN 22 2007

My Commission Expires
15/01/2009

EL SUSCRITO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
16 FEB 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Delaware (ss
Condado de New Castle
Hoy 5 de Enero de 2007, compareció Patricia A. Schreck, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Vpo y consejero General de Incyte Corporation la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, domiciliada en la ciudad de Wilmington, Condado New Castle de Estado de Delaware, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Delaware; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Estado de , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

State of Delaware ss
County of New Castle
On this 5 day of January, 2007, personally came
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the General Counsel of Sec, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, domiciled at the City of Wilmington County of New Castle State of Delaware, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of Delaware; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at , State of , under date of , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Barbara A. Temple
Notary Public, New Castle County, Delaware
My Commission Expires March 16, 2009

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
16 FEB 2007
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-05-07-319
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

TRASPASO

Traspaso de la invención "COMPUESTOS AMIDO Y SU USO COMO FARMACEUTICOS", documento escrito en inglés y en español.

El Estado de Maryland
Oficina del Secretario de Estado
APOSTILLA
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Robert P. Duckworth
3. actuando como Secretario del Tribunal del Circuito para el condado de Anne Arundel
4. lleva el sello/estampilla del Tribunal del Circuito para el condado de Anne Arundel

Certificado

5. en Anápolis, Maryland
6. el 26 de abril de 2007
7. por el Secretario de Estado de Maryland
8. Sello
   Sello de la Oficina del Secretario de Estado de Maryland
9. Firma: (ilegible)
   Secretario de Estado Interino

No. 196324

Certificado Notarial (Individual), documento también escrito en inglés y en español.

26 de abril de 2007 (firma: ilegible)

Sello Notarial. Mi Comisión Expira el 05/01/2009

60196

Estado de Maryland, Condado de Anne Arundel, Sct.

Yo, Robert P. Duckworth, Secretario del Tribunal del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland, un tribunal de registro, mediante el presente certifico que Ahmad Miski era un Notario Público comisionado/nombrado y calificado comenzando el día 5 de mayo de 2005.

Sello En testimonio de lo cual, he colocado mi firma y el sello del tribunal este día 26 de abril de 2007.

(firma: ilegible)
Robert P. Duckworth, Secretario
Tribunal del Circuito para el Condado de Anne Arundel, Maryland

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 7 de mayo de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 DE MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Anexo 1 Poder

ASSIGNMENT

The undersign

1. Yao Wenqing, Zhuo Jincong, Xu Meizhong, Zhang Colin, Metcalf Brian, He Chunhong, Qian Ding-Quan

domiciled in

1.

hereby state under oath to be sole and true inventor of

Amido Compounds and their Use As Pharmaceuticals

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

Incyte Corporation

A corporation organized and existing under the laws of

domiciled at

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

TRASPASO

Los abajo firmados

1. Yao Wenqing, Zhuo Jincong, Xu Meizhong, Zhang Colin, Metcalf Brian, He Chunhong, Qian Ding-Quan

Domiciliado en

1.

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventor de

Compuestos Amido y Su Uso Como Farmaceuticos

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

Incyte Corporation

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

Wenqing YAO

Jincong Zhuo

Meizhong Xu

Colin Zhang

Brian Metcalf

Chunhong He

Ding-Quan Qian

The State of Maryland

Office of the Secretary of State

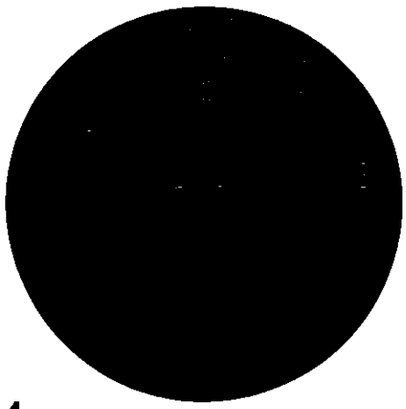
Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
   This public document
2. has been signed by **Robert P. Duckworth**
3. acting in the capacity of **Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County**
4. bears the seal/stamp of the **Circuit Court for Anne Arundel County**

Certified

5. at Annapolis, Maryland
6. the **26th day of April, 2007**
7. by The Secretary of State of Maryland
8. Seal



9. Signature

Dennis C. Schrader

Interim Secretary of State

No. 196324

60196

323

State of Maryland, Anne Arundel County, Set.

I, ROBERT P. DUCKWORTH, Clerk of the Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland, a court of record, do hereby certify that Ahmad Miski was a commissioned appointed and qualified Notary Public commencing on the 5th day of May, 2005.

In Testimony Whereof, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the court this 26th day of April, 2007.

Robert P. Duckworth

Robert P. Duckworth, Clerk
Circuit Court for Anne Arundel County, Maryland

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 4 días del mes de Abril de 2007 compareció personalmente ante mí, Notario Público,

a quien doy fé de conocer y me consta que la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público

NOTARIAL CERTIFICATE

On this 4th day of April 2007 personally appeared before me, a Notary Public,

Wenqing Yan
Junrong Z Luo
Menglong Xu
Colin Z Long
Brian Metcalf
Chunlong Ke
Ding-Quan Qian

to me known and known to me to be the person(s) described in and who executed the foregoing document, and they duly acknowledged to me that they executed the same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

APR 26 2007

My Commission Expires
05/01/2009

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES.
2000-10

① **SOLICITUD DE:**

☐ Corrección de Error Material. ☒ Modificación a una Solicitud.

② **SOLICITANTE**	Nombre: **INCYTE CORPORATION**, sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: Experimental Station, Route 141 & Henry Clay Road Building E336 Wilmington, DE 19880, Estados Unidos de América. Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701 E-mail: jlicco@lloredacamacho.com Domicilio: Wilmington, Estado de Delaware, Estados Unidos de América.	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
③ **REPRESENTANTE AP DERADO**	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 5° Piso Teléfono: 3 264270 Fax: 6 069701 E-mail: jlicco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 39.690.713 TP 53.215

④ **Número de expediente:**
06-122.706

⑤ **Descripción de la corrección o modificación solicitada** cancelación de las reivindicaciones 35, 36 y 37 en la Solicitud de Patente de Invención arriba referida.

⑥ **Comprobante de pago No.** 07-29,408 **Fecha** 12 de Abril de 2007

⑦ **Anexos:**

☒ Comprobante de pago de la tasa.
☐ Poderes, si fuere el caso.
☐ Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑧

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE **FIRMA**

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 29,408
FECHA : ABRIL 12 DE 2007

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55738177	12/04/2007	3,616,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES		99,000.00
		TOTAL :	$	99,000.

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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.

COMPUEST S AMID 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 producído 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 límites restringidos, con incrementos en el máximo diurno o durante periodos de estrés, y es rápidamente atenuado por un ciclo 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 glucocroticoide (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 vía 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 roedores). 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 riñón, 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 a 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 la 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 consecuencias cardiovasculares asociadas. 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 concentraciones 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 con 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 glucocorticoides originado por tumores adrenales o pituitarios) o que reciben una terapia con glucocorticoides, 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 confirman 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 la 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 la 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). Además, recientemente se reportó que los inhibidores selectivos de 11ßHSD1 podían mejorar la hiperglicemia aguda en ratones obesos genéticamente 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 metabólico

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, deberían 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 tienen 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 la 11ßHSD1, mejora la liberación de insulina estimulada por glucosa (Davani 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 (Luplen 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 es 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 sistémicamente 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: 1629-1683; Rauz y cols. (2001) Invest. Ophtalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042) y su función es probablemente relevante 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 (Walker y cols. (1979) Hypertension 1: 287-291). El angiotensinógeno, que se produce en el hígado y en el tejido adiposo, es el sustrato clave de la renina y ocasiona la activación RAS. Los niveles en plasma de angiotensinógenos como angiotensina II y la aldosterona, se encuentran considerablemente elevados en ratones aP2-11ßHSD1 transgénicos, (Masuzaki y cols. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). Estas fuerzas probablemente ocasionan la presión sanguínea elevada observada 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 fracturas. 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 atenuación 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 un 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.

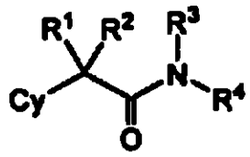
Adicionalmente, dado que el MR se enlaza con la misma afinidad a cortisol y a aldosterona (su ligando natural), los compuestos que se diseñan para interactuar con el sitio activo de la 11ßHSD1 (que se enlaza a cortisona/cortisol) pueden también interactuar con el MR y actuar como antagonistas. Dado que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

hipertensión, y patologías relacionadas incluyendo ateroesclerosis, arteriosclerosis, 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.

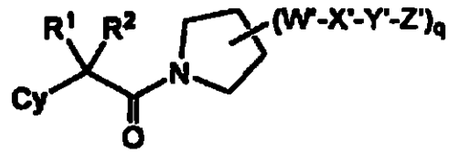
Como se evidencia aquí, existe la continua necesidad de drogas nuevas y mejoradas dirigidas a la 11ßHSD1 y/o el MR. Los compuestos, composiciones y métodos aquí descritos ayudan a satisfacer estas y otras necesidades

RESÚMEN DE LA INVENCIÓN

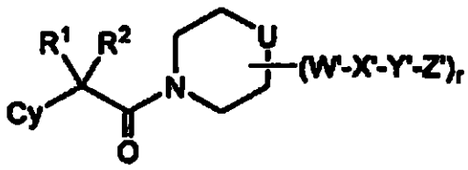
La presente invención provee, entre otros, compuestos de fórmulas I, II, III, IV, Va, Vb,VI, VII y VIII:



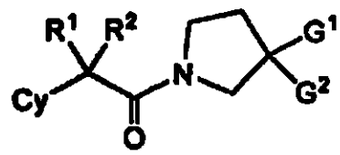
I



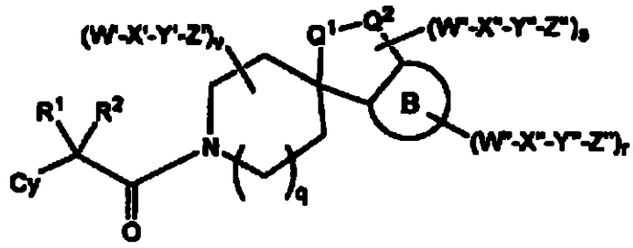
II



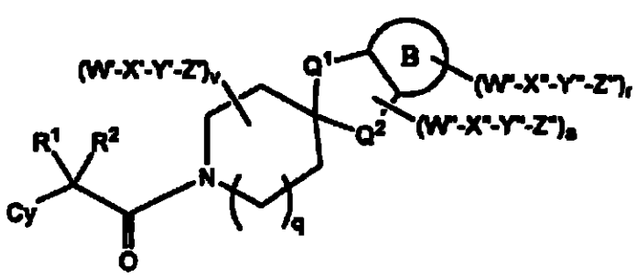
III



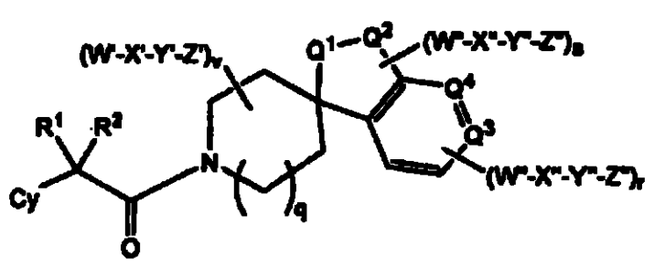
IV



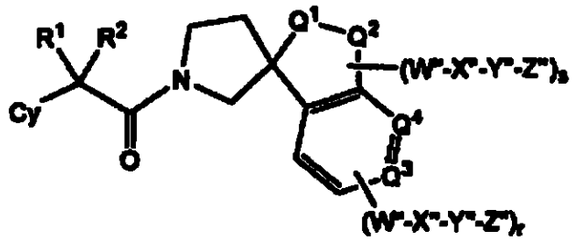
Va



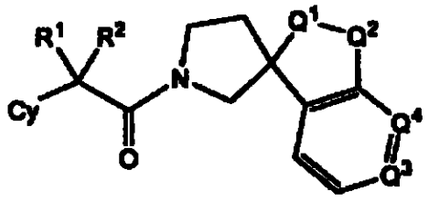
Vb



VI



VII



VIII

o sales o profármacos farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde los miembros constituyentes son definidos aquí.

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.

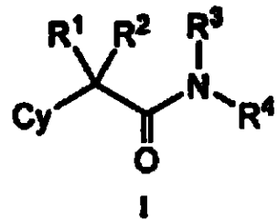
La presente invención provee además métodos para tratar enfermedades asociadas con la actividad o la expresión de la 11ßHSD1 o el MR.

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

La presente invención se relaciona además 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, en donde:

Cy es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 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 con 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 con 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_{2-6},

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, 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_{1-8}, 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 alquilenilo C_{1-8}, alquenilenilo C_{2-8}, alquinilenilo C_{2-8} 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_{1-8}, 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;

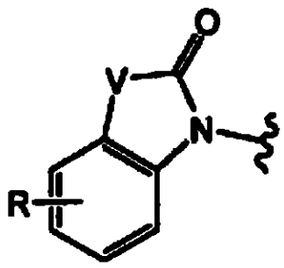
R^c y R^d son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

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 heterocicloalquilo 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 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 3-20 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, $C(O)NR^cR^d$, $C(S)NR^cR^d$, 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, 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 con un 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}), aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, OH, alcoxialquilo 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, 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});

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, heteroarilo o ariloxilo 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, (alcoxl 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.

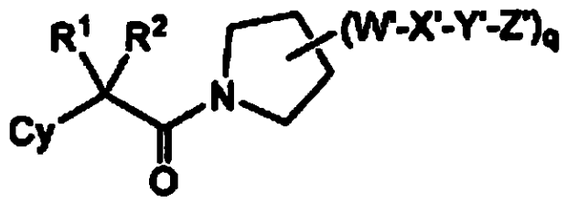
En algunas realizaciones:

–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}, haloalquilo 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 sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde las variables constituyentes son como se ha definido aquí previamente y q es 0, 1, 2, 3 ó 4.

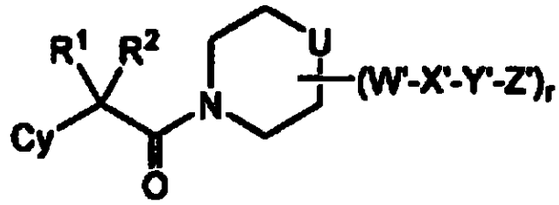
En algunas realizaciones, Cy es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 –W-X-Y-Z.

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 provee adicionalmente compuestos de fórmula III:

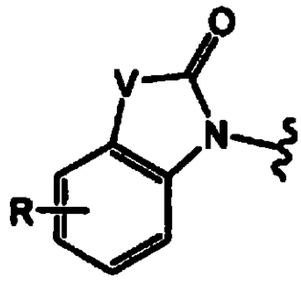


III

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

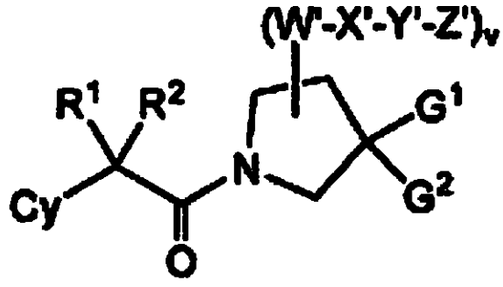
En algunas realizaciones, r es 1, 2, 3 ó 4.

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 presente invención provee además compuestos de fórmula IV:



IV

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

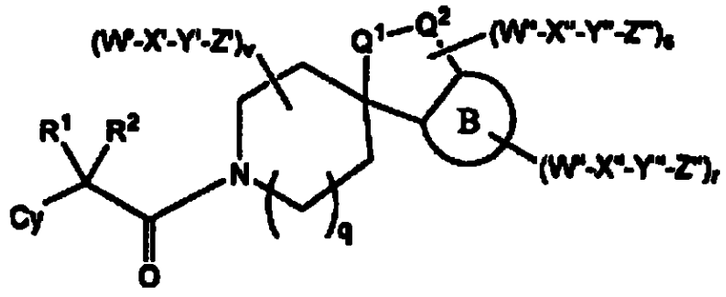
En algunas realizaciones, v es 0

En algunas realizaciones, v es 1

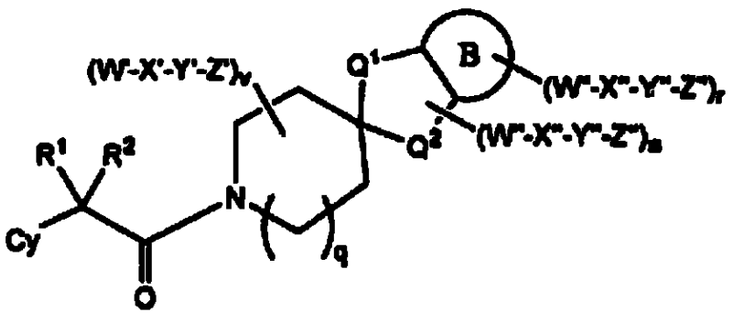
En algunas realizaciones, G^1 y G^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 9 a 14 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 –W''-X''-Y''-Z''.

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, en donde las variables constituyentes son como se ha definido aquí 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; está 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; 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.

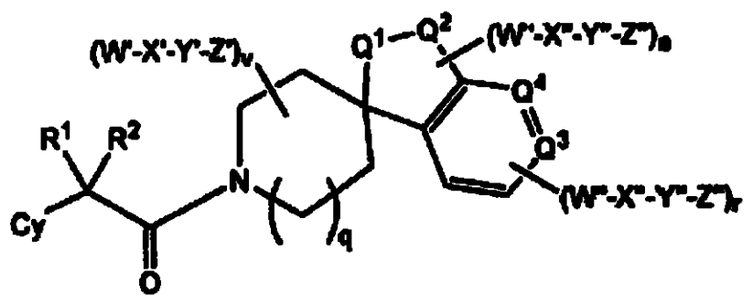
En algunas realizaciones, el anillo B es fenilo.

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, en donde las variables constituyentes son como se ha definido aquí 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 dicho 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".

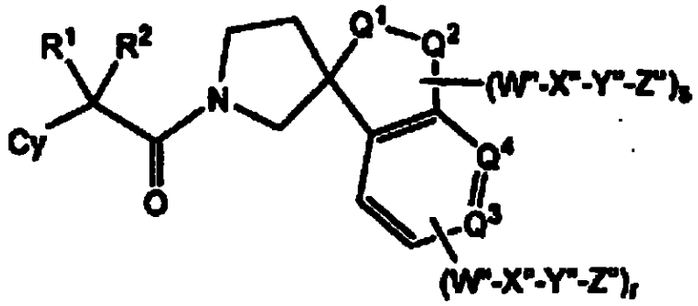
En algunas realizaciones, uno de Q^1 y Q^2 es CH_2 y el otro es O, S, NH o CH_2, en donde cada uno de dichos grupos NH y CH_2 está opcionalmente sustituido con –W"-X"-Y"-Z".

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.

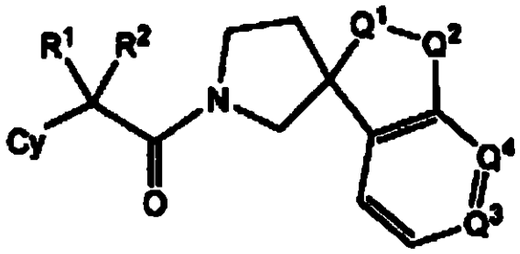
La presente invención provee adicionalmente compuestos de fórmula VII:



VII;

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

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



VIII;

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

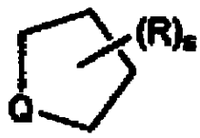
En algunas realizaciones, r es 0 ó 1.

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 aparezca una variable 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 tiene dos grupos R presentes en el mismo compuesto de manera simultánea, los dos grupos R pueden representar fragmentos diferentes seleccionados del grupo Markush definido para R. En otro ejemplo, cuando un sustituyente opcionalmente múltiple se designe de la forma:



Se entiende entonces que el sustituyente R puede presentarse un número *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 de la invención son estables. Tal como es usado aquí, 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 nivel de pureza útil, 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, también pueden 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 aquí, el término "alquilo" se refiere a un grupo 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 aquí, 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 aquí, el término "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo 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 aquí, 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 aquí, el término "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíciclos (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 ciclados. 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 aquí, 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 anillos 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 aquí, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos que incluyen grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclados 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 grupos indoleno e isoindoleno. Los grupos heterocicloalquilo pueden 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 enlaces triples. 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 aquí, el término "halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

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

Tal como se aquí, 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 aquí, el término "amino" hace referencia a NH_2.

Tal como se usa aquí, el término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo alquilo.

Tal como se usa aquí, el término "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo.

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

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 formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos, tales como la resolución 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 se pueden aislar como una mezcla de los isómeros o como formas isoméricas separadas.

La resolución de las mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante 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 tartárico, 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 isótopos de los átomos involucrados en los compuestos intermediarios 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 aquí 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 sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos aquí descritos. Tal como se usa aquí, 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 cuaternarias convencionales no tóxicas, del compuesto originalmente formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención

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*, 17 a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada uno de los cuales se incorpora aquí 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 se pueden preparar mediante 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*, den 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 aquí en su totalidad como referencia.

Síntesis

Los novedosos compuestos de la presente invención se pueden preparar en una variedad de formas conocidas por una persona versada en síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos que se describirán a continuación, junto con métodos de

síntesis conocidos en el campo de la síntesis orgánica o variaciones de estas que pueden ser apreciadas por las personas versadas 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. Se apreciará que cuando se den condiciones de proceso típicas o preferidas (i.e., temperaturas de reacción, tiempo, relaciones en moles de los reactivos, solventes, presiones, etc.); se pueden usar otras condiciones de reacción a no ser que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con el solvente los reactivos particulares usados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por la persona versada en la materia mediante procesos de optimización de rutina.

Los procesos aquí 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 mediante 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. en Greene y cols., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, que se incorpora aquí en su totalidad como referencia.

Las reacciones de los procesos aquí descritos pueden llevarse a cabo en solventes adecuados, que puede seleccionar fácilmente la persona versada en síntesis orgánica. Los solventes adecuados pueden no reaccionar sustancialmente con 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 adecuados para un paso de reacción particular.

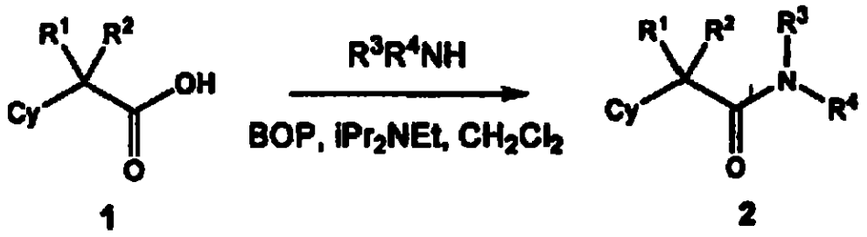
Los compuestos aquí descritos pueden ser asimétricos (es decir, que tienen uno o más estereocentros). A menos que se indique lo contrario, se hace referencia a todos los esteroisómeros, tales como los enantiómeros y diasteroisómeros. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono 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 materiales de partida ópticamente activos, por ejemplo mediante resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva.

La resolución de las mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante 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 de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son por ejemplo, ácidos ópticamente activos tales como las formas D y L de ácido tartárico, 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 adecuada 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 vías de reacción y las técnicas tal como se describen a continuación:

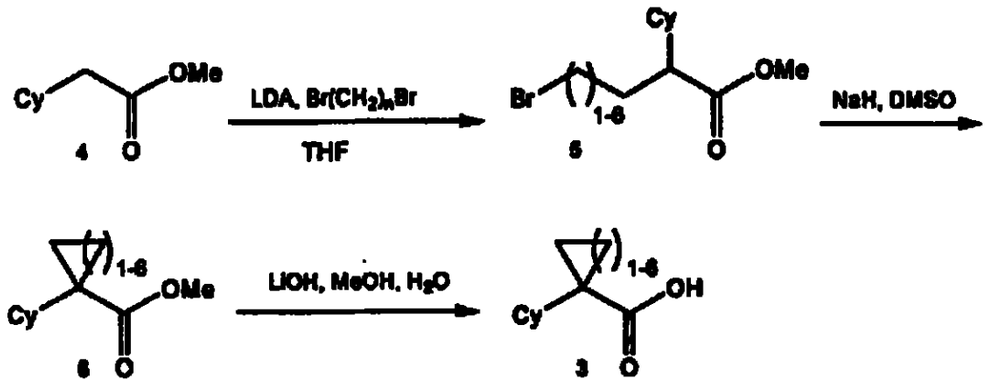
Una serie de cicloalquilcarboxamidas de fórmula **2** pueden prepararse usando el método descrito en el Esquema 1. Los ácidos carboxílicos **1** pueden ser acoplados a una amina usando reactivos de acoplamiento tales como BOP para dar el producto deseado **2**.

Esquema 1



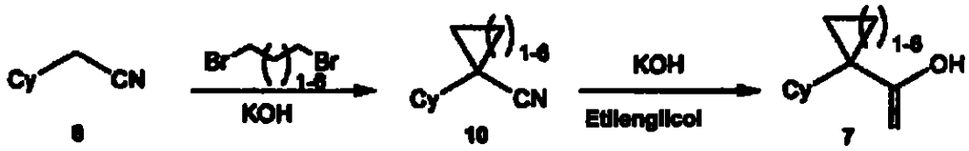
Una serie de ácidos cicloalquilcarboxílicos de fórmula 3 pueden prepararse usando el método descrito en el Esquema 2. La monoalquilación de metilo alfa-sustituido 4 con un dihaluro de alquileno, tal como bromuro de etileno, 1,3-dibromopropano, y 1,4-dibromobutano da el producto mono-alquilado 5, seguido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

Esquema 2



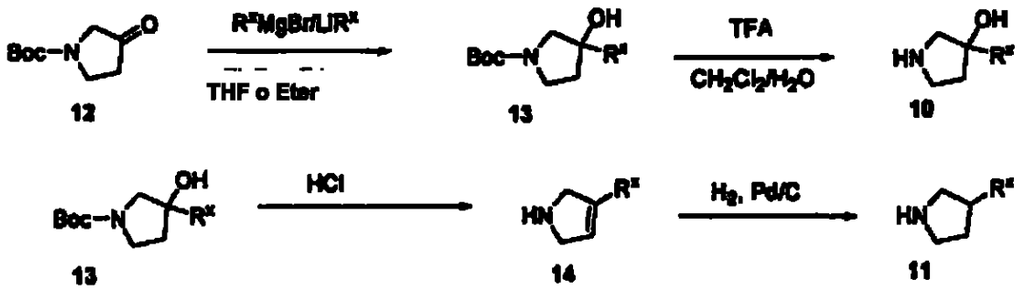
De manera alternativa, una serie de ácidos cicloalquilcarboxílicos de fórmula 7 pueden ser preparados a partir del nitrilo correspondiente, como se ejemplifica en el Esquema 3. El acetonitrilo alfa-sustituido 8 puede ser tratado con hidróxido de potasio y dihaluros de alquilenilo tales como 1,3-dibromopropano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

Esquema 3



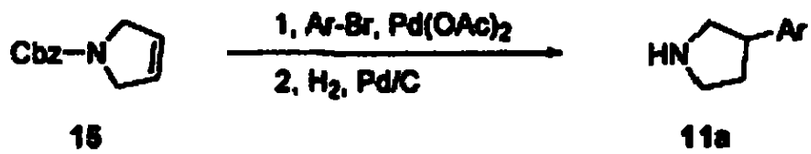
Una serie de pirrolidinas 3-sustituidas **10** y **11** pueden ser preparadas usado el método descrito en el Esquema 4 (R^x puede ser, por ejemplo, alquilo o cicloalquilo). El compuesto **12** puede ser tratado con un reactivo de organolitio o con el reactivo de Grignard para dar el alcohol **13**. El grupo protector Boc 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**, seguido de la deshidrogenación para dar 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. y cols. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4113).

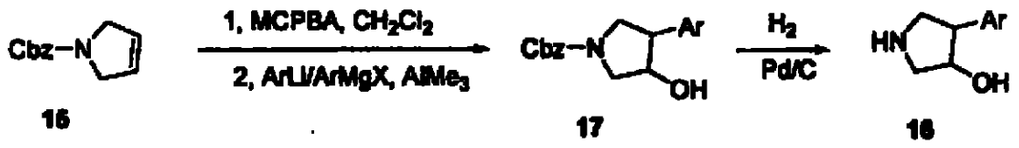
Esquema 5



15 **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; puede ser halo). Se puede hacer reaccionar el alqueno **15** con 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-sustituída deseada **16**.

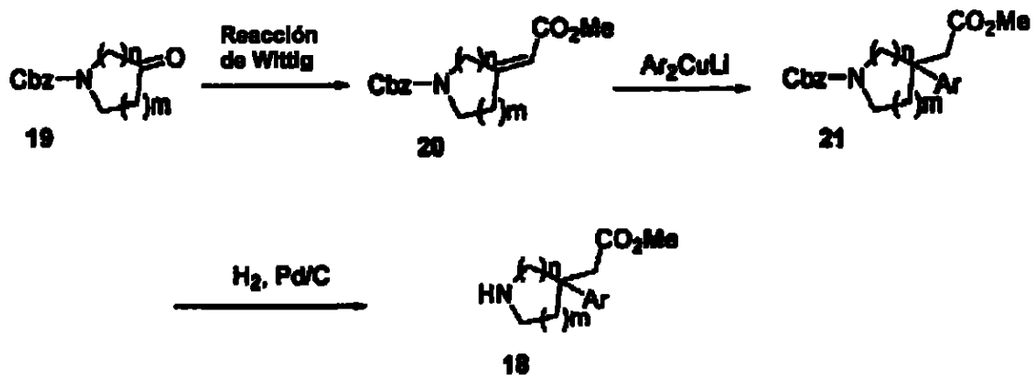
Esquema 6



16 17 18

Una serie de piperidinas y pirrolidinas di-sustituidas **18** se prepara mediante 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**, seguido de 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 deseada **18**.

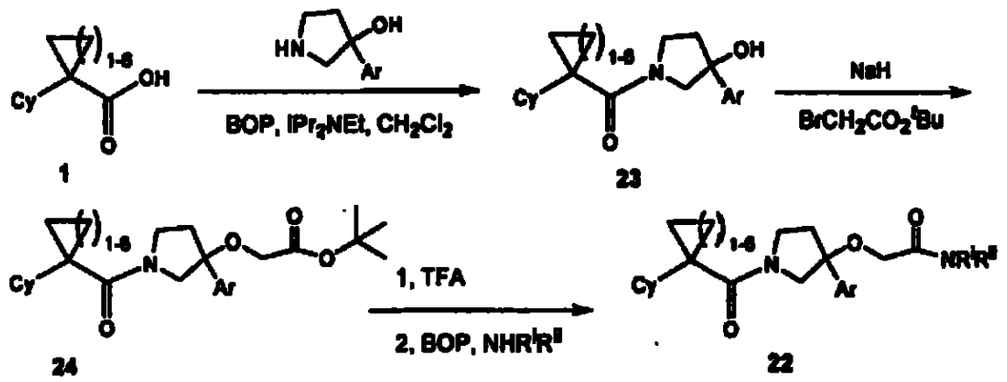
Esquema 7



19 20 21 18

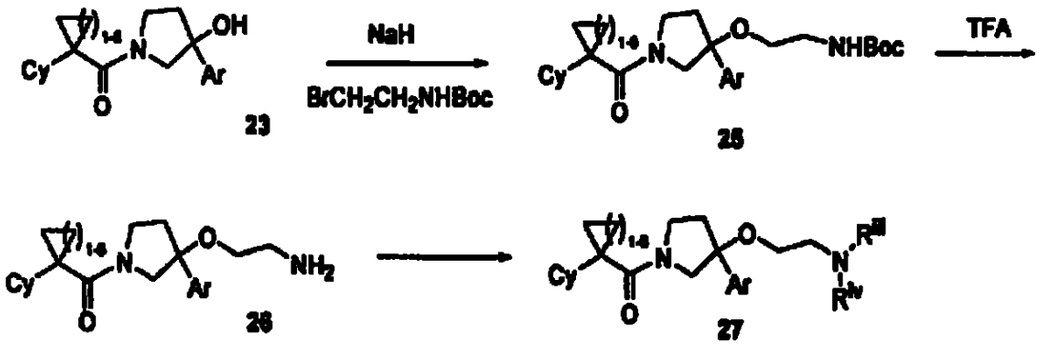
Una serie de compuestos **22** puede ser preparada mediante el método descrito en el Esquema 8 (Ar es por ejemplo arilo o heteroarilo; y NR^IR^{II} es, por ejemplo, amina, alquilamina, dialquilamina y derivados de las mismas. El ácido carboxílico **1** pude acoplarse con un aminoalcohol usando BOP o algún otro reactivo amido de formación de enlace amido 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 mediante 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.

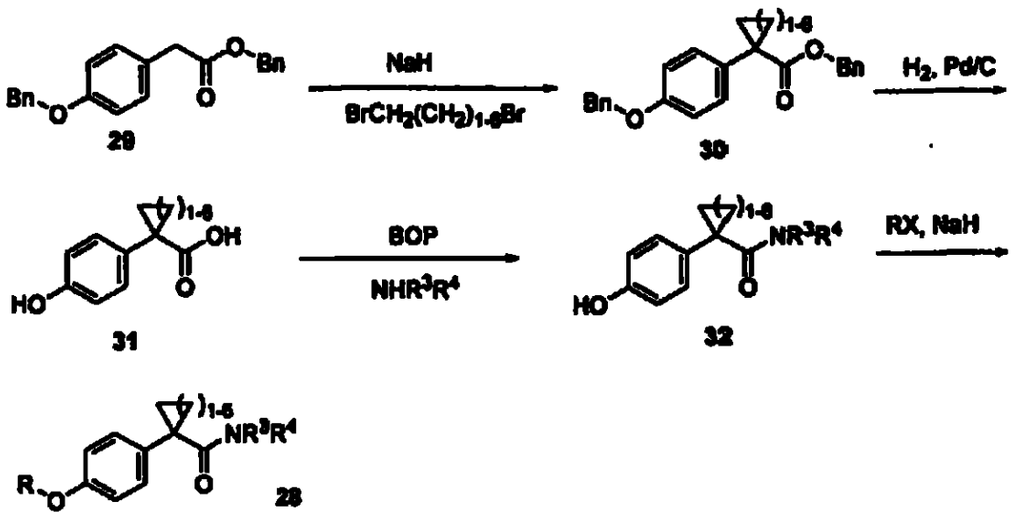
Esquema 9



Una serie de compuestos **28** puede prepararse mediante 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 mediante 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

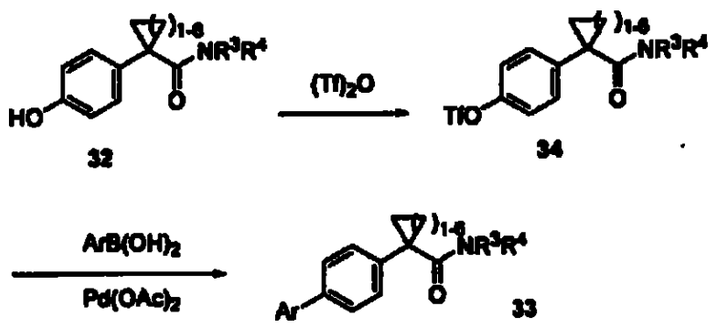
electrófilo (RX donde R es alquilo, cicloalquilo, etc. y X es un grupo halo o algún otro grupo saliente).

Esquema 10



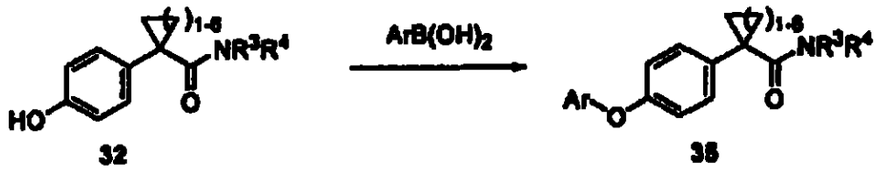
Una serie de compuestos **33** se puede preparar mediante el método descrito en el Esquema 11 (Ar es, por ejemplo, arilo o heteroarilo o derivados de los mismos). El grupo hidroxilo libre de **32** puede protegerse para dar **34**, el cual tras un acoplamiento catalizado por Pd, da los compuestos **33**.

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 éter **35** (Bolm, C. y cols.. J. Org. Chem. **2005**, 70, 2346).

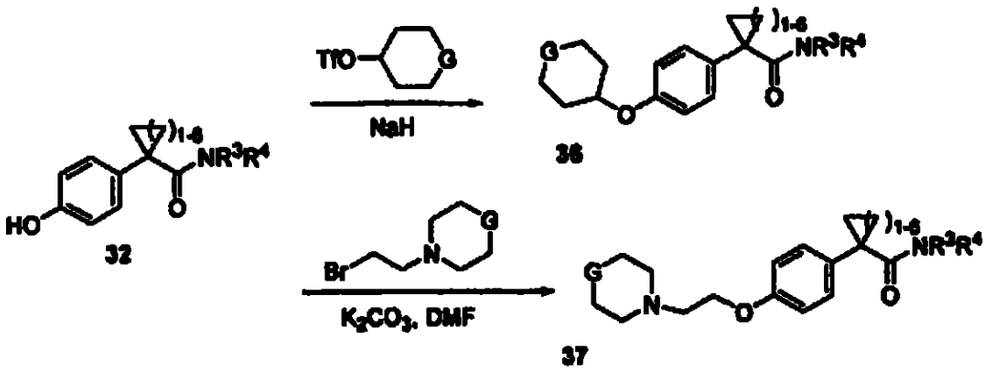
Esquema 12



32 35

Una serie de compuestos éter 4-heterociclo-sustituidos **36** y **37** pueden prepararse mediante 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 heterocicloalquilalquilo o haluros de heterocicloalquilalquilo para dar los compuestos éter 4-heterocicloalquilo sustituidos **36** y **37**, respectivamente.

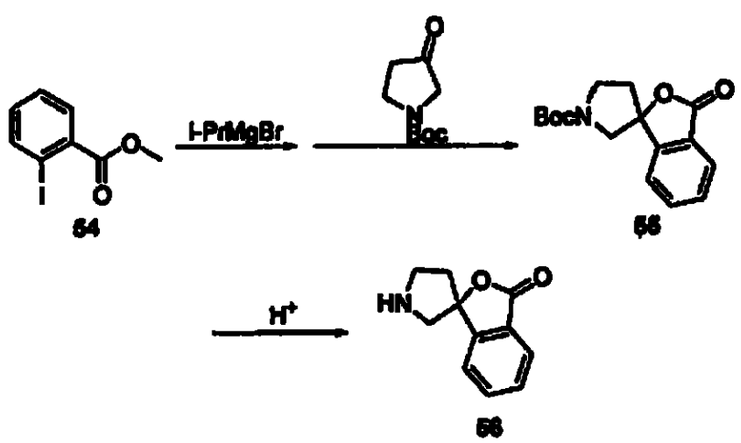
Esquema 13



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.

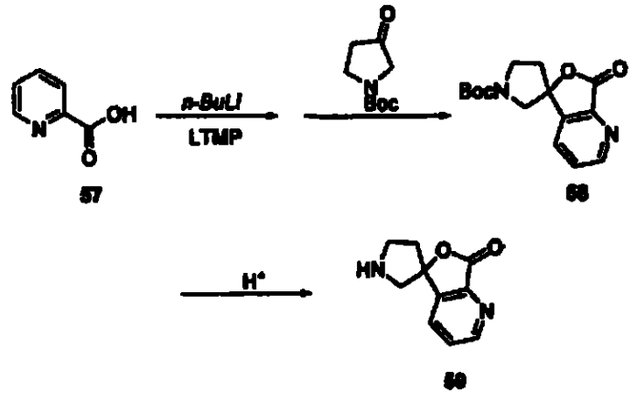
Esquema 14



54 55 56

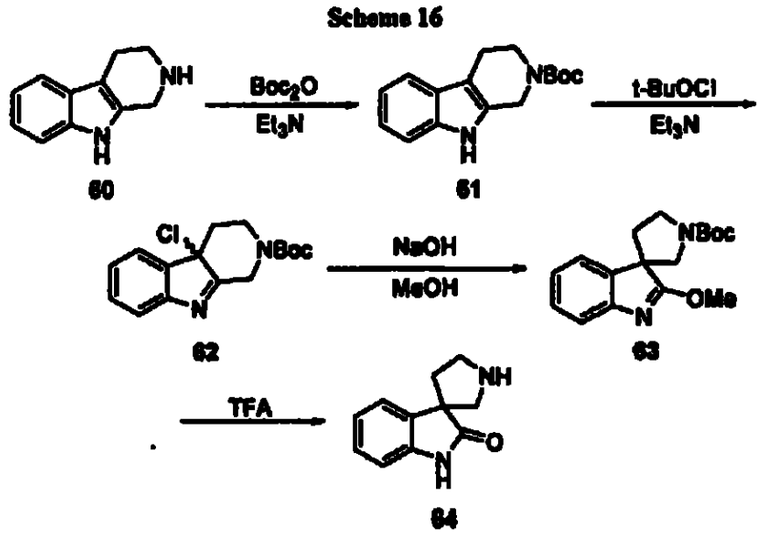
Las espiro-pirrolidinas **59** pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 15. La reacción con litio en la posición orto del ácido carboxílico **57**, seguida de la reacción del compuesto de organolitio resultante con N-Boc-3-oxo-pirrolidina produce la espiro-lactona **58**, la cual tras el desprendimiento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

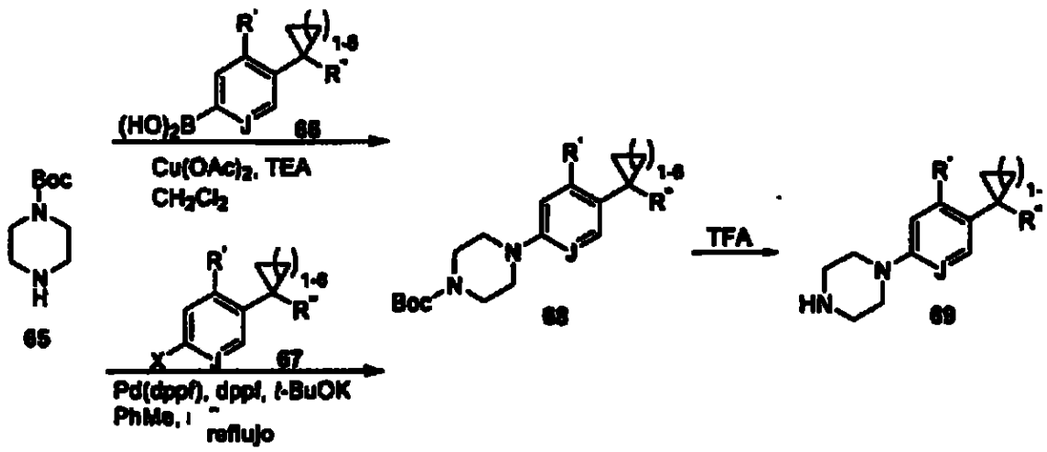
Esquema 16



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 con una variedad de haluros de arilo o heteroarilo **67** usando las condiciones de Buchwald/Hartwig (Louie, 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 clásico cierre del anillo de las anilinas apropiadamente sustituidas y clorhidrato de bis-(2-cloroetil)amina en presencia de una base (E. Mishani, y cols. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 319) o a través de la sustitución nucleofílica aromática directa de la piperazina (S. M. Dankwardt, *y cols..*, *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 mediante el uso de 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).

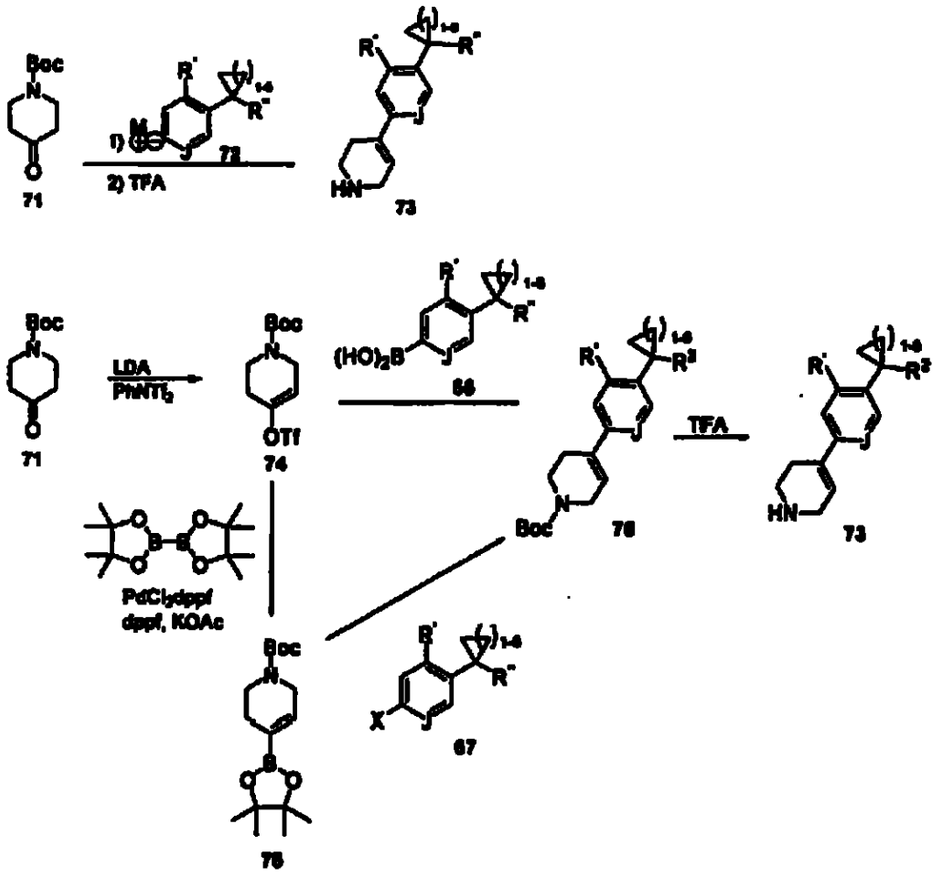
Esquema 18



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-feniltrifluorometanosulfonamida 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 enoltriflato puede ser usado directamente en la reacción de acoplamiento tipo Suzuki con una variedad de ácido borónicos aromáticos **66** para producir las aril o heteroaril tetrahidropiridinas **76** (M. G. Bursavich, D. H. Rich, Org. Lett. **2001**, 3, 2625). De manera alternativa, el enoltriflato puede ser convertido en el éster enol borónico correspondiente **75** o ácido enol borónico *vía* 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 puede sufrir aminación reductora, mediante el uso de procedimientos conocidos por una persona versada en la materia.

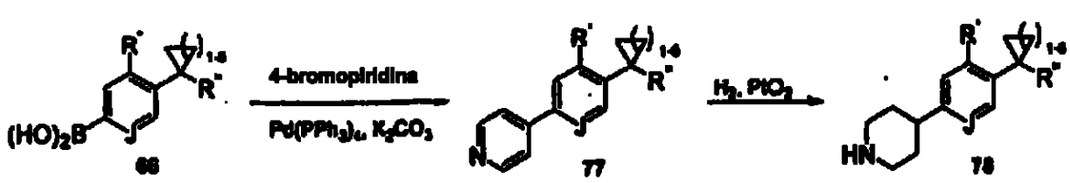
Las tetrahidropiridinas aromáticas **73** pueden también prepararse a través de métodos alternativos conocidos por las personas versadas en síntesis orgánica, tales como la adición nucleofílica directa de un anión arilo o heteroarilo **72** a la piperidona **71** seguida de la deshidratación y desprotección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

Esquema 19



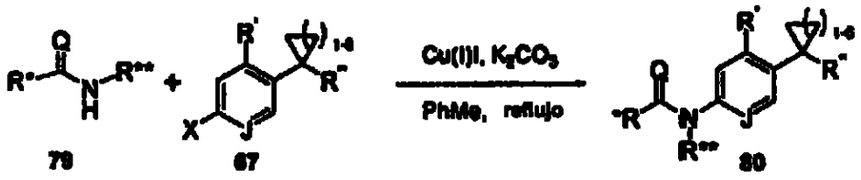
Una serie de derivados aromáticos de piperidina **78** puede ser preparada de acuerdo como el Esquema 20 (X es, por ejemplo, Cl, Br, I, OTf, etc.; R' es, por ejemplo, H, F, Cl, Me, CF_3, OCF_3, etc.; R'' es, por ejemplo, CO_2R, CN, $C(O)NR^3R^4$, etc.; R es, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, etc.; J es CH o N) mediante hidrogenación catalítica de la aril- o heteroaril-tetrahidropiridinas **73** anteriormente formada, o mediante acoplamiento de 4-bromopiridina con un ácido borónico aromático **66** en presencia de un catalizador de paladio, seguido de 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 procedimientos conocidos por 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).

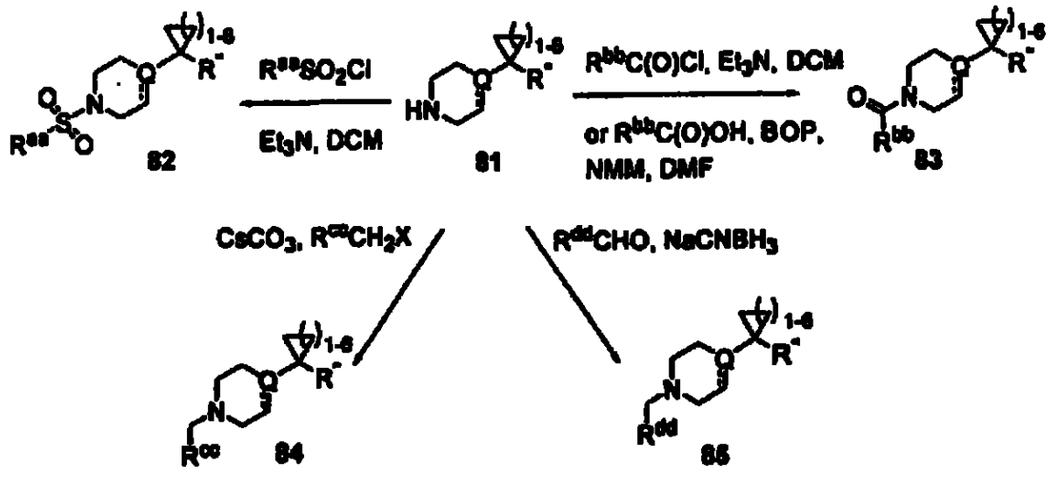
Esquema 21



79 67 80

Una serie de derivados de piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo y piperazinilo **82-85** puede prepararse mediante sulfonilación **82**, acilación **83**, alquilación **84** o la aminación reductora **85** de la amina secundaria **81** como se muestra en el esquema 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 derivados de los mismos).

Esquema 22



82 81 83 84 85

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 aquí descritas. 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 a 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. 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 en necesidad de 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 la 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 la 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 del MR poniendo en contacto el MR con un compuesto de la invención, una sal o profármaco o composición farmacéuticamente aceptable 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 en el arte.

La presente invención provee además métodos para tratar una enfermedad asociada 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, arteriosclerosis, 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 con 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 aquí, 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 que comprenden el ojo.

Tal como se usa aquí, 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 aquí, los términos "individuo" o "paciente", que pueden ser usados de manera intercambiable, se refieren 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 aquí, 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 prevenir el 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 severidad del 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), 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, aerosoles, 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 de los 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, trociscos, 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 inyectables 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 tamaño de malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse al molerlo, para proveer una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente tamaño de malla 400.

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 en el estado de la técnica, 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 aproximadamente 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 efectiva. 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 píldoras 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 resistir la desintegración en el estómago y para permitir que el componente interno llegue intacto al duodeno o que tenga liberación retardada. Para dichas capas o cubiertas entéricas, 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 incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas o aceitosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales 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, farmacéuticamente aceptables y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes adecuados 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 desde el dispositivo de nebulización, o el dispositivo de nebulización 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 apropiada.

La cantidad del compuesto o de la composición administrada a un paciente variará, dependiendo 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 severidad 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 de técnicas convencionales de esterilización o pueden someterse a filtración estéril. Las soluciones acuosas pueden empacarse como tal para su uso, o pueden liofilizarse, siendo combinada 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 de 5 a 9 y más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes precedentes, portadores o estabilizantes, 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 de un buffer fisiológico que contenga de 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 aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, los rangos de dosis se encuentran entre aproximadamente 0,01 mg/kg 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 su ruta de administración de la composición. Las dosis efectivas pueden ser extrapoladas a partir de las curvas dosis-repuesta derivadas de los sistemas de evaluación *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 antiinflamatorios 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 humano), y para identificar ligandos, mediante la inhibición del enlace de un compuesto radiomarcado. Por lo tanto, la presente invención incluye ensayos enzimáticos que contienen dichos compuestos radiomarcados.

La presente invención incluye adicionalmente los compuestos de la invención isotópicamente marcados. Un compuesto isotópicamente marcado o "radiomarcado" es un compuesto de la invención en el cual uno o más átomos han sido reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene 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 ocurre en la naturaleza). Los radionúcleos adecuados 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 tritio), ^{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, serán generalmente 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 generalmente 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 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. De manera acorde, la habilidad del compuesto de prueba para competir con el compuesto radiomarcado para unirse a la enzima, se correlaciona directamente con 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 la 11βHSD1, obesidad, diabetes y otras enfermedades a las que se hace referencia aquí, los cuales incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Si se desea, dichos kits pueden contener adicionalmente uno o más de los diversos componentes convencionales de los kits farmacéuticos, tales como por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc. tal como será fácilmente apreciable para las personas versadas en la materia. 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 será descrita de manera mucho más detallada mediante ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se presentan con fines ilustrativos y no intentan limitar de forma alguna la invención. Las personas versadas en la materia reconocerán fácilmente múltiples parámetros no críticos que pueden cambiarse, dando prácticamente los mismos resultados.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

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

Se adicionó base de Hunig (0.066 mL, 0.38mmol) 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 de DMF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se purificó directamente mediante HPLC preparativa para dar (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 se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. CL-EM: m/z 232.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 3

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

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos 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 adicionaron 27mg de 2-fenilpirrolidina, seguido de la adición de 53uL de base de Hunig. La mezcla de reacción se agitó a t.amb. durante 2 horas y se purificó directamente mediante 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 se preparó 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 se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. (ESI): 340.1(M+H)$^+$. MS Cal.:339.1 EM(ESI): (M+H)$^+$ = 340.1

Ejemplo 7

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

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

Ejemplo 11

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

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

Ejemplo 14

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

Este compuesto se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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-2,8-diazaespiro [4.5]dec-2-eno

Este compuesto se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 1. CL-EM (ESI):327.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 24

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

Este compuesto se obtuvo mediante purificación con HPLC quiral de la 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 se obtuvo mediante purificación con 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 4. CL-EM (ESI): 384.1 $(M+H)^+$.

391

Ejemplo 40

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

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

Ejemplo 42

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

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

392

Ejemplo 47

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

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

Ejemplo 49

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

Este compuesto se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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-benzofuran-1,4´-piperidina]

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

Ejemplo 63

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

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

Ejemplo 67

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

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

396

Ejemplo 75

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

Este compuesto se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 adicionó tert-butilamina (0.652mL, 0.00623mol). La mezcla resultante se agitó a t.amb. durante 30 minutos, seguido de concentración y filtración. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo, y la solución resultante se lavó con agua y luego con salmuera; se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice 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 adicionó tert-butillitio 1.7M en pentano (4.4mL) bajo 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 adicionó a la solución anterior. La solución de reacción se agitó a -78 Celsius durante 2 horas, posteriormente se detuvo con una solución acuosa de NH_4Cl, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice 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-bencisotiazol-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 adicionaron yoduro de sodio (418mg, 0.00279mol) y clorotrimetilsilano (0.354mL, 0.00279mol). La mezcla de reacción se llevó a reflujo bajo nitrógeno durante 1 hora y posteriormente se llevó a temperatura ambiente, se detuvo con una solución acuosa de tiosulfato de sodio 10% (10mL), y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre $MgSO_4$ y

seguido de filtración. El filtrado se concentró para dar el compuesto deseado (170mg, 60% rendimiento). EM(ESI): 315.0 $(M+H)^+$.

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

A una solución de 1,1-dióxido de 1´-bencilespiro[1,2-bencisotiazol-3,3´-pirrolidina] (170mg, 0.00054 mol) en metanol se adicionaron Pd negro (150mg) y ácido fórmico (0.2mL, 0.005mol). La mezcla de reacción resultante se mantuvo en reflujo durante toda la noche, tras lo cual se llevó a t,. amb. Posteriormente 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-bencisotiazol-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 adicionaron 1,1 dióxido de espiro[1,2-bencisotiazol-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 y se adicionó N,N-diisopropiletilamina (88.6 µL, 0.000508mol). Posteriormente se agitó la solución a t. amb. durante toda la noche. El material crudo se purificó mediante 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 adicionó bromuro de isopropilmagnesio 1.0M en tetrahidrofurano (7.6mL), y se agitó la mezcla a -40 Celsius durante 1 hora. Se adicionó una solución de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1000mg, 0.005mol) en THF (2mL) a la mezcla anterior; la mezcla resultante se llevó 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 posteriormente se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante

cromatografía flash en una columna de gel de sílice 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 adicionó a HCl 4M en 1,4-dioxano (5mL). Posteriormente se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 60 minutos y 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 83. EM (ESI): 402.0 ($M+H^+$)

Ejemplo 89

1´-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]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 adicionó n-butillitio 1.600M en hexano (31.7mL). La mezcla se agitó a -4 Celsius durante 1 hora, luego se enfrió a -78 Celsius. Se adicionó una solución de 1-bencilpirrolidin-3-ona (3.67mL, 0.0228mol) en THF (2mL) 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 y posteriormente se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice 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]

Se adicionó azodicarboxilato de dietilo (4.44mL, 0.0282mol) en 1mL de THF 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 mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice 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 adicionó Pd/C (150mg), y la suspensión se hidrogenó la suspensión bajo H_2 (50psi) durante 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)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]

Este compuesto se preparó 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

Se adicionó una solución de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0.820mL, 0.00486mol) en tetrahidrofurano (5mL, 0.06mol) a -75 Celsius a n-butillitio 1.600M en hexano (4.05mL). Posteriormente se agitó la mezcla durante 15 minutos; se adicionó una solución de ácido 2-piridincarboxílico (199mg, 0.00162mol). La mezcla resultante se agitó a -75 Celsius durante 10 minutos, posteriormente a -20 Celsius durante 30 minutos. Se adicionó una solución de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (250mg, 0.0013mol) en THF (2mL) a la mezcla anterior. La mezcla de reacción se agitó a -20 Celsius durante 20 minutos, posteriormente 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 se acidificó a pH aprox.1 usando una solución acuosa de HCl 6M, y luego se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. La capa acuosa se concentró y el residuo se purificó directamente mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice 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 se preparó 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 se preparó usando procedimientos análogos al 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 se preparó usando procedimientos análogos al 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 adicionaron 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 $NaHCO_3$, se secó con $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto 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 adicionó trietilamina (0.439mL, 0.00315mol). La solución se agitó a 5 Celsius en la oscuridad y bajo nitrógeno. A la solución anterior se adicionó una solución de hipoclorito de tert-butilo (0.373mL, 0.00329mol) en CCl_4 (5mL) gota a gota con agitación a 5 Celsius. La mezcla se agitó a 5 Celsius hasta que se verificó mediante CCD que el material de partida se consumió.

Posteriormente, se adicionó 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 se mantuvo en reflujo durante toda la noche y posteriormente se concentró. El residuo se diluyó con AcOEt y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con una columna de gel de sílice 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

Se mezcló 2-metoxi-1'H-espiro[indol-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de tert-butilo (660mg,0.0022mol) con ácido trifluoroacético (1mL) y agua (18mL), y la mezcla se agitó en reflujo durante 3 horas. Posteriormente, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se ajustó a pH básico (pH aprox. 10) usando hidróxido de amonio, y luego se extrajo con CH_2Cl_2. La fase orgánica de la extracción se secó con $MgSO_4$ y 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 se preparó 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

Se extrajo el aire de 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) y se cargó con nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 100°C durante toda la noche. Se adicionó acetato de etilo (10mL) a la mezcla. La mezcla resultante se filtró a través de un tapón de celita, y posteriormente se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante 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 adicionó 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 durante toda la noche, y posteriormente se concentró para dar un producto crudo el cual se usó directamente en la reacción del próximo paso sin purificación adicional.

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 adicionó 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, se ajustó a pH ácido (pH=2.0) con TFA, y posteriormente se diluyó con DMF (0.8mL). La solución resultante se purificó mediante una CL-EM-preparativa seguida de 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 adicionó 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 durante toda la noche. Se adicionó 1,2-etanodiol (10.00mL) a la mezcla, y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante toda la noche. Posteriormente se vertió la mezcla 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 se extrajo con acetato de etilo (4x 15mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo era el producto deseado, el cual se usó directamente en la reacción del próximo paso sin purificación adicional.

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

Se adicionó 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). Tras 5 minutos, se adicionó 4-metilmorfolina (0.2mL, 2.0mmol) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, posteriormente se ajustó a pH ácido (pH=2) con TFA, y se purificó mediante CL-EM preparativa para dar la sal de 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 mediante 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 se adicionó lentamente una solución de bromuro de isopropilmagnesio en THF (1.0M, 66.0mL), y se agitó la mezcla a -50°C durante 1h. Se adicionó 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 por debajo de -20°C durante 2h. La reacción se detuvo mediante adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo varias veces. El extracto combinado se lavó con agua seguida de salmuera, se secó y posteriormente se concentró. El producto se purificó mediante CombiFlash usando Acetato de Etilo/hexano.

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

Se adicionó 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 se agitó la mezcla bajo una bala de hidrógeno durante 4h (finalización HPLC). El solvente de la mezcla se removió mediante vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (200mL), se adicionó 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 adicionó carbonato de sodio (42.4mg, 0.400mmol) en agua (0.20mL) se adicionó 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. Posteriormente se adicionó acetato de etilo (5mL) a la mezcla. La mezcla resultante se lavó con agua seguida de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash con acetato de etilo/hexano para dar 1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo.

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

Se adicionó 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, posteriormente se ajustó a pH ácido (pH=5) con una solución acuosa de HCl 1N, y posteriormente se concentró para dar un producto crudo el cual fue usado directamente en la reacción del siguiente paso sin purificación adicional.

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

Se acopló ácido 1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico 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 se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para 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

Se extrajo el aire de 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 diclorometano (1:1) (24.5mg, 0.030mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (16.6mg, 0.030mmol) mediante vacío y posteriormente se cargó con nitrógeno. Se adicionó tolueno (2.0mL) a la mezcla. La mezcla resultante se calentó a 100°C durante toda la noche. Después del enfriamiento, la mezcla se vertió 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, se secó con Na_2SO_4, se filtró, y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante 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 se acopló posteriormente con diclorhidrato de 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona usando procedimientos análogos a aquellos para el 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

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para 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 sellado, a 100ºC durante 4 horas. Posteriormente se removió el exceso de pirrolidina en la mezcla a presión reducida. El residuo se purificó mediante 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 posteriormente se acopló con diclorhidrato de 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona usando procedimientos análogos a aquellos del 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 se preparó usando procedimientos análogos a aquellos 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}carbonil)-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

Se extrajo el aire de 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) mediante vacío y posteriormente se cargó con nitrógeno. se adicionó tolueno (2.0mL) a la mezcla. La mezcla resultante se calentó a 100°C durante toda la noche. Posteriormente se adicionó acetato de etilo (10mL) a la mezcla. La mezcla resultante se filtró a través de un tapón de celita, y el sólido se lavó con acetato de etilo adicional. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante 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}carbonil)-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}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

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

Se extrajo el aire de 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) mediante vacío y posteriormente se cargó con nitrógeno. se adicionó tolueno (2.0mL) a la mezcla. La mezcla resultante se calentó a 100°C durante toda la noche. Posteriormente se adicionó acetato de etilo (10mL) a la mezcla. La mezcla resultante se filtró a través de un tapón de celita, y el sólido se lavó con acetato de etilo adicional. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante 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}carbonil)-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 del 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

Se mezclaron 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) con agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla, con agitación se adicionó diclorhidrato de 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona (0.47g, 1.0mmol), seguido de N,N-diisopropiletilamina (0.55mL,3.2mmol). La mezcla resultante se agitó a t.amb, durante toda la noche. Posteriormente se detuvo la reacción 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), solución saturada de $NaHCO_3$ (x2), agua (x1) y salmuera(x1) sucesivamente; posteriormente se secó sobre Na_2SO_4, y se filtró. El filtrado se concentró. Posteriormente se secó el residuo a alto vacío, y se obtuvo el producto deseado (0.43g).

Paso 2

Se agitó 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) a t.amb. durante toda la noche. Posteriormente se obtuvo el producto deseado s partir de la mezcla mediante 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

Se mezclaron 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) en tetrahidrofurano (0.2mL) a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla, con agitación, se adicionó (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 mediante 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó usando procedimientos similares a aquellos descritos en el ejemplo 104. CL-EM: m/z 459.1 $(M+H)^+$; 481.1 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 109

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

Este compuesto se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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

Se agitó 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) en N,N-dimetilformamida (1mL) a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto deseado se obtuvo a partir de la mezcla mediante 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.

Se agitó una mezcla de ácido 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxílico (0.20g, 1.1mmol),– ácido (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) temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente se detuvo la reacción 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 sobre

Na_2SO_4; y posteriormente se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto deseado (0.35g, rendimiento: 89%).

Paso 2

Se agito una mezcla de (1R)-1'-[[1-(4-hidroxifenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (15mg, 0.043mmol), bromhidrato de 4-(bromometil)piridina (13mg,0.052mmol), carbonato de cesio (56mg,0.17mmol), y yoduro de tetra-n-butilamonio (1.6mg, 0.004mmol) en dimetilsulfóxido (0.3mL) a t.amb. durante toda la noche. Posteriormente se obtuvo el producto deseado a partir de la mezcla mediante 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 se preparó 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.

Se agito una mezcla de ácido 1-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxílico (1.0g, 4.1mmol), ácido (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona [(1S-4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico sal (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) a temperatura ambiente durante 4 horas. posteriormente se diluyó la mezcla con acetato de etilo. La solución resultante se lavó con una solución saturada de KH_2PO_4 (x2), agua, solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera sucesivamente; se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto (1.5g).

Paso 2

Se irradió 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. El producto deseado se obtuvo a partir de la mezcla mediante 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 se preparó 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.

Se agito una mezcla de ácido 1-(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (0.15g, 0.7mmol), ácido (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona [(1S-4R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico sal (1:1) (0.29g, 0.7mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0.34g, 0.77mmol) y N,N-diisopropieltilamina (0.43mL, 2.4mmol) en N,N-dimetilformamida (2.0mL) a temperatura ambiente durante toda la noche. posteriormente se diluyó la mezcla con acetato de etilo. La solución resultante se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, agua, solución HCl 1N, agua y salmuera sucesivamente; se secó sobre Na_2SO_4 y luego se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto deseado (275mg).

Paso 2

Se irradió 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) con microondas a 100°C durante 30 minutos. El producto se obtuvo a partir de la mezcla mediante 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

Se irradió 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), tri-tert-butilfosfina (1.5mg, 0.007mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (3mg, 0.003mmol), fluoruro de potasio (12mg, 0.2mmol) en tetrahidrofurano (0.4mL) con microondas a 90ºC durante 20 minutos. El producto deseado se obtuvo a partir de la mezcla mediante HPLC preparativa (13.7mg, rendimiento:50%) CL-EM: 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

Se mezclaron(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) en tetrahidrofurano (0.2mL) a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la mezcla, con agitación, se adicionó 2-(2-piridil)etanol (13mg, 0.10mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto deseado se obtuvo a partir de la mezcla mediante HPLC preparativa (6.4mg, 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 se preparó usando procedimientos similares a aquellos descritos en el ejemplo 105. CL-EM: m/z 456.2

Ejemplo 122

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

Se irradió 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) con

microondas a 135°C durante 30 minutos. El producto deseado se obtuvo a partir de la mezcla mediante 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

Se adicionaron 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (10.0g, 0.0510mol), 1-bromo-2-cloro-etano (5.5mL, 0.066mol) y cloruro de benciltrietilamonio (200mg, 0.001mol) a un recipiente con agitación vigorosa, posteriormente se adicionó hidróxido de sodio 19.4M en agua (18.4mL) 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; se secó con $MgSO_4$; y se concentró.

Se adicionó 1,2-etanodiol (60mL,1mol) a una mezcla del residuo anterior (6.0g, 0.027mol) y una solución de hidróxido de de sodio 19,4M en agua (5.6mL) . La mezcla resultante se sometió en reflujo a 120 Celsius durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t. amb, se vertió 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. Posteriormente se lavó la fase de acetato de etilo con salmuera, se secó con $MgSO_4$, y se concentró para dar 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 adicionó ácido (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona [(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 adicionó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (2.02g, 0.00456mol). Después de agitar durante cerca de 3 minutos, se adicionó N,N-diisopropiletilamina (2.17mL, 0.0124mol)a la mezcla. La solución resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos, luego a t. amb.durante toda la noche.

Posteriormente se vertió la solución 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; se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice 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 adicionaron 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 se enfrió a t. amb. y se filtró. El filtrado se diluyó con metanol, y el compuesto deseado se obtuvo mediante 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 se preparó usando procedimientos análogos al paso 1c 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 se preparó usando procedimientos análogos al paso 1c 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 adicionaron (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. Posteriormente se enfrió la mezcla se enfrió a t.amb. y se filtró. El filtrado se diluyó con metanol, y el compuesto deseado se obtuvo mediante 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 se preparó 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 se preparó 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 adicionaron (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 irradió con microondas a 150 Celsius durante 60 min. Posteriormente se enfrió la mezcla a T.amb. y se filtró. El filtrado se diluyó con metanol, y el compuesto deseado se obtuvo mediante HPLC-preparativa de

fase reversa. EM(ESI):451.1 ($M+H^+$). Los enantiómeros se separaron mediante 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), -1H-imidazol,2-metil- (7.15mg, 0.0000871mol) en N,N-dimetilformamida(1mL,0.01mol) se adicionaron (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, 0.000152mol). La mezcla se irradió con microondas a 200 Celsius durante 60 minutos. Posteriormente se enfrió la mezcla a t. amb. y se filtró. El filtrado se ajustó a pH ácido usando TFA y se agitó durante 30 minutos, posteriormente se diluyó con metanol y se purificó mediante HPLC-preparativa de fase reversa seguida por HPLC quiral para dar 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 se preparó 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 se preparó 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) por debajo de -20 Celsius bajo atmósfera de N_2, y se adicionó lentamente dibutilmagnesio 1.0M en

heptano (1.3mL) a la solución manteniendo la temperatura por debajo de -20 Celsius. Se adicionó n-butillitio (2.5M en hexano, 1,1mL) lentamente a la mezcla manteniendo la temperatura por debajo de -20 Celsius con agitación. Después de agitar la mezcla -20 Celsius durante 1 hora, se adicionó una solución de ciclopentanona (0.264mL, 0.00299mol) en THF(20.0mL). después de agitar a -20 Celsius durante 1 hora, se detuvo la reacción con cloruro de amonio y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice 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

Se agito la mezcla de ácido1-[4-(1-hidroxiciclopentil)fenil]ciclopropanocarboxílico (120mg, 0.00049mol), trietilsilano (389µL, 0.00244mol) y TFA (0.3mL) a t.amb. durante 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó usando procedimientos análogos a aquellos en el ejemplo 133. EM (ESI):387.2(M-OH-) 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 adicionó 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. posteriormente se diluyó la mezcla de reacción con dietiléter. La mezcla resultante 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 adicionó 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. posteriormente se vertió la mezcla 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, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó mediante 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) se llevo a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera sucesivamente, se secó, y se concentró. El residuo se trituró con éter seguido de 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 adicionó hidróxido de litio 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 llevo a reflujo durante 30 minutos. posteriormente se concentró la mezcla de reacción y el residuo se ajustó a PH 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 adicionó N,N-diisopropiletilamina (50µL,0.3mmol) se adicionó 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 durante aproximadamente 5 horas (la finalización de la reacción se determinó mediante HPLC). El producto crudo se purificó mediante 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 adicionó 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. Posteriormente se removió el solvente de la mezcla se removió y el producto crudo se purificó mediante 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

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

Paso 2.

Se adicionó DIEA a una solución de ácido 1-(4-clorofenil)-3-(metoximetoxi) ciclobutanocarboxílico en cloruro de metileno y se agito la mezcla durante 10 minutos. Posteriormente se adicionó BOP y se agitó durante 20 minutos la mezcla. Se adicionó clorhidrato de 4-pirrolin-3-ilpiridina y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La finalización de la reacción se determinó mediante CL-EM. La mezcla de reacción se vertió 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 sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante 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 mediante 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 se preparó 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. Se adicionó una solución de clorito de sodio y fosfato monobásico de sodio se adicionó a la mezcla con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, removiendo posteriormente los volátiles de la mezcla. El residuo se acidificó (a pH 2) con una solución acuosa de HCl 1N. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (x3). La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el ácido carboxílico deseado.

Paso 2.

Este compuesto se preparó usando procedimiento análogo a aquel descrito 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 se preparó usando un procedimiento análogo a aquel descrito en el ejemplo 150 partiendo del 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 se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 150 partiendo del 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 se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 150 partiendo del aldehído correspondiente y clorhidrato de 7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3´-pirrolidin]-7-ona. El compuesto se purificó mediante 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 se preparó 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 se preparó 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 -75ºC se adicionó n-butillitio 2.5M en hexano (3.8mL), y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Posteriormente se adicionó una suspensión de ácido 2-piridincarboxílico (0.292g, 0.00238 mol) en THF y la mezcla resultante se agitó a -75ºC durante 10 minutos y luego a 0ºC durante 1 hora. Se adicionó 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 0ºC durante 20 minutos y luego a 0ºC 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 durante toda la noche. Posteriormente se neutralizo la mezcla de reacción (a pH aprox.7), se extrajo con AcOEt. La fase

orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante 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-bencimidazol (0.010g, 0.000087mol) en tolueno (0.5mL, 0.005mol) y N,N-dimetilformamida (0.5mL, 0.006mol), se adicionaron (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 se agitó la mezcla a 120°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con metanol. El producto se purificó usando HPLC-preparativa seguida de 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 durante 1h en el microondas. CL-EM: 483.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 159

(1R)-1'-({1-[4-(1-bencimidazol-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. 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, 0.0000485mol) y oxazolidin-2-ona (12.7mg, 0.000146mol) en tolueno recién destilado (0.34mL, 0.0032mol), se adicionaron 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 se calentó la mezcla a 50°C durante 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 mediante 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 adicionó 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. Posteriormente se adicionaron (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona - ácido [(1R -4S)-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) al producto crudo del ácido carboxílico, seguido de 4-metilmorfolina (6.0µL, 0.00055mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto crudo se purificó mediante 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 mediante 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 adicionó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 0.60g, 15mmol) a una solución de (6-cloropiridin-3-il)acetato de etilo (1.0g, 0.0050mol) en N,N-dimetilformamida (10mL, 0,1mol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, se adicionó 1-bromo-2-cloro-etano (0.84mL, 0.010mol) a la mezcla a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 4 horas y luego a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vertió 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 sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía con combiflash (acetato de etilo en hexanos: 80%, en gel de sílice) 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

Se calentó una mezcla de 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxilato de etilo (225.7mg, 0.001000mol) y piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (3.0eq.) a 130°C durante 6h. Después del enfriamiento, la mezcla se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice 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]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 adicionó hidróxido de litio en agua (2.00M,

0.500mL). La mezcla se irradió con microondas a 100°C durante 30 minutos, y 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 - 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. Posteriormente se ajustó la mezcla de reacción a pH ácido (a pH=2) con TFA y se diluyó con DMF (2.0mL). La solución se purificó mediante 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]-2-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (10.4mg, 0.0000200mol) se adicionó 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 se adicionaron acetonitrilo (1.00mL, 0.0191mol), N,N-diisopropiletilamina (20.0mL,0.000115mol), y cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (4.8µL, 0.000052mol) al residuo resultante. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se acidificó (pH=2.0) con TFA, y se diluyó con metanol (0.8mL). La solución resultante se purificó mediante 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 procedimientos análogos a aquellos descritos 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 procedimientos análogos a aquellos descritos 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 procedimientos análogos a aquellos descritos 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 procedimientos análogos a aquellos descritos 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 procedimientos análogos a aquellos descritos 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 procedimientos análogos a aquellos descritos 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 procedimientos análogos a aquellos descritos 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 procedimientos análogos a aquellos descritos 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 procedimientos análogos a aquellos descritos 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 adicionó 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 - ácido [(1R-4S)-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 mediante CL-EM preparativa. CL-EM:369.1($M+H^+$).

Paso 2.

Se adicionó carbonato de sodio (12.7mg, 0.000120mol) en agua (0.100mL) 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 (10.7mg, 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 durante 15 minutos. Se adicionó acetato de etilo (5mL) y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera sucesivamente.

La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante 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 el 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

Se siguió el procedimiento que se planteó para la síntesis del ejemplo 96 con la excepción de que el paso 3 fue omitido y reemplazado con el siguiente procedimiento:

Paso 3 sustituto. Ácido 1-[6-(benciloxi)piridin-3-il]ciclopropanocarboxílico

Se irradió una mezcla de 1-[6-(benciloxi)piridin-3-il]ciclopropanocarboxilato de etilo (45.1mg, 0.000200mol), alcohol bencílico (0.50mL, 0.0048mol) e hidruro de sodio (9.50mg, 0.000238mol) con microondas a 150°C durante 15 minutos. Después de enfriar, se adicionó hidruro de sodio adicional (9.5mg) a la mezcla. Posteriormente se irradió la mezcla con microondas a 150°C durante 15 minutos. Se adicionó acetato de etilo (5mL) y la mezcla resultante se lavó con agua y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se

filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante Combiflash con acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado.

Siguiendo 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 mediante 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 usado para 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[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: 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: 370.5 ($M+H^+$).

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)piperazina-1-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-(3-tienil)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 adicionó 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 mediante 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-cianofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

Se calentó 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) a 150°C durante 18 horas. La finalización de la reacción se determinó mediante CL-EM y CCD. La mezcla de reacción se enfrió a t.amb, se diluyó con AcOEt, se filtró a través de un tapón de celita y se lavó el sólido 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 mediante Combiflash con 2-15% AcOEt/hexanos para dar el producto como un aceite incoloro (3.434g, rendimiento76%). CL-EM: $(M+H)^+$=202.1

Paso 2.

El compuesto anterior estuvo sujeto a hidrólisis y reacción de acoplamiento de la amida análogas a las descritas 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 adicionaron 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 amonio 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 secó sobre 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 mediante 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. ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico

Se adicionó hidróxido de sodio (solución acuosa 50%, 60.0g, 1.03mol) a una mezcla de 4-bromobencenoacetonitrilo (19.6g, 0.100mol), cloruro de benciltrietilamonio (1.8g, 0.0079mol), y 1-bromo-2-cloroetano (30.0g, 0.209mol) a 50°C durante 5 horas. Se adicionó 1,2-etanodiol (200.0mL, 3.588mol) a la mezcla y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante toda la noche. La mezcla se vertió 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 sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se usó en la reacción del siguiente paso sin purificación adicional.

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 por debajo de -20°C en una atmósfera de N_2 y se adicionó dibutilmagnesio en heptano (1.0M, 2.2mL) lentamente a la solución manteniendo la temperatura por debajo de -20°C. Posteriormente se adicionó n-butillitio 2.5M en hexano (1.8mL) a la mezcla lentamente por debajo de -20°C con agitación efectiva. Después de agitar por debajo de -20°C durante 1h, se adicionó una solución de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de tert-butilo (0.909g, 0.00456mol) en THF (20.0mL) a la mezcla por debajo de -20°C Después de agitar por debajo de -20°C durante 1h, se detuvo la reacción con cloruro de amonio. El producto se extrajo con AcOEt y el extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante 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 adicionó 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 durante 3 minutos y se adicionó DIEA. La agitación continuó a 0°C durante 20 minutos y posteriormente se permitió que la mezcla de reacción alcanzara gradualmente la temperatura ambiente mientras se agitaba durante toda la noche. El producto crudo se purificó mediante 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 (1R)-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) en metanol (1mL,0.02mol) se adicionó cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M, 0.9mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, se adicionó 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 adicionaron trietilamina (16.8µL, 0.000120mol) y cloruro de metanosulfonilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto crudo se purificó mediante 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 procedimientos análogos a aquellos usados para la preparación del 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 adicionó n-butillitio 2.5M en hexano (4.0mL) a -78°C y la mezcla se agitó a -30°C durante 30 minutos. Se adicionó una solución de ciclopentanocarbaldehído (0.972g, 0.00990mol) en THF (2mL) a la mezcla anterior y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante dos horas. Posteriormente se detuvo la reacción con una pequeña cantidad de solución saturada de NH_4Cl seguida de extracción con acetato de etilo, se secó con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash, eluyendo con AcOEt 30% en hexanos.

Paso 2. 1-{4-[ciclopentil(fluoro)metil]fenil}ciclopropanocarbonitrilo

Se disolvió 1-{4-[ciclopentil(hidroxi)metil]fenil}ciclopropanocarbonitrilo (600.0mg, 0.002486mol) en cloruro de metileno (10mL, 0.2mol), se enfrió a -78°C y se adicionó trifluoruro de dimetilaminosulfuro (0.328mL, 0.00249mol) (DAST). La mezcla de reacción resultante se llevó a t.amb. y se agitó a t.amb. durante 18h. La mezcla de reacción se vertió en agua-hielo que contenía $NaHCO_3$ y la

mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre 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) e hidróxido de sodio 19.4M en agua (0.51mL) se adicionó 1,2-etanodiol (5mL, 0.09mol), y la mezcla se mantuvo en reflujo a 100°C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con éter. Posteriormente, se acidificó la fase acuosa con HCl y se extrajo con éter, luego se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ 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 ($M+H^+$).

Ejemplo 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

Se irradio una solución de ácido 1-(4-metoxifenil)ciclopropanocarboxílico (0.70g, 0.0036mol) con L-Selectride® 1M en tetrahidrofurano (18mL) con microondas a 120°C durante 2 horas. La finalización de la reacción se alcanzó después de que CL-EM indicó que se consumió el material de partida. Posteriormente se acidificó la mezcla de reacción (pH=2) con una solución de HCl concentrada. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con agua y se agitó a t.amb. 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 mediante RMN-^{1}H.

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

Se agitó 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) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente

se enfrió la solución a 0° C y se adicionó (1R)- 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona (0.53g, 0.0014mol) a la solución seguida de N,N-diisopropiletilamina (610µL, 0.0035mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de esto, se obtuvieron 0.95g del producto crudo, el cual se utilizó sin purificación adicional.

Paso 3.

Se agitó 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) en tetrahidrofurano (200µL, 0.002mol) a temperatura ambiente durante toda la noche. Éste se purificó mediante HPLC preparativa para dar 2.3mg del producto. CL-EM:m/z 435.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 214

(4-{1-[((1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il) carbonil]ciclopropil}fenoxi)acetato de tert-butilo

Este compuesto se preparó mediante procedimientos análogos a aquellos del ejemplo 213, con la excepción que el paso 3 en el ejemplo 213 se reemplazó con el siguiente procedimiento: Se irradió 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) con microondas a 120°C durante 10 minutos. El producto crudo se purificó mediante 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 del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos del ejemplo 213, con la excepción que el paso 3 se reemplazó con el siguiente procedimiento: se agitó 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) a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto crudo se purificó mediante 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 procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del 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 procedimientos análogos a aquellos descritos 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 procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del 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 procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del 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 procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del 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 procedimientos análogos a aquellos descritos para la síntesis del ejemplo 215. CL-EM: 442.2 ($M+H^+$) y 464.1 ($M+Na^+$)

Ejemplo 222

6-(trifluorometil)-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'-pirrolidina]-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 adicionó n-butillitio en hexano (2.5M, 2.50mL). Después de 15 minutos, se adicionó una suspensión de ácido 6-(trifluorometil)nicotínico (477.8mg, 0.002500mol) en THF (3mL) a la mezcla. La mezcla se agitó a una temperatura entre -55°C y -40°C durante dos horas. Posteriormente se adicionó 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 durante 30 minutos, y posteriormente se llevó lentamente a 0°C. A la mezcla se adicionó ácido acético (2.00mL,0.0352mol) a 0°C y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 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 secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó mediante Combiflash con acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado. CL-EM: 359.1 ($M+H^+$).

Paso 2. diclorhidrato de 6-(trifluorometil)- 3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se trató 3-oxo-6-(trifluorometil)-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de tert-butilo (0.49g, 0.0014mol) con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4.0M, 2.0mL) a t.amb. durante 1h. El solvente se evaporó y el residuo se lavó con éter y se secó para dar el producto deseado. CL-EM: 332.1 ($M+H^+$).

Paso 3. 6-(trifluorometil)-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)-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: 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´-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 adicionó n-butillitio 2.50M en hexano (4.00mL). Después de 15 minutos, se adicionó una suspensión de ácido 2-fluoronicotínico (0.548g, 0.00389mol) en THF(5mL) a la mezcla. La agitación continuó a -55°C durante 1h. Se adicionó 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 posteriormente se permitió que llegara a 0°C lentamente. A la mezcla se adicionó ácido acético(4.0mL, 0.070mol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se neutralizó lentamente con $NaHCO_3$. La mezcla resultante se extrajo con AcOEt (4x 30mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (30mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó mediante Combiflash con acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado 0.41g. CL-EM: 309.1 ($M+H^+$).

Paso 2. ácido 1-quinolin-4-il-ciclopropanocarboxílico

se adicionó una solución de NaOH en agua (2mL, 50%), 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 de agitar la mezcla a 50°C durante 3 horas, se adicionó 1,2-etanodiol (5mL, 0.09mol). Posteriormente se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con éter (3x). La capa acuosa se acidificó (pH=2) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar el producto deseado. CL-EM: 214.1($M+H^+$).

Paso 3.

Se adicionó HCl en dioxano (4.0M, 1 mL) a 4-fluoro-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de tert-butilo (25.8mg, 0.0000837mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de remover los volátiles para dar la amina libre (sal de ácido clorhídrico), la cual se usó posteriormente en la reacción de acoplamiento. Se adicionó 4-metilmorfolina (50µL, 0.0004mol) a una mezcla de ácido 1-quinolin-4-ciclopropanocarboxílico (17.8mg, 0.0000837mol), diclorhidrato de 4-fluoro-3H-espiro[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 mediante CL-EM preparativa. CL-EM:402.1 ($M+H^+$).

Ejempl 228

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

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos del ejemplo 227 CL-EM: 387.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 229

7-fluoro-1´-[(1-{4-[(trifluorometil)tio]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[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 mostraron que la reacción se completó. A la solución anterior se adicionó 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-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-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 adicionó n-butillitio en hexano (2.50M, 4.00mL). Después de 15 minutos, se adicionó una suspensión de ácido 2-fluoronicotínico (0.548g, 0.00389mol) en THF (5mL) a la muestra. La mezcla se mantuvo a -55°C con agitación durante 1 hora. Se adicionó 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0.60g, 0.0032mol) en THF (2.0mL) a la mezcla anterior manteniendo la temperatura de la reacción entre -50°C y -40°C. La mezcla se agitó a -40°C durante 30 minutos y posteriormente se permitió que alcanzara lentamente 0°C. Se adicionó 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 durante 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 sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó mediante 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-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

El compuesto del título 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-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos del ejemplo 229. CL-EM: 432.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 231

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

Este compuesto se preparó siguiendo 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 usado 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-cloro-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 6-cloro-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-carboxilato de tert-butilo

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (508mg, 0.00360mol) en tetrahidrofurano (15.0mL, 0.185mol) a -75°C se adicionó n-butillitio en hexano 2.50M (2.50mL). Después de 15 minutos, se adicionó una suspensión de ácido 6-cloronicotínico a la muestra (393.9mg, 0.002500mol) en THF (2mL). La mezcla se mantuvo a una temperatura entre -55°C y -20°C durante 2 horas; posteriormente se enfrió a -20°C. Se adicionó 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (370.4mg, 0.002000mol) en THF (2.0mL) a la mezcla anterior manteniendo la temperatura de la reacción en -40°C. Después de agitar durante 30 min, se permitió que la reacción llegara lentamente a 0°C. Se adicionó ácido acético (2.0mL, 0.0325mol) a la mezcla a 0°C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 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 secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó mediante 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-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

El compuesto del título 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-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 232. CL-EM: 453.6 ($M+H^+$).

Ejemplo 234

6-cloro-1´-[[1-(2-flurofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito anteriormente para la síntesis del 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 anteriormente para la síntesis del 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 (36.0mg, 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 a través de un tapón de celita y se lavó el sólido con AcOEt. El filtrado se lavó con NH_4OH 2N (20mL) y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de

magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 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 anteriormente para la síntesis del 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 adicionó 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. Se adicionó 1,2-etanodiol(306.0mL, 5.491mol) a la mezcla y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante toda la noche. La mezcla se vertió 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 sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo era el producto deseado (36.6g) el cual se usó directamente en el próximo paso sin purificación adicional. la estructura del producto se confirmó mediante RMN-^{1}H.

Paso 2.

A una solución en agitación de ácido 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (1.616g, 0.006704mol) en N,N-dimetilformamida anhidra (12.0mL, 0.155mol) a temperatura ambiente se adicionó (1R)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona - ácido (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 de N,N-diisopropiletilamina (4.27mL, 0.0244mol). La solución clara resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. CL-EM mostró que la reacción se había completado. La reacción se detuvo con $NaHCO_3$ acuoso saturado (50mL), y la mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (2x). La capa orgánica

combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante 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-ilcarbonil)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 (68.0mg, 0.000165mol, 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 mediante 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzohidrazida

Una mezcla de (1R)-1'-[[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-espiro[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-metilpirrolidinona 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 mediante HPLC preparativa para dar el producto como un sólido (3.2mg, 2% rendimiento para dos etapas). CL-EM: $(M+H^+)$=392.1.

Ejemplo 241

N-metil-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)benzamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito anteriormente para la síntesis del ejemplo 238. CL-EM: 391.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 242

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

Una mezcla de 4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H-3H-espiro[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 mediante 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 1-fenilciclopropanocarboxilato de metilo

Se adicionó 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 se agitó durante 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 adicionó 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 se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se vertió en HCl conc. (10mL) en hielo (100g) y luego se extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El

producto se purificó mediante Combiflash usando hexano/AcOEt (max. AE 20%). El producto final se analizó mediante RMN-^{1}H, mostrando que el producto era una mezcla de isómeros *para* y *meta* sustituidos 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 mantuvo 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 éster metílico. CL-EM:311.1 $(M+H)^+$. El éster se hidrolizó usando hidróxido de litio (6.0eq.) en metanol/agua (3:1) en reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el pH se ajustó a 2-3 adicionando 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 del título 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-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, ejemplo 238) en tetrahidrofurano (0.2mL,0.002mol) se adicionaron 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 120°C con microondas durante 30 minutos. Posteriormente se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se diluyó con metanol y se purificó mediante 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)bifenil-4-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un método análogo al usado para la síntesis del 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-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)bencenocarbotiamida (39mg, 0.000099mol, ejemplo 242) e 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 120°C durante 30 minutos. CL-EM mostró que no había formación de producto y que algo del material de partida se había convertido en el nitrilo. Posteriormente se adicionaron sulfuro de amonio 7.34M en agua (27μL) y trietilamina (28μL, 0.00020mol). La mezcla de reacción se irradió con microondas a 100°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante 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-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 (1.4mL, 0.018mol) en un vial de microondas se irradió con microondas a 180°C durante 40 minutos. CL-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante 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-espiro[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 mantuvo en reflujo durante 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 éster metílico se purificó mediante Combiflash usando CH_2Cl_2/AcOEt (max AcOEt 100%). El éster se hidrolizó usando hidróxido de litio (6.0eq.) en metanol/THF y posteriormente 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 ($M+H^+$) éster metílico; 245.2 ($M+H^+$) ácido.

Paso 2.

El acoplamiento mediado por BOP se llevó a cabo 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-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 (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 se purificó mediante HPLC preparativa. CL-EM: 412.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 250

(1R)-1'-({1-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[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]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 (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 adicionaron 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 se agitó a 80°C durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de celita y se concentró. El producto se purificó mediante 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (130mg, 0.00029mol) en 1,4-dioxano (1mL, 0.01mol) se adicionaron 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 mediante 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se calentó 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, ejemplo 250), pirrolidina (7.8µL, 0.000093mol) en dimetilsulfóxido (0.5mL, 0.007mol) se calentó a 100°C en un tubo sellado durante 5 horas. El producto se purificó mediante HPLC preparativa. CL-EM: 480.2($M+H^+$)

Ejemplo 252

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

Paso 1. ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico

Se adicionó hidróxido de litio monohidrato (0.39g, 0.0092mol) a una mezcla del éster metílico 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

mantuvo en reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y se ajustó a pH ácido (pH= aprox. 4) adicionando 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 2. 5-bromo-N-ciclopropilpiridina-2-carboxamida

Se adicionó N,N-diisopropiletilamina (0.69mL, 0.0040mol) a una mezcla de ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico (400mg, 0.002mol), ciclopropilamina (0.16mL, 0.0024mol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino) fosfonio (1.1g, 0.0024mol) en N,N-dimetilformamida (9.4mL, 0.12mol) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etil, se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante Combiflash eluyendo con CH_2Cl_2/AcOEt (máx. AcOEt 20%). CL-EM: 241.1/243.1 $(M+H)^+$

Paso 3.

El compuesto del título 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito anteriormente en el ejemplo 250. CL-EM: 468.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 254

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

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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al usado 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona (50mg, 0.00008mol) y cloruro de metileno (300µL, 0,005mol) se adicionó ácido m-cloroperbenzoico (97mg, 0.00040mol)

en porciones. La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto se purificó mediante HPLC preparativa 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-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos usados 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-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos usados 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-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 (30.0mg, 0.0000728mol, ejemplo 238), pirid-2-ona (8.30mg, 0.0000873mol), en 1,4-dioxano (2mL, 0.02mol) se adicionaron (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 se purificó usando HPLC preparativa. CL-EM: 427.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 258

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1´H,3H-espiro[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 durante 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 sobre 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 tert-butilo

Se extrajo el aire de una mezcla de 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de tert-butilo (279.2mg, 0.001000mol), 1-piperazina-carboxilato de tert-butilo (186.2mg, 0.001000mol), tert-pentóxido de sodio (110.1mg, 0.001000mol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (24.5mg, 0.0000300mol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (16.6mg, 0.0000300mol) y luego se cargó con nitrógeno. Se adicionó tolueno (3.0mL, 0.028mol) a la mezcla y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante toda la noche. La mezcla se vertió en agua-hielo y se extrajo con acetato de etilo (4x10mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante 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 (16.0mg, 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 purificación adicional. CL-EM: 361.2 $(M+H)^+$.

Paso 4.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al usado 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. 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 tert-butilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al usado anteriormente para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM:532.2 ($M+H^+$).

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

A una solución de 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 tert-butilo (180mg, 0.00034mol) en metanol (2mL, 0.05mol) se adicionó cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (0.4mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y posteriormente 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-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona (36mg, 0.000083mol) en acetonitrilo (0.5mL, 0.01mol) se adicionó 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 mediante 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-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Paso 1. 1-(4-bromofenil)ciclopropanocarbonitrilo

Se adicionó 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 50ºC durante toda la noche. La mezcla se vertió 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 sobre 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 purificación adicional.

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 adicionaron (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 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 adicionó 1,2-etanodiol (2mL, 0,03mol) y la mezcla llevó a reflujo a 120°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se lavó con éter. La solución acuosa se acidificó y se extrajo con éter. La fase orgánica de la extracción se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar el producto.

Paso 4.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del 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

Se extrajo el aire de 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(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (16.5mg, 0.0000180mol) y tri-tert-butilfosfina (18,8mg, 0.0000929mol) en tolueno (3.0mL,0.028mol) y se cargó con nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 100°C durante toda la noche. Después de enfriarse, la mezcla se filtró a través de un tapón de celita y se lavó

con acetato de etilo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante combiflash con acetato de etilo/hexano para dar el producto deseado.

Paso 2.ácido 1-(4-aminofenil)ciclopropanocarboxílico

Se adicionó 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. durante 2 horas, se removieron los volátiles al vacío y el residuo resultante se usó en el próximo paso sin purificación adicional.

Paso 3. (1S)-1'-[[1-(4-aminofenil)ciclopropil]carbonil]-3H-[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Se adicionó 4-metilmorfolina (260µL, 0.0024mol) a una mezcla de ácido 1-(4-aminofenil)ciclopropanocarboxílico (0.48mmol, 0.00048mol), (1S)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona - 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 (222mg, 0.000502mol) en N-N-dimetilformamida (1.5mL, 0.019mol). La mezcla de reacción se agitó a t.amb. durante 2 horas. El producto crudo se purificó mediante 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 adicionó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (17mg, 0.000038mol) a una solución de (1R)-1'-[[1-(4-aminofenil)ciclopropil]-3H-espiro-[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 durante 2 horas. Se purificó mediante 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

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos 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 a partir de N-2-propenil-2-propen-1-amina usando el protocolo de acoplamiento descrito 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 adicionó 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 durante 30 minutos, se lavó con agua y se extrajo con AcOEt (3x). Las capas orgánicas se combinaron y concentraron. Al residuo se adicionó HCl 4.0M en dioxano y la reacción se agitó a t.amb durante 2h. El solvente se removió al vacío y se usó en el siguiente paso. CL-EM: 276.2($M+H^+$).

Paso 3.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al del 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 similar al descrito para la síntesis del 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 similar al descrito para la síntesis del ejemplo 238. CL-EM: 385.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 266

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

Este compuesto se preparó usando un método similar al descrito en la síntesis del 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 método similar al descrito en la síntesis del 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 método similar al descrito en la síntesis del 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 método similar al descrito en la síntesis del ejemplo 238, empezando con 1-piridin-2-ilciclopropanocarboxilato de metilo. CL-EM: 335.1 ($M+H^+$).

Ejemplo 270

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

Este compuesto se preparó usando un método similar al descrito en la síntesis del 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 adicionó n-butillitio en n-hexano 1.600M (0.1mL) a 1,3-tiazol (0.958mL, 0,0135mol) en THF (10mL) a -78°C. Después de 30 minutos, se adicionó 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (2.50g, 0.0135mol) en THF (10mL), y la mezcla se llevó lentamente a temperatura ambiente durante 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 mediante 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 llevar a t.amb. la mezcla de reacción se concentró al vacío y se usó directamente para el próximo paso sin purificación adicional.

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 adicionó dióxido de platino (320mg, 0.0014mol) y la mezcla resultante se hidrogenó (3.86 Pa), durante 3h en un agitador Parr. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y se secó en alto vacío para dar el producto deseado como un sólido. CL-EM:(M+H) 155.2 (base).

Paso 4.

El compuesto del título se preparó usando el método de acoplamiento BOP que se describió 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 de fondo redondo con desprendimiento lateral para termómetro, secado a la llama y equipado con una barra de agitación, se adicionó tert-butil piridin-3-ilcarbamato (1.104g, 0.005684mol) en 75mL de THF en atmósfera inerte. La solución se enfrió a -78°C y posteriormente se adicionó tert-butillitio 1.7M en pentano (7.4mL) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 2 horas a -78°C, seguido de la adición de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo (1.038g, 0.004736mol) en 75mL de THF. Se permitió que la reacción alcanzara la 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 mediante 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. bis(trifluoroacetato) de 3-(3-aminopiridin-4-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (sal)

A una solución en agitación 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 adicionó ácido trifluoroacético (10.00mL, 0.1298mol) y se agitó la mezcla de reacción a t.amb durante 4h. CL-EM (m+1, 314.2) indicó que la reacción se completó. Los volátiles se removieron y los datos de RMN mostraron 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 bis(trifluoroacetato) de 3-(3-aminopiridin-4-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (sal) (0.4239g, 0.0007830mol) en 4mL de THF se adicionó trietilamina (0.4365g, 0.003132mol) a 0°C. Posteriormente se adicionó rápidamente una solución de trifosgeno (0.2323g, 0.0007830mol) en 3mL de THF. La mezcla se agitó y se monitoreó mediante CL-EM durante 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 filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante 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 adicionó paladio (92mg, 0.00086mol). La reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno usando una bala durante 2h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el producto (rendimiento cuantitativo).

Paso 5.

El compuesto del título se preparó mediante reacción de acoplamiento mediada por BOP de manera análoga 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

Se adicionó n-butillitio 1.600M en hexano (0.810mL) se adicionó a una solución de clorhidrato de 4-bromopiridina (210mg, 1.1mmol) en éter (5mL, 0.05mol) a -78°C. La solución se agitó a -78°C durante 30 minutos y posteriormente se adicionó 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de tert-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 adicionó cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4M, 1mL) al compuesto anterior. La mezcla se agitó a t.amb. durante horas y se concentró para dar el producto.

Paso 3.

El compuesto del título se preparó mediante reacción de acoplamiento mediada por BOP de manera análoga 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 anteriormente para la síntesis del 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 anteriormente para la síntesis del 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 anteriormente para la síntesis del ejemplo 273. CL-EM: 372.7 (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 anteriormente para la síntesis del 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

Se agitó 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) a 70°C durante 1h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con etiléter. Las capas etéreas 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 posteriormente se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 10 minutos. Se adicionó

sulfuro de metilo y se agitó la mezcla durante 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

Se agitó 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) 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 dar el producto deseado. CL-EM:227.1 $(M+H)^+$.

Paso 4. ácido 1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]ciclopropanocarboxílico

Se agitó 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) a 100°C durante toda la noche. La mezcla se ajustó cuidadosamente a pH ligeramente ácido (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 del título se preparó usando un procedimiento análogo al usado para la síntesis del ejemplo 173. CL-EM: 416.1 $(M+H^+)$.

Ejemplo 279

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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del 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 anteriormente para la síntesis del 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 anteriormente para la síntesis del ejemplo 232. CL-EM: 383.6 ($M+H^+$).

Ejemplo 282

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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito anteriormente para la síntesis del ejemplo 116. CL-EM: 416.3 ($M+H^+$).

Ejemplo 283

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

Este compuesto se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos anteriormente en los pasos 1 y 4 del ejemplo 269. CL-EM: (M+H) 349.1 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 adicionó 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 durante 5h. Posteriormente se adicionó 1,2-etanodiol (10.0mL, 0.179mol) y la mezcla se calentó a 100°C durante toda la noche. La mezcla se vertió en hielo-agua (30mL) y se extrajo con etiléter (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 sobre 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 purificación adicional.

Paso 2.

El compuesto del título 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 para la síntesis del 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 usado para la síntesis del 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 adicionaron 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 1.8M en heptano (630µL). El color cambió a morado, el cual es característico de las especies litiadas lateralmente debido a la estructura orto-quinodimetano. Se permitió la formación de las especies lateralmente litiadas durante 40 minutos, y posteriormente se adicionó una solución de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo (210mg. 0.00095mol) en THF anhidro (2mL) gota a gota mediante cánula. El color permaneció indicando que había un exceso de especies litiadas. Después de agitar durante 2h, se detuvo la reacción mediante adición de NH_4Cl saturado y se permitió que la mezcla de reacción alcanzara gradualmente la 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 (sobre 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 mantuvo en reflujo durante 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 se purificó usando Combiflash eluyendo con AcOEt/hexanos 30-50%. CL-EM:360.1 ($M+Na^+$).

Paso 2. Desprotección de cbz.

Se disolvió 1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de bencilo (10mg, 0.00003mol) en MeOH. A esta solución se adicionó Pd/C paladio (10mg, 0.000009mol) y el recipiente de reacción se selló y se limpió con N_2 (g) seguido de H_2 (g) y posteriormente se puso bajo una bala de H_2 (g) durante 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 del título 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

Se adicionó 3-pirrolidinol (1.81g, 0.0208mol) 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 se lavó con $NaHCO_3$ (7.5%, 3x30mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se usó directamente en el próximo paso sin purificación adicional.

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 adicionó oxidante de Jones en agua (8.00M, 1.90mL) a 0°C. La solución se agitó a t.amb. durante una hora y posteriormente se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en AcOEt, y la solución se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre $MgSO_4$, 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 adicionó tert-butillitio 1.7M en pentano (4.7mL) bajo nitrógeno a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos, luego a 0°C durante 1h. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C otra vez, y se adicionó una solución de 1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ona (640mg, 0.0024mol) en éter. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ 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 piperidina (0.123g, 0.000872mol) en tetrahidrofurano (3.00mL, 0.0370mol) a -75°C se adicionó n-butillitio 2.50M en hexano (0.500mL). Después de agitar durante 15 minutos, se adicionó una suspensión 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 adicionó 1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ona (100.0mg, 0.0003792mol, preparada 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 adicionó ácido acético (0.50mL, 0.0088mol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche mientras alcanzaba gradualmente la 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 sobre $MgSO_4$, y se concentró. El residuo se purificó mediante 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 alcohol tert-butílico (250µL, 0.0026mol), se adicionó tetróxido de

osmio (80mg, 0.00001mol) seguido de 4-óxido de 4-metilmorfolina (29mg, 0.00025mol). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. Después de enfriar, se filtró y el filtrado se purificó mediante 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 adicionaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (3mg, 0.000003mol), tri-tert-butilfosfina (1.7mg, 0.0000083mol), 4-(tributilestanil)piridina (30.7mg, 0.0000835mol), se calentó y la mezcla a 120°C con microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con metanol, y el producto se aisló y se purificó mediante 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 tert-butilo

Se enfrió una solución de ácido 2-bromo-5-metoxibenzoico (1.85g, 0.00801mol) en tetrahidrofurano (50mL, 0.6mol) por debajo de -20°C en una atmósfera de N_2 y se adicionó lentamente dibutilmagnesio en heptano (1.0M, 4.2mL) a la solución. Posteriormente a la mezcla se adicionó lentamente n-butillitio en hexano (2.5M, 3.5mL). Después de agitar por debajo de -15°C durante 1 hora, se adicionó una solución de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1.50g, 0.00810mol) en THF (20.0mL). Después de agitar por debajo de -20°C durante 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.

Se agito 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 durante 2 horas y posteriormente se concentró. A una solución de ácido 1-(4-metilfenil)ciclopropanocarboxílico (44.1mg, 0.000250mol) en diclorometano (2mL, 0.03mol) se adicionó al residuo anterior. La solución se enfrió a 0°C y se adicionó BOP. La solución se agitó durante 3 minutos y luego se adicionó DIEA. La solución se agitó a 0°C durante 20 minutos y luego se permitió que alcanzara gradualmente la temperatura ambiente con agitación durante 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 se preparó usando un procedimiento análogo al usado 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 la síntesis del ejemplo 250. CL-EM: 440.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 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 la síntesis del 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 mediados 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 usado en el paso 1 del 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 mediados 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]ciclopropil}carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3´- pirrolidin]-7-ona

El material de partida ácido 1-[4-(difluorometoxi)fenil]ciclopropanocarboxílico se preparó usando un procedimiento análogo al del paso 1 del 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 mediados 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 del 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 del ejemplo 250. CL-EM: 412.2 ($M+H^+$).

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 del 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 del 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, i.e, se preparó primero (1R)-1'-{[1-(4-bromofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona mediante la reacción de acoplamiento mediada por BOP y subsecuentemente se acopló 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 los pasos 1-2 del ejemplo 95. CL-EM: 430.1 y 432.1 ($M+H^+$).

Paso 2.

El compuesto del título se preparó usando la reacción de acoplamiento mediada por cobre (I) de manera análoga 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}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 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)carbonil]-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 recién destilado (0.34mL, 0.0032mol) se adicionaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (4.4mg, 0.0000048mol), tri-tert-butilfosfina(2.0mg, 0.0000097mol) y carbonato de cesio (15.8mg, 0.0000485mol), y se calentó la mezcla a 50°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a t.amb., se filtró sobre celita y se concentró a

presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa. CL-EM: 462.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 315

(1R)-1´-({1-[4-(2-oxoimidazolidin-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 para la síntesis del ejemplo 314. CL-EM: 419.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 316

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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del 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)carbonil]- 3H-espiro[2-benzofuran-1,3´-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del 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

Se irradió 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 mediante 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-ciclohexanodiamina (0.28µL, 0.0000023mol), y carbonato de potasio (6.4mg, 0.000046mol) en tolueno (0.5mL) y N-N´-dimetilformamida (0.5mL) con microondas a 110°C durante 30 minutos. El producto crudo se purificó mediante 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 par 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 para la síntesis del ejemplo 259. 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 adicionó 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 manera similar a lo descrito en el ejemplo163), ácido ciclopropanocarboxílico (3.4µL, 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 toda la noche. El producto crudo se purificó mediante CL-EM 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 adicionó dietilazodicarboxilato (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 mediante CL-EM 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del 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

Se calentó 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 durante toda la noche. El producto principal fue el fenol en lugar del derivado anilina. El producto se aisló y se purificó mediante 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 adicionaron tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0.2mg, 0.0000002mol), tri-tert-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 durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con metanol. El producto se aisló y se purificó mediante 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 adicionó diisopropil azodicarboxilato (14μL, 0.000070mol) a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante toda la noche. El producto se aisló y se purificó mediante 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: 441.2 ($M+H^+$).

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 para la síntesis del 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 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) con microondas (a 170°C) durante 5 minutos. El producto crudo se aisló y se purificó mediante 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 para la síntesis del ejemplo 244. CL-EM: 410.1 ($M+H^+$). y 432.1$(M+Na)^+$

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 para la síntesis del 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del 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. Posteriormente se irradió la mezcla de reacción 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 mediante 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, 0.0000747mol) 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 mediante HPLC preparativa como un sólido incoloro (24.0mg, 68% de 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del 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 adicionó 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 sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante 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 3-hidroxi-4-fenil-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (125mg, 0.000420mol), paladio (25mg, 0.000023mol) en metanol (10mL, 0.2mol) se agitó en una atmósfera de H_2 (bola con H_2) durante 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 del título se preparó usando un procedimiento análogo 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 para la síntesis del 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 adicionó 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 del residuo con metanol (3x2mL) para dar el producto deseado, el cual se usó directamente en el próximo paso de la reacción sin purificación adicional.

Paso 2.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis 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 para la síntesis 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)- pirrolidin a-2-carboxilato de metilo (10.00g, 0.05506mol) en cloruro de metileno (50 mL, 0.8mol) se adicionó trietilamina (20.0mL, 0.1mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y posteriormente se enfrió a 0°C. Se adicionaron secuencialmente 4-dimetilaminopiridina (0.8g, 0.007mol) y di-tert-butil-carbonato (22.00g, 0.1008mol) y se permitió que la reacción alcanzara lentamente a temperatura ambiente, con agitación. La mezcla de reacción se filtró para remover el sólido y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (50mL) y la solución se lavó con HCl 1N (20mL), luego con $NaHCO_3$ (10mL) y finalmente con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ 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 en agitación, se adicionó 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 cerca de la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a t amb durante 10 minutos y se adicionó iso-propanol (10mL). La mezcla se agitó 5 min adicionales. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice más carbonato de potasio. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante Combiflash con acetato de etilo/hexano (25%) para dar el producto deseado (1.12g)

Paso 3. (2S)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-tert-butilo

Se adicionó bromuro de fenilmagnesio en éter (3.00M, 0.400mL) a una solución de (2S)-4-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-tert-butil (243.0mg, 0.0009989mol) en tetrahidrofurano (5.00mL, 0.0616mol) a -40°C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre -40°C y -10°C durante dos horas y 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 adicional.

Paso 4. (2S,4R)-4-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo

(2S)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metil 1-tert-butil 10.32g,0.0010 mol) 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 adicionó paladio (50.0mg, 0.000470mol) bajo nitrógeno y la mezcla resultante se hidrogenó con una bala 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 adicional.

Paso 5. [(2S, 4 R)-4-fenilpirrolidin-2- il] metanol

Se adicionó tetrahidroaluminato de litio en tetrahidrofurano (1.00M, 1.00mL) se adicionó a (2S,4R)-4-fenilpirrolidina-2-carboxilato de metilo (103.0mg, 0.0005018mol) en tetrahidrofurano (3.00mL, 0.0370mol) a 0°C. posteriormente se removió el baño de agua-hielo se 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 sobre 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 adicional.

Paso 6.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis en el ejemplo 4. CL-EM: m/z 356.6 $(M+H)^+$.

Ejemplo 352

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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del ejemplo 4. CL-EM: m/z 365.5$(M+H)^+$

Paso 2.

Se trató 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 adicionó acetonitrilo (1.0mL, 0.019mol). Se trató 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 durante una hora, y se acidificó (pH=2.0) con TFA. La solución se diluyó con metanol (0.80mL) y se envió a purificación mediante HPLC preparativa para dar el producto deseado. CL-EM: m/z 454.1 $(M+H^+)$.

Ejemplo 355

ácido(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 adicionó hidróxido de litio (9.4mg, 0.00039mol) y agua (0.5mL, 0.03mol) y la solución se agitó a t.amb durante 1hora. La mezcla de reacción se acidificó (pH aprox. 2) y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó (sobre $MgSO_4$) 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 adicionaron trietilamina (0.0316mL, 0.000227mol) y cloroformiato de metilo (20.0µL, 0.000260mol) a -15°C. La mezcla se agitó a -15°C durante 20 minutos. A la mezcla anterior se adicionó 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 sobre $MgSO_4$, y se concentró para dar el producto. El producto se purificó mediante 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 friedich se adicionó

(clorometil)trimetilsilano (0.100mol). Al recipiente se adicionó bencilamina (0.300mol), con agitación, y la solución resultante se calentó a 200°C durante 2.5horas. Se adicionó 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 etérea se seco sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida a través de una columna vigreux para dar el 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 adicionó formaldehído (74.000mmol, 0.074mol) (como solución acuosa 37%). El recipiente se enfrió a 0°C y se adicionó N-Bencil-N-(trimetilsilil)metilamina (10.000g, $5.1716790x10^{-2}$mol) con agitación. Después de agitar durante 10 minutos a 0°C, se adicionó metanol en una porción (6.000mL, 0.14811874mol). Se adicionó carbonato de potasio (4.000g, $2.8942408x\ 10^{-2}$mol) se adicionó a la mezcla para absorber la fase acuosa. La mezcla se agitó durante una hora, se decantó la fase no acuosa, y se adicionó carbonato de potasio (2.000g, $1.447720x\ 10^{-2}$mol). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. Se adicionó éter a la mezcla y la solución se secó sobre carbonato de potasio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se destila a presión reducida para dar el producto como un líquido incoloro.

Paso 3. 2-bencil-2, 3, 3a, 9b-tetrahidrocromeno[3, 4-c]pirrol-4(1 H)-ona

Se adicionó N-Bencil-N-metoximetil-N-(trimetilsilil)metilamina (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. durante 1 hora y luego se lavó con $NaHCO_3$ (2mL) y salmuera (2mL) sucesivamente. La fase orgánica se secó (sobre Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Combiflash (acetato de etilo/hexano 20% para dar el producto deseado (0.99g).

Paso 4. 2-[1-bencil-4-(hidroximetil)pirrolidin-3-il]fenol

Se adicionó 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 se detuvo con acetona. Se adicionó acetato de etilo (10mL) y la mezcla resultante se trató con NaOH (1N, 3mL) y luego se filtró a través de un

tapón de celita. El filtrado se lavó con salmuera (2x5mL) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado.

Paso 5. (cis)-2-[4-(hidroximetil)pirrolidin-3 -il]fenol

Se agitó 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) bajo hidrógeno (bala) durante toda la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se usó en el próximo paso sin purificación adicional.

Paso 6.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis en el 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

Se agitó una mezcla de 2-[1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-(hidroximetil) pirrolidin- 3-il] fenol (13.0mg, 0.0000350mol), trifenilfosfina (20.0mg, 0.0000762mol) y azodicarboxilato de diisopropilo(15.0µL, 0.0000762mol) en tetrahidrofurano (1.0mL, 0.012mol) a t.amb durante 4h. La mezcla se diluyó con metanol (0.80mL) y el producto deseado de la mezcla se aisló y purificó mediante 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 adicionó 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 de cloruro de metansulfonilo (10.0µL, 0.000129mol). Después de agitar durante una hora se evaporó el solvente, y el residuo se secó en alto vacío y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2. clorhidrato de 8-(metilsulfonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano

Se adicionó 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 durante 1h y posteriormente se evaporó el solvente, y el residuo se secó en alto vacio para dar el producto deseado. CL-EM: m/z 255.5 $(M+H)^+$.

Paso 3. El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis en el ejemplo 4 CL-EM m/z 397.5 $(M+H)^+$

Ejemplo 360

8-Acetil-2-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,8-diazaespiro[4.5]decano

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis en el ejemplo 359. CL-EM: m/z 361.5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 361

3-(1-{[1-(4-Clorofenil)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 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}fenol

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 adicionaron ácido fenilborónico (15.8mg, 0.000130mol), diacetato de cobre (II) (0.236g, 0.000130mol) y tamices moleculares a t.amb. posteriormente se adicionó trietilamina (0.0904mL, 0.000468mol) y la mezcla de reacción se agitó a t.amb durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto deseado del residuo se aisló y purifico mediante HPLC preparativa. CL-EM: m/z 385.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 363

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

Paso 1. 4-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil} fenol

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 adicionaron 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 durante toda la noche. El producto crudo se purificó mediante 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 3-oxopirrolidina-1-carboxilato tert-butilo (2.0g, 0.011mol) en tetrahidrofurano (15.4mL, 0.190mol) se adicionó una solución en 0.5M en THF de bromo(isopropenil)magnesio (1.80g, 0.0124mol) (24.8mL) gota a gota a temperatura ambiente bajo de nitrógeno. Después de que la adición fue completa, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla cruda se vertió en NH_4Cl saturado, se extrajo con éter (3x). La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con AE-hexanos 0-40% para dar el producto puro como un sólido blanco (1.4g). El producto se confirmó mediante RMN-^{1}H y CL-EM (M+H-Boc) 128.1 (base), [(M+Na) 250.0].

Paso 2. trifluoroacetato de 3-isopropenil-2,5-dihidro-1H-pirrol

se disolvió 3-hidroxi-3-isopropenilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1.51g, 0.00664mol) en ácido trifluoroacético (10.0mL, 0.130mol) bajo de N_2 a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se envolvió en 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 purificación adicional.

Paso 3. trifluoroacetato de 3-isopropilpirrolidina

A una solución de *trifluoroacetato de* 3-isopropenil-2,5-dihidro-1H-pirrol (2.09g, 0.00936mol) en metanol (100.0mL, 2.469mol) se adicionaron 1.3g de Pd (10% p/p sobre carbón activado), posteriormente se hidrogenó la mezcla en un agitador parr a 2.96 x 105Pa 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 del título se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis en el ejemplo 4. CL-EM: m/z 309.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 366

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

Paso 1. 3-[1-(fenoxiacetil)-2, 3-dihidro-1H pirrol-3 il]benzoato de metilo

Se agitó una solución de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de bencilo (0.626mL, 0.00349mol), 3-bromobenzoato de metilo (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) bajo 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 mediante cromatografía flash, eluyendo con AcOEt 30% en hexanos.

Paso 2. 3-pirrolidin-3-ilbenzoato de metilo

A una solución de 3-[1-(fenoxiacetil)-2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il]benzoato de metilo (0.5g, 0.001mol) en metanol (15mL, 0.37mol) se adicionó Pd/C 10% (80mg), y la suspensión resultante se agitó bajo 1.01 x 105 Pa de H_2 (bala) durante 5h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar el producto deseado.

Paso 3.

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis en el 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 adicionó $Pd/BaSO_4$ (reducido) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a t.amb durante 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 en el 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 en el 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 del título en el 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 en el 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 en el ejemplo 4. CL-EM: m/z 309.0$(M+H)^+$

Ejemplo 373

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

Se agitó una mezcla de 4-(1-[(3-piridin-4-ilpirrolidin-1-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) a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto (103mg). CL-EM: m/z 399.0($M+H^+$).

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 en el 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 en el 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 en el 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 en el 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 en el 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 en el 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

Se disolvió 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 adicionó ácido m-cloroperbenzoico (44mg, 0.00015mol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2.5h. Posteriormente se concentró la mezcla de reacción y el residuo se diluyó con $NaHCO_3$ y metanol. El producto crudo se purificó mediante 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 en el 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 en el 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 adicionó una solución 1.7M en pentano de tert-butillitio (198.8mg, 0.003104mol) (1.8mL)gota a gota a -78°C en una atmósfera de N_2. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH_4Cl y la mezcla resultante se extrajo con éter (3x). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante 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

Se disolvió 3-tert-butil-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de tert-butil (0.60g, 0.0025mol) en una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4N, 0.30mL, 0.0099mol) bajo de N_2 a t.amb. La mezcla de reacción se agitó durante 3h a t.amb y posteriormente se concentró al vacío. El producto crudo se usó directamente en el próximo paso sin purificación adicional. $(M+H)^+$ 144.1

Paso 3

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis en el ejemplo 4. CL-EM: m/z 322.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 386

1-{[1-(4- Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(2-metilfenil)pirrolidin-3-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al planteado para la síntesis en el ejemplo 273. CL-EM: m/z 356.4 $(M+H)^+$

Ejemplo 387

[(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3-il)oxi]acetato de metilo

Paso 1. 3-hidroxi-3-fenilpirrolidina-l-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 adicionó una solución de bromuro de fenilmagnesio 81.12g, 0.00621mol) en éter (10.3mL) gota a gota a t.amb bajo de N_2. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos y posteriormente se enfrió a t.amb. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl saturado y se extrajo con éter (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto se purificó mediante Combiflash eluyendo con AcOEt/hexanos 0-40%. El producto se confirmó mediante 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 adicionó hidruro de sodio (80.2mg, 0.00200mol) y la solución se mantuvo en reflujo durante 1 hora. Posteriormente se adicionó 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. [(3-fenilpirrolidin-3-il)oxi]acetato de metilo

A 3-(2-metoxi-2-oxoetoxi)-3-fenilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo(160mg, 0.00048mol) se adicionó cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (1mL) y la solución resultante se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el producto crudo se uso directamente en el siguiente paso.

Paso 4. [((1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3 il)oxi]acetato de metilo

El compuesto del título 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-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3-il)oxi] acético

A una solución de [(1-{ [1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3- il) oxi]acetato de metilo (40.0 mg, 0.0000966 mol, ejemplo 387) en tetrahidrofurano (1 mL, 0.01 mol), se adicionó hidróxido de litio hidratado (4.87 mg, 0.000116 mol) en agua (0.5 mL, 0.03 mol). La solución se agitó a t. amb. durante 2 horas y posteriormente se acidificó con HCl (aq.) 1N. El producto se purificó mediante HPLC preparativa. CL-EM: m/z 400.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 389

1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(3-cloropiridin-4-il) pirrolidina-3-ol

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el 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 el 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)-ona

505

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el 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]oxazina-4,3'-pirrolidin]- 2(1H)-ona.

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el 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 el ejemplo 272. CL-EM: m/z 494.1$(M+H)^+$.

Ejemplo 394

Trifluoroacetato de 1'-{[1-(4-Fenoxifenil)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 el 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 el 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 el 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 el 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 el ejemplo 272 usando ácido 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarboxílico el cual se obtuvo siguiendo un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 3 del ejemplo 162. CL-EM: 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 el 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 el 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 el 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 el 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 el 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 el 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 el 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 el 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 el 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 el 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 el 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 mediante 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 al residuo se adicionó acetonitrilo (1.00mL, 0.0191mol) 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 se purificó mediante 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-metilpiperazin-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 amina libre sufre una alquilación reductiva descrita más adelante en vez de reaccionar con un cloruro de carbamoilo, como se plantea más adelante.

Se adicionó 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 adicionó triacetoxiborohidruro 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 los pasos 1 a 3 del ejemplo 163. 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 que en el paso 4 la amida se formó por acoplamiento mediado por BOP como se plantea más adelante.

Se adicionó 4-metilmorfolina ($2.0x10^{-1}$µL, 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), 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 mediante 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 mediante una alquilación reductiva planteada más adelante.

Se adicionó 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 de triacetoxiborohidruro de sodio (25mg, 0.00012mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. CL-EM: m/z 473.2 $(M+H)^+$.

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 de una aminación reductiva de la amina libre resultante usando un procedimiento 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

Se desgasificó 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) y se cargó con nitrógeno. Se adicionó 1,4-dioxano (10.0mL, 0.128mol) a la mezcla y la mezcla resultante se mantuvo 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

Se disolvió 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) en cloruro de metileno (2.0mL, 0.031mol) y a esta solución se adicionó 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 adicionó 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 mediante 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 adicionó 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 de triacetoxiborohidruro de sodio (0.20g, 0.00095mol), y la mezcla se agitó durante 1h. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa. CL-EM: 432.3$(M+H)^+$

Ejemplo 425

N-Metil-N-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,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-{[(1R)-3-Oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]acetamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 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 para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: m/z 419.2$(M+H)^+$.

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 para la síntesis del 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 para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: m/z 431.2$(M+H)^+$.

Ejemplo 431

1-Metil-3-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,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 para la síntesis del 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

Se desgasificó 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), tert-butóxido de sodio (19mg, 0.00020mol), acetato de paladio (0.5mg, 0.000002mol) y 2-(di-t-butilfosfino) bifenil (0.7mg, 0.000002mol) y se cargó con nitrógeno. Se adicionó 1,4-dioxano (1.0mL, 0.013mol) a la mezcla. La mezcla resultante se mantuvo en reflujo durante toda la noche. El producto crudo se purificó mediante 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del ejemplo 258. CL-EM: m/z 418.3(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 para la síntesis del 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del 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 adicionó 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, 0.000043mol), 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 mediante CL-EM preparativa. CL-EM:m/z 468.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 444

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] 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 427.1 $(M+H)^+$ y 449.1 $(M+Na)^+$

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 441.1 $(M+H)^+$ y 463.1 $(M+Na)^+$

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

Se agitó 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) a t.amb durante 5h. Posteriormente se concentró la mezcla de reacción. El producto crudo se disolvió en tetrahidrofurano (4mL, 0.05mol) y se adicionó dicarbonato de di-tert-butilo (333mg, 0.00152mol) y N,N-diisopropiletilamina ($6.0x10^{-2}$µL, 0.0035mol). La mezcla se agitó a t.amb durante 5 horas y 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 del título 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 y 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 se reemplazó por el ácido carboxílico correspondiente como se describe a continuación: Una mezcla de ácido 3-metilbutanoico (16mg, 0.00015mol), 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 mediante 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 adicionó 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 adicionaron unas gotas de agua para detener la reacción. Posteriormente se concentró la mezcla de reacción y se adicionaron alrededor de 3mL de una solución acuosa concentrada de HCl para disolver el residuo. La solución resultante se agitó a t.amb durante 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

Se agitó 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) 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 del título 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 los pasos 1-3 del ejemplo 163. CL-EM: m/z 405.1(M+H)$^+$.

Ejemplo 458

(1R)-1'-({1-[6-(4-Fenilpiperazin-1-il)pridin-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 1-3 del 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 los pasos 1-4 del 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 los pasos 1-3 del 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)$^+$

521

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 a 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 a 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 a 3 del ejemplo 227. CL-EM: m/z 416.1$(M+H)^+$

Ejemplo 469

1'-[(1-{4-[(4-Fluorobencil)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)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 del ejemplo 104. CL-EM: m/z 509.2$(M+H)^+$

Ejemplo 471

1'-[(1-(4-[(2-Cloro-4-fluorobencil)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-fluorobencil)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-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil} fenoxi)metil] benzonitrilo

Se irradió una mezcla de 1'-[(1-{4-[(4-bromo-2-fluorobencil)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) con microondas a 170°C durante 5 minutos. Después del enfriamiento, el producto crudo se purificó mediante 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 para la síntesis del 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 del título 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del 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 a 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 para la síntesis del 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 a 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del 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$(M+H)^+$

525

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 para la síntesis del ejemplo 123. CL-EM: m/z 361.0$(M+H)^+$; 383.1$(M+Na)^+$

Ejemplo 488

1'-[(1-{4-[(E)-2-Piridin-2-iliviníl]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 la síntesis del 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 a 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 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del ejemplo 454, con la excepción 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del 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 para la síntesis del ejemplo 142. CL-EM: m/z 433.2(M+H)$^+$

Ejemplo 498

3-Fluoro-4-(1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}benzonitril

527

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del 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 adicionó 3-fluoro-4-{ 1-[(3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina- 1,3'-pirrolidin]-1'-il)carbonil]ciclopropil}bencenocarbotiamida (35mg, 0.000085mol, preparado sometiendo el compuesto del título del ejemplo 498 a condiciones de reacción análogas a las descritas en el ejemplo 209) en etanol (0.300mL, 0.00514mol) y N-N-dimetilformamida (0.75mL, 0.0097mol). A esta solución se adicionó cloroacetona (0.2mL, 0.002mol) y el tubo se selló y se calentó a 80°C durante 4h usando un baño de aceite. Después de aprox. 3h, la mezcla se volvió homógenea. CL-EM indicó que la reacción se completó. El producto crudo se purificó mediante 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-ona

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

Se calentó 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) 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 sobre 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 purificación adicional.

Paso 2. 1-[4-(3-metilisoxazol-4-il)fenil]ciclopropanocarbonitrilo

526

A una mezcla de 1-(4-etinilfenil)ciclopropanocarbonitrilo (200mg, 0.001mol) acetaldoxima (71mg, 0.0012mol) en tetrahidrofurano (5.0mL, 0.062mol) se adicionó N-clorosuccinimida (160mg, 0.0012mol) en porciones, con agitación. Después de que completar la adición, se adicionó 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 sobre $MgSO_4$ y se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto deseado con rendimiento cuantitativo.

Paso 3.

El compuesto del título 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 (1R)-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 (bala) durante 1.5h. 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-Amino-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-Bencimidazol-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-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 130. CL-EM: m/z 468.2(M+H)$^+$

Ejemplo 508

1'-({1-[4-(2-Metoxi-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 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: Se desgasificó 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) bifenilo (21.8mg, 0.0000622mol) y se cargó con nitrógeno. A la mezcla se adicionó tolueno (8.0mL, 0.075mol) y la mezcla resultante se calentó a 100°C durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de sílice y el solvente se removió a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante Combiflash eluyendo con hexano/AcOEt (max. AcOEt 20%). CL-EM: 361.2 (M+H)$^+$, 305.2 (M+H+56)$^+$

530

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-espiro[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-espiro[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

1'-[(1-{4-[4-(Metilsulfonil)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 497.2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 515

1'-({1-[4-(2-Oxopiridin-1(2H)-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 257. CL-EM: m/z 428.2 (M+H)$^+$.

Ejemplo 516

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

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-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 95. CL-EM: m/z 353.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 519

1'-{[1-(2-Clorofenil)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 95. CL-EM: m/z 369.5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 520

1'-{[1-(2-Bromofenil)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 95. CL-EM: m/z 414.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 521

1'-({1-[2-(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 presentado para la síntesis del ejemplo 95. CL-EM: m/z 403.1 $(M+H)^+$.

532

Ejemplo 522

1'-{[1-(2-Metoxifenil)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 95. CL-EM: m/z 365.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 523

1'-{[1-(2-Metilfenil)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 95. CL-EM: m/z 349.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 524

(1R)-1'-{[1-(2,3-Difluorofenil)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 95. CL-EM: m/z 371.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 525

1'-{[1-(2-Cloro-6-fluorofenil)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 95. CL-EM: m/z 387.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 526

1'-{[1-(1-Naftil)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 95. CL-EM: m/z 385.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 527

1'-{[1-(2-fluorofenil)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 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-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 232. CL-EM: m/z 383.5 $(M+H)^+$.

Ejemplo 529

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 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-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 232. CL-EM: m/z 404.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 531

6-Cloro-1'-({1-[3-(difluorometoxi)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 95. CL-EM: m/z 435.4 $(M+H)^+$.

Ejemplo 532

1'-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[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. Después de agitar la mezcla durante 3 min, se adicionó DIEA. Tras agitar la mezcla de reacción durante 3h, la solución se diluyó con AcOEt, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (x3), 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

534

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 durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de celita 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 mediante 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). Después de agitar durante 15 min, se adicionó una suspensión de niacina (0.287 g, 0.00233 mol) en THF y la mezcla se agitó a –78°C durante 10 min. La mezcla de reacción se llevó a –55°C por 60 min. Se adicionó una solución de 1-{[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-ona (580 mg, 0.0019 mol) en THF (2 ml) a la mezcla anterior y la agitación se continuó a –55 grados Celsius durante 20 min. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la hasta temperatura ambiente durante 1 h y posteriormente se acidificó (pH aprox. 1) usando una solución acuosa de HCl 6M. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 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 mediante Combiflash seguida de la separación de los enantiómeros usando una columna quiral. CL-EM: m/z 402.0 y 404.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 533

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

535

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-espiro[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-espiro[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-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 232. CL-EM: m/z 405.0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 538

1'-{[1-(2-Cloro-4-fluorofenil)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 95. CL-EM: m/z 387.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 539

1'-{[1-(2,4-Difluorofenil)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 95. CL-EM: m/z 371.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 540

1'-({1-[4-(Metiltio)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 95. CL-EM: m/z 381.2 $(M+H)^+$ 403.2 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 541

1'-[(1-{4-[(Trifluorometil)tio]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 95. CL-EM: m/z 435.0 $(M+H)^+$ 437.0 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 542

(1R)-1'-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[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-espiro[2-benzofuran-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 para la síntesis del ejemplo 410. CL-EM: m/z 477.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 545

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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito 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-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 para la síntesis del ejemplo 421. CL-EM: m/z 494.3 $(M+H)^+$.

537

Ejemplo 547

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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 421. CL-EM: m/z 506.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 549

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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 421. CL-EM: m/z 507.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 552

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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-4-carboxamida

Paso1. Ácido 1-[(Benciloxi)carbonil]piperidina-4-carboxílico

Se adicionó carbonato de sodio (1.59 g, 0.0150 mol) a una solución de ácido piperidin-4-carboxílico (0.970 g, 0.00751 mol) en agua (15 mL). Después de que el sólido se disolvió, gota a gota cloroformiato de bencilo (1.54 g, 0.00901 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se acidificó cuidadosamente (pH=4) con HCl 2N y se extrajo con DCM (4x10 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado.

Paso 2. 4-[(dimetilamino)carbonil]piperidina-1-carboxilato de bencilo

Se adicionó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0.442 g, 0.00100 mol) a una solución de ácido 1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-carboxílico (0.263 g, 0.00100 mol) en cloruro de metileno (3.00 mL, 0.0468 mol), seguido de 4-metilmorfolina (0.440 mL, 0.0400 mol) y dimetilamina en tetrahidrofurano (2.00 M, 0.750 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se diluyó con acetato de etilo (20 mL). La solución se lavó con $NaHCO_3$ (7.5%, 3x5mL) y con salmuera (5mL) sucesivamente. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante Combiflash eluyendo con acetato de etilo/hexano para obtener el producto deseado.

Paso 3. N,N-dimetilpiperidina-4-carboxamida

Se adicionó paladio (10.0 mg, 9.40E-06 mol) 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) bajo nitrógeno. La mezcla se hidrogenó con una bala llena con hidrogeno durante 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 420. CL-EM: m/z 488.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 554

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro{2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de metilo.

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó 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-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó 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-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó 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-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó 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-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó 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-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 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-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 para la síntesis del ejemplo 490. CL-EM: m/z 489.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 566

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de isopropilo

Este compuesto se preparó 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-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 5 del ejemplo 210, con la excepción que se omitió la deshidratación mediada por TFA en el paso 4. CL-EM: m/z 491.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 568

4-hidroxi-4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin] carbonil}ciclopropil)fenil]piperidina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 5 del ejemplo 210, con la excepción que se omitió la deshidratación mediada por TFA en el paso 4. 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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 se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin] carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de isopropilo

Este compuesto se preparó 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)piridin-3-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]fenil}carbamato**

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperidina-4-carboxamida

Este compuesto se preparó 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-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: m/z 435.2 $(M+H)^+$; 457.1 $(M+Na)^+$

Ejemplo 582

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-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 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó 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-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó 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-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de propilo

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]piperazina-1-carboxilato de isobutilo

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-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 para la síntesis del ejemplo 410. CL-EM: m/z 505.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 590

4-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de etilo

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de propilo

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de isobutilo

Este compuesto se preparó 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 421, seguido por el acoplamiento mediado por BOP que se describió en el ejemplo 414. CL-EM: m/z 500.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 594

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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 421, seguido por el acoplamiento mediado por BOP que se describió en el ejemplo 414. CL-EM: m/z 518.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 595

546

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(3-Metilbutanoil)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 el paso 1 del ejemplo 421, seguido por el acoplamiento mediado por BOP descrito en el ejemplo 414. CL-EM: m/z 502.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 596

(1R)-1'-[(1-{2-Fluoro-4-[4-(3-metilbutanoil)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 el paso 1 del ejemplo 421, seguido por el acoplamiento mediado por BOP que se describió en el ejemplo 414. CL-EM: 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 421, seguido del acoplamiento mediado por BOP que se describió en el ejemplo 414. CL-EM: m/z 530.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 598

4-[3-fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-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 y 2 del ejemplo 421. CL-EM: m/z 508.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 599

4-[3-fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il] carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina-1-carboxilato de propilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CL-EM: m/z 522.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 600

4-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilpiperazina-1-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CL-EM: m/z 493.1 $(M+H)^+$.

547

Ejemplo 601

(1R)-1'-[(1-{2-Fluoro-4-[4-(3-metilbutanoil)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 el paso 1 del ejemplo 421, seguido del acoplamiento mediado por BOP que se describió en el ejemplo 414. CL-EM: m/z 520.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 602

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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 421, seguido del acoplamiento mediado por BOP que se describió en el ejemplo 414. CL-EM: m/z 518.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 603

4-[3-fluoro-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 metilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CL-EM: m/z 495.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 604

4-[3-fluoro-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 etilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CL-EM: m/z 509.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 605

4-[3-fluoro-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 propilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CL-EM: m/z 522.2 $(M+H)^+$.

548

Ejemplo 606

4-[3-fluoro-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 *i*-propilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CL-EM: m/z 522.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 607

4-[3-fluoro-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 *i*-butilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 421. CL-EM: m/z 537.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 608

(1R)-1'-[(1-{4-[4-(Ciclopropilcarbonil)piperazina-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 paso 1 del ejemplo 421, seguido por el acoplamiento mediado por BOP que se describió en el ejemplo 414. CL-EM: m/z 504.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 609

(1R)-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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 421, seguido del acoplamiento mediado por BOP que se describió en el ejemplo 414. CL-EM: m/z 521.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 610

N,N-Dimetil-5-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[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 y 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 482.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 611

N-Etil-5-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[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 y 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 482.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 612

N-Isopropil-5-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[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 y 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 496.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 613

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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 486.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 614

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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 500.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 615

5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-*i*-propilpiridina-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 514.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 616

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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 500.2 $(M+H)^+$.

550.

Ejemplo 617

5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilpiridina-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 487.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 618

N-Etil-5-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-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 y 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 501.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 619

5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-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 y 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 515.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 620

5-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 501.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 621

6-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilnicotinamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 486.1 $(M+H)^+$.

Ejemplo 622

6-[3-Fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilnicotinamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 500.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 623

N-Metil-6-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil] nicotinamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 468.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 624

N,N-Dimetil-6-[4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil] nicotinamida

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 y 2 del ejemplo 250. CL-EM: 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 454. CL-EM: 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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 454. CL-EM: m/z 471.3 $(M+H)^+$.

Ejemplo 627

(1R)-1'-({1-[3-Fluoro-4-(3-metil-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 para la síntesis del ejemplo 94. CL-EM: 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 terc-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 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 de iniciar la agitación, se libera calor y gas. Después de 30 a 45 min., la mezcla gris clara resultante se filtró a través de celita. El filtrado se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con AcOEt del 0 al 40% en hexano para obtener el producto deseado. CL-EM (M+Na) 278.2.

Paso 2. 4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonato-7-carboxilato de tert-butilo

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 se adicionó 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 adicionaron agua (60 mL) y cloruro de metileno (30 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2x30mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2x30 mL), se secaron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt del 0 al 50% en hexano, obteniendo el producto. CL-EM (M+Na) 292.2.

Paso 3. clorhidrato de 4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspirol[4.4]nonan-2-ona

Se trató 4,4-dimetil-2-oxo-1-oxa-7-azaspirol[4.4]nonano-7-carboxilato de tert-butilo (0.20 g, 0.00074 mol) con cloruro de hidrogeno en 1,4-dioxano (4.00 M, 5.00 mL) a temperatura ambiente durante 2h. Los volátiles se removieron al vacío y la sal de HCl resultante se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM (M+H) 170.2.

Paso 4. Ácido 1-(4-bromo-2-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en el paso 1 del ejemplo 238. El análisis de RMN confirmó la formación del producto deseado, el cual se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

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 clorhidrato 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)piperazin-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 se detuvo con agua y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron. El residuo crudo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. CL-EM (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

Se trató 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) con TFA. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min., los volátiles se removieron al vacío y el residuo se secó con alto vacío. La sal resultante de TFA se disolvió en cloruro de metileno (0.25 mL, 0.0039 mol) y se le adicionó trietilamina (0.0203 mL, 0.000145 mol) seguida de cloroformiato de metilo (0.00749 mL, 0.0000970 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h y los volátiles se removieron al vacío. El residuo se diluyó con metanol y se aplicó directamente a HPLC de fase reversa 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 se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 6 del ejemplo 628. CL-EM: m/z 488.3 $(M+H)^+$.

554

Ejemplo 630

7-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonan-2-ona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 3 y 5 del ejemplo 628. CL-EM: 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 se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 421. CL-EM: 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 se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 4 del ejemplo 163. CL-EM: 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 se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 4 del ejemplo 163. CL-EM: 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 se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 4 del ejemplo 163. CL-EM: m/z 420.2 $(M+H)^+$, 442.3 $(M+Na)^+$.

Ejemplo 635

1-(3-Metilbutanoil)-4-(5-{1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina

555

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 4 del ejemplo 163. CL-EM: 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 se preparó usando un procedimiento análogo al descrito en los pasos 1 a 4 del ejemplo 163. CL-EM: m/z 446.3 $(M+H)^+$,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 se preparó 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-espiro-[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidina]-3-ona

Paso 1. 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopropanocarbonitrilo

A una mezcla en agitación de (6-cloropiridin-3-il)acetonitrilo (8.00 g, 0.0524 mol), cloruro de benciltrimetilamonio (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 durante 2h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y las capas resultantes se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con HCl 1N y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante 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 clorhidrato 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 se desgasificó y se irradió con microondas a 150 °C

durante 4 min. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo y diclorometano. El producto crudo se purificó mediante combiflash. CL-EM: 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 se agitó a 100 grados durante 2h. Al terminar se formó un azeótropo con el producto crudo y tolueno (3x) y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

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 se agitó 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 adicional.

Paso 5. (1R)-1'-{[1-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro-[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]Hept-1-il)metanosulfónico – (1R)-3H-espiro[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 se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante CL-EM 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-(2-oxoazetidin-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 para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: m/z 404.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 640

Metil [3-fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]carbamato

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: m/z 426.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 641

Metil [3-fluoro-4-(1-{[(1R)-3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]carbamato

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: m/z 425.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 642

(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 para la síntesis del ejemplo 257. CL-EM: m/z 418.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 643

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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 163. CL-EM: m/z 500.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo 644

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 etilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para la síntesis del ejemplo 163. CL-EM: 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-carboxilato de bencilo

558

A una suspensión de 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de bencilo (4.50 g, 0.0205 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 iniciar la agitación se liberó gas y calor. Después de 45 min, la mezcla gris clara resultante se filtró a través de celita. Las capas del filtrado se separaron y la capa acuosa del filtrado se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con AcOEt del 0 al 40% en hexano, para obtener el producto deseado. CL-EM (M+Na) 290.2.

Paso 2. 3-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-3-ol

Se disolvió 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (56 mg, 0.00019 mol) en metanol y a esta solución se adicionó Pd/C (10% seco, 10 mg). El recipiente de la reacción se purgó con hidrógeno y permaneció en agitación durante 3 h con una bala de hidrógeno. El catalizador se filtró y el líquido se concentró al vacío para obtener el producto deseado. CL-EM (M+H)=158

Paso 3. 1-{[1-(4- Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-3-ol

Se disolvió 3-(1,1-dimetilpropil)pirrolidin-3-ol (29.5 mg, 0.000188 mol) en DMF y a esta solución se adicionaron 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-diisopropietilamina (49 µL, 0.00028 mol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto se purificó mediante HPLC 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. 3-yodo-4,4-dimetil-1-oxa-7-azaspiro[4.4]nonano-7-carboxilato de tert-butilo.

A una solución de 3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-3-hidroxipirrolidina-1- carboxilato de tert-butilo (1.00 g, 0.00392 mol) en acetonitrilo anhidro (20.00 mL, 0.3829 mol) se adicionó 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,

durante 24 h. La mezcla se enfrió a 0° C y cuidadosamente se adicionó tiosulfato de sodio hasta la desaparación del color oscuro del yodo. La capas de la mezcla de reacción se separaron y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron pro vacío. El éter crudo se purificó usando CombiFlash, eluyendo con 0 a 30% AcOEt en hexano, para dar el yodo éter 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-azaspirq[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 mediante 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

Se trató 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) con 1 mL de TFA a temperatura ambiente durante 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 preparada anteriormente, 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 durante 2 h y el producto se aisló y se 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 y 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-espiro[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 y 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-espiro[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-espiro[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-espiro[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-espiro[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 $(M+H)^+$.

Ejempl 653

(1R)-1'-({1-[2-Fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[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-espiro[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 y 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-espiro[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 y 2 del ejemplo 250. CL-EM: m/z 514.2 $(M+H)^+$.

Ejemplo A

Ensayos enzimáticos de 11βHSD1

Todos los ensayos *in vitro* se realizaron con lisado clarificados como fuente de actividad de la 11βHSD1. Se colectaron células HEK-293 transitoriamente transfectadas que expresan una versión completa de la 11βHSD1 humana marcada con un epítope mediante centrifugación. Aproximadamente $2x\ 10^7$ células se resuspendieron en 40 mL de buffer de lisis (Tris-HCl 25 mM, pH 7.5, NaCl 0.1 M, $MgCl_2$ 1 mM y sacarosa 250 mM) y fueron lisadas en un microfluidizador. Los lisados se clarificaron mediante centrifugación y se congelaron alícuotas de los sobrenadantes.

Se estimó la inhibición de 11βHSD1 por los compuestos en prueba *in vitro* mediante un ensayo de centelleo de proximidad (SPA). Se diluyeron los compuestos en prueba secos en DMSO a 5 mM. Estos se diluyeron en DMSO a una concentración apropiada para el ensayo SPA. 0.8 µL de una serie de diluciones 1:2 de los compuestos se pusieron en cajas de 384 pozos con DMSO de tal forma que se cubrieran 3 logaritmos de concentraciones de los compuestos. Se adicionaron 20 µL de lisados clarificados a cada pozo. Las

reacciones se iniciaron con la adición de 20 µL de una mezcla de sustrato y cofactor en buffer de ensayo (Tris-HC l25 mM, pH 7.5, NaCl 0.1 M, $MgCl_2$ 1 mM) a una concentración final de NADPH 400 µM, ^{3}H-cortisona 25 nM y TritonX-100 0.007%. Las cajas se incubaron a 37°C durante una hora. Las reacciones se detuvieron con la adición de 40 µL de esferas para SPA cubiertas de anticuerpos contra ratón y preincubadas con carbenoxolona 10 µM y un anticuerpo monoclonal específico a cortisol. Las cajas detenidos se incubaron durante un mínimo de 30 minutos a temperatura ambiente previos a la lectura en un contador de centelleo Topcount. Los controles sin lisado, lisado inhibido y sin anticuerpo se midieron de manera rutinaria. Aproximadamente 30% de la cortisona adicionada es reducida por la 11βHSD1 en la reacción no inhibida bajo estas condiciones.

En este ensayo, los compuestos en prueba con un IC_{50} menor a aproximadamente 20 µM se consideraron activos.

Ejemplo B

Ensayos celulares de actividad de HSD

Se aislaron células sanguíneas periféricas mononucleares (PBMCs) de voluntarios humanos normales mediante centrifugación de densidad de Ficoll. Se adicionaron 4 x10^5 células en cada pozo en 200 µL de medio AIM V (Gibco-BRL) en cajas de 96 pozos. Las células se estimularon durante una noche con 50 ng/mL de IL-4 humana recombinante (R&D Systems). A la mañana siguiente, se adicionó cortisona 20 nM (Sigma) en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de compuesto. Las células se incubaron durante 48 horas y posteriormente se colectaron los sobrenadantes. La conversión de cortisona a cortisol se determinó mediante un ELISA comercialmente disponible (Assay Design).

En este ensayo, los compuestos de prueba con un IC_{50} menor a aproximadamente 20 µM se consideraron activos.

Ejemplo C

Ensayo Celular para evaluar el antagonismo al MR

Los ensayos de antagonismo a MR se realizaron esencialmente como se ha descrito anteriormente (Jausons-Loffreda et. al. J Biolum and Chemilumin,

1994, 9: 217-221). En general, las células HEK293/MSR (Invitrogen Corp.) se cotransfectaron con tres plásmidos: 1) uno diseñado para expresar una proteína fusión del dominio de unión a ADN de GAL4 y el dominio de unión al ligando del receptor de mineralocorticoides, 2) uno que contiene la secuencia de activación ascendente de GAL4 posicionado ascendentemente al gen reportero luciferasa de luciérnaga (pFR-LUC, Stratagene, Inc.), y 3) uno que contiene el gen reportero luciferasa renilla clonado descendentemente del promotor de la quinasa de timidina (Promega). Las transfecciones se realizaron usando el reactivo FuGENE6 (Roche). Las 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, los compuestos de prueba se diluyeron en medio de cultivo celular (E-MEM, FBS 10%, despojado en carbón, L-glutamina 2 mM) suplementado con aldosterona 1 mM y se adicionaron a las células transfectadas durante 16-18 horas. Después de la incubación de las células con el compuesto de prueba y aldosterona, se determinó la actividad de la luciferasa de luciérnaga (que indica el agonismo al MR por aldosterona) y la luciferasa Renilla (control de normalización) usando el Sistema de Ensayo de Luciferasa Dual-GLO (Promega). Se determinó el antagonismo del receptor de mineralocorticoides monitoreando la capacidad de un compuesto de prueba para atenuar la actividad de la luciferasa de luciérnaga inducida por aldosterona.

Los compuestos con un IC_{50} de 100 μM o menos se consideraron activos.

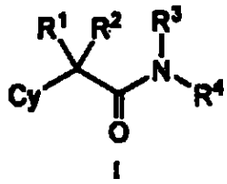
Varias modificaciones de la invención, sumadas a las aquí descritas, serán evidentes para aquellos que versados en la materia de la anterior descripción. Dichas modificaciones también caen dentro del alcance de las reivindicaciones incluidas. Todas las referencias, incluyendo todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones, citadas en la presente solicitud se incorporan aquí en su totalidad por referencia.

564

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica 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 con 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 con 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 a 5 miembros opcionalmente sustituido con 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, 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,

565

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_{1-8}, 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 alquilenilo C_{1-8}, alquenilenilo C_{2-8}, alquinilenilo C_{2-8} 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, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ 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_{1-6}, 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;

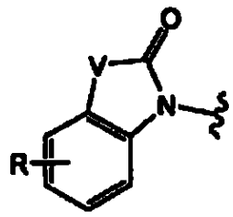
o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

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 no está sustituido, o está sustituido con 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}; y

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 con al menos un –W-X-Y-Z.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde Cy es arilo o heteroarilo, cada uno 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 con 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 con 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, 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, $C(O)NR^cR^d$, $C(S)NR^cR^d$, 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, heterocicloalquilo, arialquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, cicloalquilalquilo o heterocicloalquilalquilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos halo, ciano, nitro, hidroxil(alquilo C_{1-6}), 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)-, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cS(O)_2R^d$, $C(S)NR^cR^d$, $S(O)_2R^d$, 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, 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, hidroxil-(alquilo C_{1-6}), aminoalquil, dialquilaminoalquil, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalcoxilo C_{1-4}, OH, alcoxialquil C_{1-6}, amino, alquilamino C_{1-4}, dialquilamino C_{2-6}, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cS(O)_2R^d$, (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_{2-6}, 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} ó 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}), SO_2-NH(alquilo C_{1-4}), alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, hidroxialquilo C_{1-4}, arilo, heteroarilo o ariloxilo.

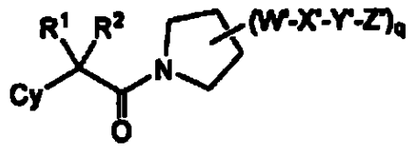
16. El compuesto de la reivindicación 1 en donde -W'-X'-Y'-Z' es un grupo halo; alquilo C_{1-4}; haloalquilo C_{1-4}; OH; alcoxilo C_{1-4}; haloalcoxilo C_{1-4}; hidroxialquilo; alcoxialquilo; arilo; heteroarilo; arilo sustituido con un grupo halo, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, arilo, heteroarilo o ariloxilo; o heteroarilo sustituido 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 con 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 con 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 con 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_{1-8}, alquenilenilo C_{2-8}, alquinilenilo C_{2-8}, 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_{1-8}, 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 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, 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;

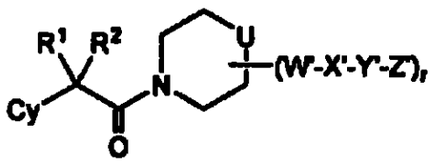
o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros;

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 con 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 con 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 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 grupos 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, 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_{1-6}, 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, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ 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

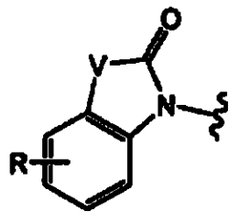
R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

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; y

r es 0, 1, 2, 3 ó 4.

Con las siguientes condiciones:

a) Cuando U es CH_2, entonces –W'-X'-Y'-Z' forma un grupo diferente a:



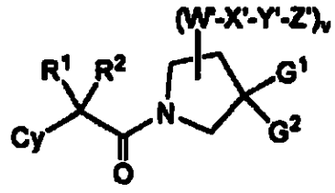
En donde:

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 con 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 con 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, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ o $S(O)_2NR^cR^d$;

570

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, $CONR^e$, 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 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 grupos 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, 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_{1-6}, 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, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ 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;

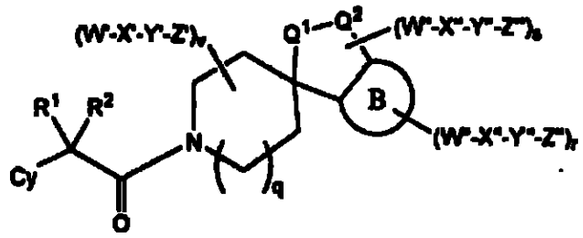
o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

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;

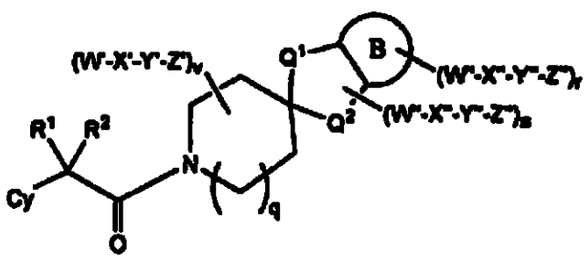
o R^e y R^f junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquil de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

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:

578

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 con 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 con 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 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, 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, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^e$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ 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 heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros;

q es 0 ó 1;

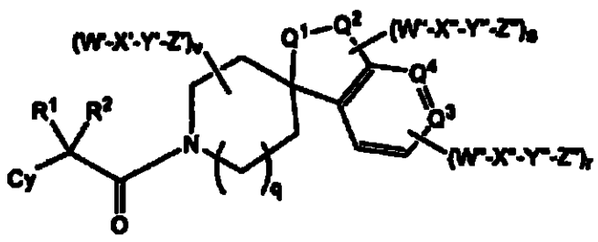
v es 0, 1 ó 2;

r es 0, 1 ó 2;

s es 0, 1 ó 2; y

la suma de r y s es 0, 1 ó 2.

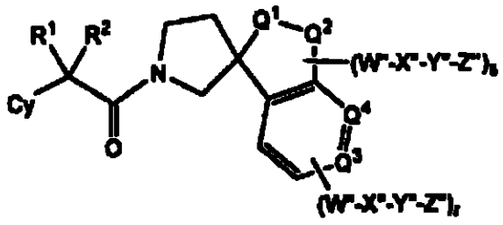
23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula VI:



VI

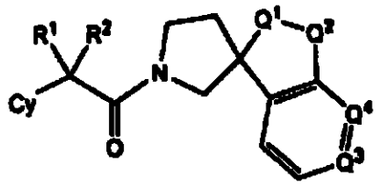
en donde Q^3 y Q^4 son cada uno, independientemente CH o N.

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;

581

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-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenoxidopiperdidina
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1-metilespiro[indol-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-bencil-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-ol;
4-(4-tert-butil-1,3-tiazol-2-il)-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidina;
4-(1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}piperidin-4-il)benzoato de metilo;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[indol-3,4'-piperidina]-1(2H)-Carboxilato de tert-butilo;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,3-dihidro-1H-espiro[isoquinolina-4,4'-piperidina];
8-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenil-1-oxa-2,8-diazaespiro[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-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de tert-butilo;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1H espiro[isoquinolina-4,4'-piperidina]-2(3H)-carboxilato de tert-butilo;
7-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,7-diazaespiro[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;

582

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-{1-(4-[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-bencil-1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}pirrolidina;
1-{[1-(4-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)ciclopropil]carbonil}-4-fenil pirrolidina-3-carboxilato de metilo;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-(4-metoxifenil)pirrolidina;
1-(1-(4-clorofenil)ciclopropilcarbonil)-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-(4-metilfenil)ciclopropil]carbonil}-pirrolidin-3-il)piridina;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4-fenilpiperidina;
3-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahidrobenzo[f]isoquinolina;
2-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,3,3a,4,5,9b-hexahidro-1H-benzo[e]isoindol;
2-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,2,3,3a,8,8a-hexahidroindeno[1,2-c]pirrol;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,3-dihidroespiro[indeno-2,4-piperidina];
3-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirazino[1,2-a]quinolina;
2-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,2,3,4,10,10a-hexahidro pirazino[1,2-a]indol;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-espiro[cromeno-2,4'-piperidina];
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidina];
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-espiro[indol-3,4'-piperidina]-2(1H)-ona;
8-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,8-diazaespiro[4.5]decan-3-ona;
2-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1,2,3,4-tetrahidro isoquinolina;
6-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-4,5,6,7-tetrahidrotrieno[2,3-c]piridina;
1-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}indolina;

2-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-isoindolina;
8-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1-fenil-1,3,8-triazaespiro[4.5]decan-4-ona;
4-bencilideno-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;
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-dióxido de 1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[1,2-benzisotiazol-3,3'-pirrolidina]
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-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'-pirrolidin]-7-ona;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-1H-espiro[furo[3,4-c]piridina-3,3'-pirrolidin]-1-ona;
1'-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}espiro[indol-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'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4(difluorometoxi)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-{[1-(6-fenilpiridin-3-il)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-{[1-(6-fenilpiridin-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'-pirrolidin]-3-ona;
1'-{[1-(4-pirrolidin-1-ilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-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 de:
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-fluorobencil)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-fluorobencil)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)bencil]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]ciclopropil}-carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1' -({1-[4-(2-Piridin-2-iletoxi)fenil]ciclopropil}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-Bencimidazol-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-espiro[furo[3,4-c]piridina1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-[[1-(4-Ciclobutilfenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona:
1'-({1-[4-(4-Hidroxitetrahidro-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'pirrolidin]-3-ona;

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

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

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

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)piridina;

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

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

1'{[cis-1-(4-Clorofenil)-3-fluorociclobutil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina]-3-ona;

1'{[cis-1-(4-Clorofenil)-3- fluorociclobutil]carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidina];

1'{[cis-1-(4-Clorofenil)-3- fluorociclobutil]carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'{[cis-1-(4-Clorofenil)-3- fluorociclobutil]carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;

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

1'{[1-(4-clorofenil)ciclobutil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridin-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-(1H-bencimidazol-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]fenil}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]fenil}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-(Benciloxi)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(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[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(Benciloxi)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

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

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;

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;

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;

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-3-il}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro [furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

590

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 los mismos.

28. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:
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-bencimidazol-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}bencenocarbotioamida;
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;
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-1,3'-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) ciclopropil]carbonil} -3H-espiro[2-benzofuran-1,3'pirrolidin]-3 -ona;

1 '-({ 1 -[4-(6-Fluoropiridin-3-il)fenil]ciclopropil} 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[2-benzofuran- 1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1 -{4-[(Trifluorometil)tio] fenil} ciclopropil)carbonil]-3H-espiro(2-benzofuran-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)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] piperazina-1-carboxilato de metilo;

1'-[(1- {4-[4-(Metilsulfonil)-2-oxopiperazin- 1 -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 'H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil} ciclopropil)fenil]bencenosulfonamida;

Metil alil[4-(1-{[3-oxo- 1'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil} ciclopropil)fenil] 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)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-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-ilciclopropil)carbonil]-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-Clorofenil)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-[2'-(metiltio)bifenil-4-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'{[1-(1,3-Benzotiazol-2-il)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4b]piridina-5,3'-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) bencil]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 acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:
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]acetonitrilo;
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,3H-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-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-(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-oxopirrolidin-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-espiroolidin]-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-[4-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil] ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-[(1-{4-[4-Isopropil-2-oxo-1,3-oxazolidin-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-[4-(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]piridin-3-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-oxadiazol-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[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

4-Metoxi-1'-[(1-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]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) ciclopropil] carbonil}-4-fenilpirrolidin-3-ol;

6-{[1-(4-Clorofenil) ciclopropil] 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)ciclopentil]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-Clorofenil) ciclopropil]carbonil}-4-(hidroximetil) pirrolidin-3-il]fenol;

2-{[1-(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-diazaespiro[4.5]decano;

8-acetil-2-{[1-(4-clorofenil)ciclopropil]carbonil}-2,8-diazaespiro[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-clorofenil)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-(Benciloxi)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-Furoloxi)fenil]ciclopropil}carbonil)pirrolidina-3-il]piridina;

599

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;
4-(1-{[1-(4-Clorofenil) ciclopropil] carbonil}pirrolidin-3-il)piridina 1-óxido;
4-(1-{[1-(4-Clorofenil) ciclopropil]carbonil}pirrolidin-3-il)3-fluoropiridina;
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 [(1-{[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]carbonil}-3-fenilpirrolidin-3-il)oxi] acético;
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 de 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-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
1'-{[1-(4-Metilfenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona; y
1'-{[1-(4-Trifluorometil) fenil]ciclopropil}carbonil)-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

600

30. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:
1'-{[1-(4-Metoxifenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
1'-{[1-(4-Trifluorometoxi)fenil]ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
1'-{[1-(4-Fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
1'-{[1-(2-Cloro-4-fluorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona;
1'-{[1-(2,4-Difluorofenil)ciclopropil]carbonil}-7H-espiro[furo[3,4-b]piridina-5,3'-pirrolidin]-7-ona
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-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil}-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-(1-[6-(4-Fenilpiperazin-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}ciclopropilcarbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-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-benzofuran-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]piperazina-1-carboxilato de tert-butilo;

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

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

1'-[(1-{4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropilcarbonil]-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-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]ciclopropanocarboxamida;

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]imidazolidina-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]pirrolidina-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-Isobutiril-4-(4-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina;

1-acetil-4-(4-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina;
1-(ciclopropilcarbonil)-4-(4-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazina;
1-Isobutiril-4-(5-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina;
1-(Ciclopropilcarbonil)-4-(5-{1-[(3-fenilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina;
1'-[(1-piridin-3-ilciclopropil)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]benzamida;
N,N-Dimetil-4-[5-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]benzamida;
1'-[(1-{6-[4-(Metilsulfonil)fenil]piridin-3-il}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-[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-(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]ciclopropil} 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[furo[3,4-c]piridina-1,3'pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(4-Fenilpiperazin-1-il)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]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-1'H,3H-espiro[furo[3,4-c]Piridina-1,3'-pirrolidin]-1' il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperaniza-1-carboxilato de isopropilo;

1'-({1-[6-(4-clorofenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'({1-[6-(4-fluorofenil)piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[6-(4-Fluoro-2-metilfenil)piridin-3-il]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-quinolin-4-ilciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

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

1'-{[1-(4-{[4-(Trifluorometil)bencil]oxi}fenil)ciclopropil]carbonil}-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

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

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

3-Fluoro-4-[(4-1{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-[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[furo[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-Aliloxi)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-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)piperidina-1-carboxilato de etilo;

1'-({1-[4-(1-Isobutirilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-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-(Trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil}ciclo-propil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona,
O una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

31. Un compuesto de acuerdo con al reivindicación 1 seleccionado de:
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-[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-Bencimidazol-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-bencimidazol-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;
1'-({1-[4-(2-Metoxi-1H-bencimidazol-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-(Ciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]fenil}ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[4-(Metilsulfonil) 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]metanosulfonamida;

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)fenil] 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-difluorofenil) 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-(Metiltio)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-pentil]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-carboxamida;

4-[3-fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclo-propil)fenil]piperazina-1-carboxilato de metilo;

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]ciclopropll} 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-carboxamida;

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-carboxamida;

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-Isobutirilpiperidin-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[3,4-c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-({1-[4-(1-Isobutirilpiperidin-4-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-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[3,4c]piridina-1,3'-pirrolidin]-3-ona;

1'-[(1-{4-[1(3-Metilbutanoil)piperidin-4-il]fenil}ciclo-propil) carbonil]-3H-espiro[furo[3,4-c]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-(1-{[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-il)carbonil]ciclo-propil}piridin-2-il)piperazina;
1 -Isobutiril-4-(5-(1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclo-propil}piridin-2-il)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-il]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 ,3'-pirrolidin]- 1-il]carbonil}ciclo-propil)fenil]piridina-2-carboxamida;
N,N-Dietil-5-[4-(1- { [3-oxo- 1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 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 '-il]carbonil)ciclopropil)piridin-2-il]fenil) carbamato;
N,N-Dimetil-1-[5-(1-([3-oxo- 1 'H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]-1' il]carbonil }ciclo-propil)piridin-2-il]piperidina-4-carboxamida; y
1 '-[[1-(6-Piperidin- 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

32- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

1 '-({1 -[2-Fluoro-4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3 H-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(furo[3,4-c]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-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-3-ona

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

1'-({1-[2-Fluoro-4-(2-oxoazetidin-1-il)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]- 1'-il]carbonil}ciclopropil)piridin-2-il]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-il]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-il]piperazina- 1 –carboxilato de isopropilo;

4-[4-(1 -{ [3-oxo-1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina- 1 –carboxilato de etilo

4-[4-(1 - {[3-oxo-1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina- 1 –carboxilato de propilo

4-[4-(1 - { [3-oxo-1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]piperazina- 1 –carboxilato de isobutilo

1 '-[(1 -{4-[4-(Ciclopropilacetil)piperazin-1-il]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 – {4-[4-(3-Metilbutanoil)piperazin-1 -il]fenil} ciclopropil)carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidinl-3-ona;

1 '-[(1 -{2-Fluoro-4-[4-(3-metilbutanoil)piperazin- 1 -il]fenil}ciclopropil) carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3-pirrolidin]-3-ona;

1'[(1 –{4-[4-(Tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)piperazin-1 -il]fenil }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]piperazina-1 –carboxilato de etilo;

4-[3-fluoro-4-(1 -[[3-oxo- 1 'H,3H-espiro[2-benzofuran- 1 ,3-pirrolidin]-1

il]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 il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilpiperazina- 1 -carboxamida;
1 '-((1-(2-Fluoro-4-(4-isobutirilpiperazin- 1 -il)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;
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}ciclopropil) 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]-1'-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)fenil]piridina-2-carboxamida;
N-Isopropil-5-[4-(1 -[[3-oxo-1 'H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]- 1'. il]carbonil}ciclopropil)fenil]piridina-2-carboxamida;
5-[3-Fluoro-4-{1 –[[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3-pirrolidin]- 1'-il]carbonil}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-[3-Fluoro-4-(1- {[3-oxo-1 'H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil} ciclopropil)fenil]-N-i-propilpiridina-2-carboxamida;
5-[3-Fluoro-4- {[3-oxo-1 'H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiridina-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-c]piridina-1 ,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil} ciclopropil)fenil]-N-isopropilpiridina-2-carboxamida;

5-[3-Fluoro-4-(1 - {[3-oxo- 1 'H,3H-espiro[furo[3-4-c]piridina-1 ,3-pirrolidin]- 1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilpiridina-2-carboxamida;

6-[3-Fluoro-4-(1 - { [3-oxo-1H,3H-espiro[2-benzofuran-1 ,3'-pirrolidin]- 1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-metilnicotinamida;

6-[3-Fluoro-4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N,N-dimetilnicotinamida;

N-Metil-6-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-Benzofuran-1,3'pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]nicotinamida;

N,N-Dimetil-6-[4-(1-{[3-oxo-1'H,3H-espiro[2-Benzofuran-1,3'pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)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]piperidina-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;

4-(5-{-1-[(3-piridin-3-ilpirrolidin-1-il)carbonil]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina-1-carboxilato 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]ciclopropil}piridin-2-il)piperazina;

4-(3-fluoro-4-{1-[(1,3,3-trimetil-6-azabiciclo[3.2.1]oct-6-il)carbonil]ciclopropil}fenil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

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

1'-({1-[6-(2-oxoazetidin-1-il))piridin-3-il]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[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]piridina-1,3'-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-triazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]3-ona;

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

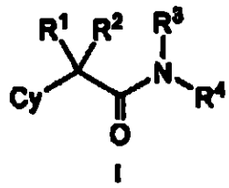
1'({1-[2-Fluoro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]ciclopropil}carbonil)-3H-espiro[2-benzofuran-1,3'-pirrolidin]3-ona;

1'({1-[2-Fluoro-4-(4H-1,2,4-triazol-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-espiro[2-benzofurano-1,3'-pirrolidin]-1'-il]carbonil}ciclopropil)fenil]-N-isopropilpiridina-2-carboxamida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

33. Un método para modular la actividad de la 11βHSD1 o el MR, que 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 con 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 con 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 a 15 miembros opcionalmente sustituido con 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, 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 grupos halo CN, NO_2, OH, alcoxiloC_{1-4},haloalcoxiloC_{1-4}, amino, alquilaminoC_{1-4}, o dialquilaminoC_{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'' cada uno, independientemente, están ausentes o son 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 14 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 14 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 33 en donde dicha modulación es inhibición.

35. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

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: 06-122.706

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

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
60/589,273	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 con 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 con 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 a 5 miembros opcionalmente sustituido con 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, 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_{1-8}, alquenilenilo C_{2-8}, alquinilenilo C_{2-8}, 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_{1-8}, 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 alquilenilo C_{1-8}, alquenilenilo C_{2-8}, alquinilenilo C_{2-8} 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, $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ 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;

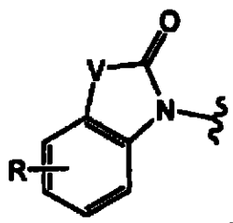
o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

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 no está sustituido, o está sustituido con un grupo diferente a:



En donde:

V es CH_2CH_2, CH=CH o CH_2O; y

R es H, halo o alquilo C_{1-6}; y

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 con al menos un –W-X-Y-Z.

619

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: 06-122.706 (22) Fecha de solicitud: 06/12/06

(51) Clasificación Internacional : 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

(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

(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"**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT X MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud: 06-122.706 (22) Fecha de solicitud: 08/12/06

(51) Clasificación Internacional : C07D 221/00

(71) Solicitante(s) INCYTE CORPORATION

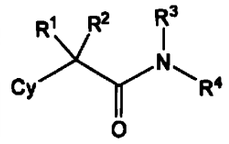
(72) Inventor(es) YAO, Wenqing; ZHUO, Jincong; XU, Weizhong; ZHANG, Colin; METCALF, Brian; ref.: Chunhong y QIAN, Ding-Quan.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País
60/539.273 07-05-04 US
60/602.051 17-08-04 US
60/602.791 19-08-04 US
60/638.663 22-12-04 US

(85) Fecha inicio fase nacional: 07/12/06
(86) Datos relativos a la presentación de la soli. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 04/05/05
No. de solicitud PCT/US2005/015580

(87) Publicación internacional:
Fecha: 24/11/05
No. Publicación: WO 2005/113982 A1

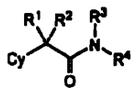


I

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

(57) Reivindicaciones:

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 con 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 con 1, 2 ó 3 R^b;

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 5 miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 –W-X-Y-Z;

R^b 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, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$ o $S(O)_2NR^aR^a$;

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^a, CO, CS, COO, $COONR^a$, OCONR^a, SO, SO_2, $SONR^a$ o NR^aCONR^a, 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, heterocicloalquenilalquenilo, 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^a, CO, CS, COO, $CONR^a$, $CCONR^a$, SO, SO_2, $SONR^a$ o NR^aCONR^a, 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}, alcuilo 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, $C(O)R^a$, $C(O)NR^aR^a$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^a$, $OC(O)NR^aR^a$, NR^aR^a, $NR^aC(O)R^a$, $NR^aC(O)OR^a$, $S(O)R^a$, $S(O)NR^aR^a$, $S(O)_2R^a$ o $S(O)_2NR^aR^a$;

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_{1-4})- alquilo C_{1-4}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R^b es H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, 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_{1-4}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, arilo, cicloalquilo, arilalquilo o cicloalquilalquilo;

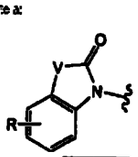
o R^c y R^d junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4-, 5-, 6- ó 7- miembros; y

R^e y R^f son cada uno, independientemente, H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-4}, 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 pipecolinilo, dicho grupo pipecolinilo no esta sustituido, o está sustituido con un grupo diferente a:



En donde:

V es CH_2CH_2, CH=CH o CH_2O; y

R es H, halo o alquilo C_{1-4}; y

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 con al menos un –W-X-Y-Z.