Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO
CSA047463

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

EXPEDIENTE Nº 08-24556

TITULO "DIAZAESPIROALCANOS NOVEDOSOS Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR CCR8"

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/407

SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

BOGOTÁ,D.C.

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-024556- -00000-0000
Fecha: 2008-03-07 16:29:10 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 330

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **ASTRAZENECA AB** Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia. Lugar de Constitución: Suecia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BÖRJESSON, Lena; CONNOLLY, Stephen; JOHANSSON, Henrik; KRISTOFFERSSON, Anna; LINNANEN, Tero; SHAMOVSKY, Igor y SKRINJAR, Marco. Dirección: AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH y 7TM Pharma A/S, Fremtidsvej 3, DK-2970 Hørsholm. Nacionalidad o Domicilio: Suecia, Reino Unido y Dinamarca.	

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2006/001012 Fecha: 04/09/06

Publicación Internacional No. WO 2007/030061 A1 Fecha: 15/03/07

(6) Título (54) **"DIAZAESPIROALCANOS NOVEDOSOS Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR CCR8"**

(7) Clasificación Internacional (51) A61K 31/407

(8) Prioridad SI ☒ NO ☐

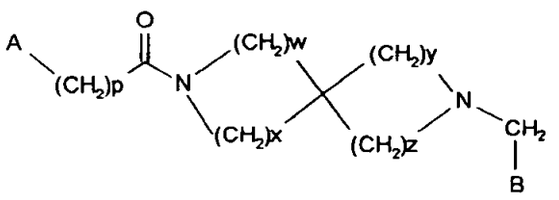
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SE	06/09/05	0501967-4

(9) Comprobante de Pago No. 08-14.791 **Fecha:** 20 de Febrero de 2008

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



(I)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: _____

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-024556- -00000-0000

Fecha: 2008-03-07 16:29:10 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 330

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

IBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 14,791
HA : FEBRERO 20 DE 2008

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

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	128395	20/02/2008	13,769,000.00

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

NT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		501,000.00
		TOTAL :	$	501,000.00

I: QUINIENTOS UN MIL PESOS

SPONSABLE : _____

CIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-**397** de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.,** Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

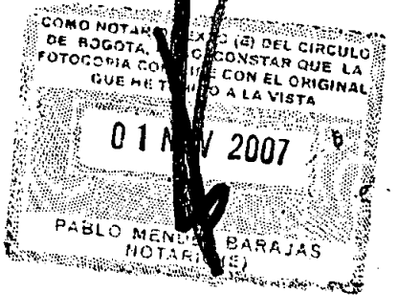
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público, John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA



4

APOSTILLA

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

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

   Este documento público

2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello 10. Firma

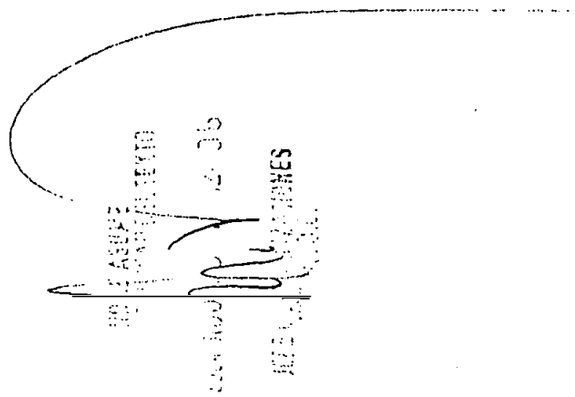
   Aparece el Sello de la Oficina E.M. Fitzgerald

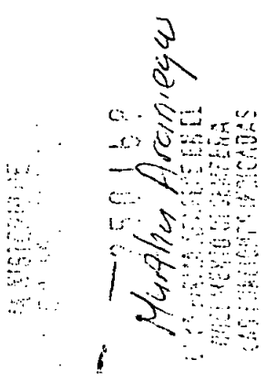
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

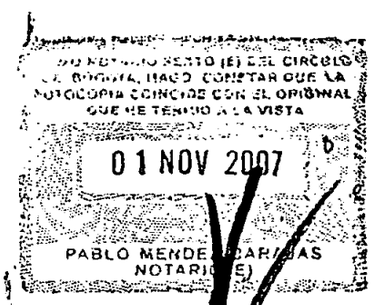
Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

COMO NOTARIO SEXTA ... CERTIFICO QUE LA COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
01 NOV 2007
PABLO ... NOTARIO (E)

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA






NOTARIO SESTO (E) DEL CIRCULO
NOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
01 NOV 2007
PABLO MENDEZ CARVAJAS
NOTARIO (E)

Los abajo firmados, **AstraZeneca AB**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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 articulo 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 y los registros, 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 adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar 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 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, **AstraZeneca AB**, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o 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 y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o 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 and registrations, 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 additionally 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 conciliate, 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.

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

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

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

26 de Julio de 2004, compareció
on Richard Reeves , a quien conozco y
uien me consta que firmó el anterior documento,
ien debidamente juramentado declaró y dijo que
: firmante autorizado
de , **AstraZeneca AB,**
ımpañía nombrada en el documento que
cede, una sociedad debidamente organizada y
ente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
Sodertalje, Suecia,
mente constituida para un período de duración
aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
ɔrme a las leyes de Suecia
;

el declarante está autorizado por dicha
pañía para conferir este poder; que el sello
mpado por él al pie de tal poder, en nombre y en
ɜsentación de la expresada Compañía, es el
oficial de ella; y que el objeto para el cual se
ere este instrumento está comprendido dentro
e la sociedad.

ɜuscrito Notario ha visto los Estatutos de
ɔoración firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
tifica que de conformidad con la legislación de
ɔ Estado la anterior declaración juramentada es
ɔa suficiente de que los hechos sobre que ella
ɜ son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

ry Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July , 2004 ,
personally Simon Richard Reeves
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 a
duly authorised signatory of , **AstraZeneca AB,**
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
, domiciled at
Vastra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden
;

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
STOCKHOLM ,
under date of 31 October 1913 ,
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.

J. H. Hsen
Notary Public
Wilmslow
Cheshire
England

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
01 NOV 2007

APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by / a été signé par: **John Haig Ekserdjian**

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

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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **02 August 2004**

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

8. Number/sous No **G479981**

9. Stamp: / timbre:

10. Signature: **E. M. Fitzgerald**

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

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

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

0 1 NOV 2007

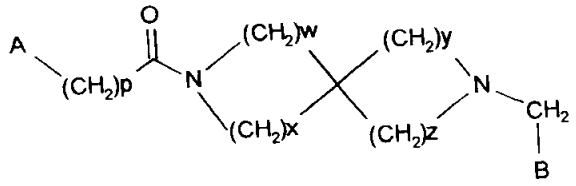
PABLO [illegible] ÁEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

LLOREDA & CIA. S.A.
ABOGADOS
CALLE 72 No. 5 - 83 5o. PISO
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX: 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

ASTRAZENECA AB

SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/SE2006/001012

ARTE FINAL (1)



(I)

ya que permanece intacto el concepto que emiten las expresiones del signo protegido. La anterior coincidencia generaría dentro del mercado confusión directa, lo que hace que el consumidor adquiera un producto creyendo que es otro. Es decir, el consumidor compraría los productos identificados con la marca solicitada, con la falsa creencia que son los que distingue la registrada.

Aunado a lo anterior, la marca solicitada en registro no cuenta con elementos adicionales nominativos y/o gráficos que le impriman la distintividad requerida para ser registrada como marca.

En efecto, los signos en estudio apreciados en conjunto de manera sucesiva y no simultánea, presentan similitudes susceptibles de generar confusión o de inducir a error al público consumidor.

Por otra parte, deben tenerse en cuenta las pautas o criterios que permiten conducir a establecer o fijar la similitud o la conexión competitiva entre los productos y/o servicios[4].

En este sentido, el signo solicitado pretende distinguir:

"vestidos, calzado y sombrerería.", productos comprendidos en la clase 25 de la Clasificación Internacional de Niza.

[4] "a) La inclusión de los productos en una misma clase del nomenclador
"Esta regla tiene especial interés cuando se limita el registro a uno o varios de los productos de una clase del nomenclátor, perdiendo su valor al producirse el registro para toda la clase. En el caso de la limitación, la prueba para demostrar que entre los productos que constan en dicha clase no son similares o no guardan similitud para impedir el registro corresponde a quien alega.
"b) Canales de comercialización
"Hay lugares de comercialización o expendio de productos que influyen escasamente para que pueda producirse su conexión competitiva, como sería el caso de las grandes cadenas o tiendas o supermercados en los cuales se distribuye toda clase de bienes y pasa desapercibido para el consumidor la similitud de un producto con otro. En cambio, se daría tal conexión competitiva, en tiendas o almacenes especializados en la venta de determinados bienes. Igual confusión se daría en pequeños sitios de expendio donde marcas similares pueden ser confundidas cuando los productos guardan también una aparente similitud.
"c) Mismos medios de publicidad
"Los medios de comercialización o distribución tienen relación con los medios de difusión de los productos. Si los mismos productos se difunden por la publicidad general (radio, televisión o prensa) presumiblemente se presentaría una conexión competitiva o los productos serían competitivamente conexos. Por otro lado, si la difusión es restringida por medio de revistas especializadas, comunicación directa, boletines, mensajes telefónicos, etc., la conexión competitiva sería menor.
"d) Relación o vinculación entre los productos
"Una relación entre los productos vendidos puede crear una conexión competitiva. No es lo mismo vender en un lugar helados y muebles que vender al mismo tiempo cocinas y refrigeradoras, entre las cuales existe una vinculación.
"e) Uso conjunto o complementario de productos
"Los productos que comúnmente se puedan utilizar conjuntamente (puertas y ventanas) pueden dar lugar a confusión respecto al origen empresarial, ya que el público consumidor supondría que los dos productos son del mismo empresario. La complementariedad entre los productos debe entenderse en forma directa, es decir, que el uso de un producto puede suponer el uso necesario del otro, o que sin un producto no puede utilizarse el otro o su utilización no sería la de su última finalidad o función.
"f) Partes y accesorios
"La confusión en este caso se produciría si entre el producto principal y el accesorio hay una cierta identidad con el producto final (motores y válvulas, pero no en caso de tornillos y carburadores).
"g) Mismo género de los productos.
"Pese a que los productos pueden estar en diferentes clases y cumplir diferentes funciones o finalidades, si tienen características generales, existe la posibilidad de la similitud (medias de deporte y medias de vestir).
"h) Misma finalidad.
"Productos pertenecientes a diferentes clases pero que tienen similar naturaleza, uso o idénticas finalidades, pueden inducir a error o confusión.
"I) Intercambiabilidad de los productos.
"Si es posible que un producto pueda ser sustituido por otro, es decir si son intercambiables en cuanto a su finalidad, la conexión competitiva es palpable".

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 PBX: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20 – 382 26 95. Línea 9800-910 165
Call Center 523 11 31 Bogotá D.C.
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 07-03-08

(51) Clasificación Internacional: A61K 31/407

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): BÖRJESSON, Lena; CONNOLLY, Stephen; JOHANSSON, Henrik; KRISTOFFERSSON, Anna; LINNANEN, Tero; SHAMOVSKY, Igor y SKRINJAR, Marco.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	0501967-4	06-09-05	SE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-04-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 04-09-06
No. de solicitud: ***PCT/SE2006/001012***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***15-03-07***
N° publicación: ***WO 2007/030061 A1***

(54) Titulo: **DIAZAESPIROALCANOS NOVEDOSOS Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR CCR8**

10

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO
PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 07-03-08
(51) Clasificación Internacional: A61K 31/407

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

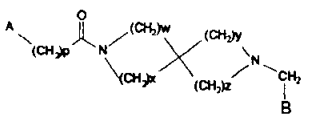
(72) Inventor(es): BÖRJESSON, Lena; CONNOLLY, Stephen; JOHANSSON, Henrik; KRISTOFFERSSON, Anna; LINNANEN, Tero; SHAMOVSKY, Igor y SKRINJAR, Marco.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***
0501967-4 06-09-05 SE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-04-08
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 04-09-06
No. de solicitud: ***PCT/SE2006/001012***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***15-03-07***
No. Publicación : ***WO 2007/030061 A1***



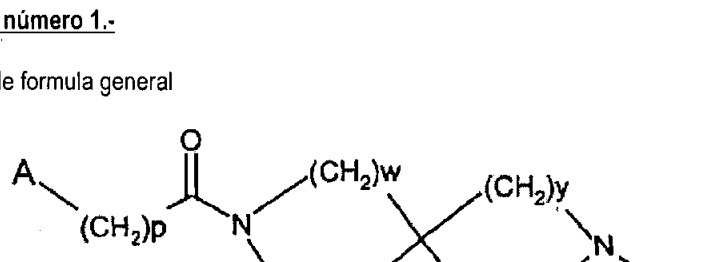
(54) Titulo:

DIAZAESPIROALCANOS NOVEDOSOS Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR CCR8

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

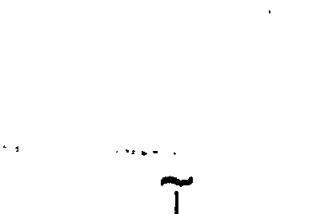
Un compuesto de formula general



(I)

en donde

B representa el grupo



el anillo D, junto con los dos átomos de carbono del benceno al cual está fusionado, es un anillo no aromático de 5 miembros, que contiene uno o dos átomos de oxígeno del anillo, y que contiene opcionalmente un enlace doble carbono-carb entre los dos átomos de carbono del anillo diferentes de dichos átomos de carbono del benceno, estando el anillo D opcionalme sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o fenilo (estando di fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo o alcoxi C_1- y en donde adicionalmente, cuando el anillo D es un anillo no aromático de 5 miembros, que contiene dos átomos de oxígeno anillo que están dispuestos 1,3, el anillo D puede estar opcionalmente sustituido con el grupo E, en donde el grupo E junto con un s átomo de carbono sobre el anillo D, representa un anillo cicloalquilo de 4 a 8 miembros, de forma que el grupo E forma una estruct espiro con D;

w, x, y y z son independientemente 1, 2 o 3;

Cada R representa un grupo seleccionado independientemente de halógeno o alquilo C_1-C_4;

n es 0, 1 o 2;

A representa un grupo seleccionado de fenilo, un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos heteroátomo de anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o piridin-N-óxido, estando cada gru opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, -CN, halógeno, oxo (= aminoalquilo C_1-C_6, alquilaminoC_1-C_6-alquiloC_1-C_6, *N,N*-dialquilamino(C_1-C_6)-alquiloC_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquilcarboniloC_1-C_6, -NR^1R -$C(O)$-NR^3R^4, -alquenilC_1-C_6-$C(O)$-NR^3R^4, -alquilC_1-C_4-$C(O)$-NR^5R^6, -$NHSO_2$-R^7, -$NHC(O)R^8$, -SO_2NH_2, carboxilo, carboxil-alquilo C_6. alcoxicarbonilC_1-C_6, alcoxicarbonilC_1-C_4-alquiloC_1-C_4, cicloalquilamino C_3-C_6, fenilo, piridilo (estando dichos fenilo y piric opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, carbox alquilo C_1-C_4), alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 (estando estos dos últimos sustituyentes alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3- opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, CN);

contiene uno o más heteroátomos de a seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyer seleccionados independientemente de hidroxilo, -CN, halógeno, oxo, alcoxi C_1-C_6, -NR^9R^{10}, carboxilo, o alquilo C_1-C_6;

p es 0, 1 o 2;

R^1 y R^2 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 o R^1 y R^2 jú con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo hidantoína o forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembr estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_1-C_4, o alcoxi C_1-C_4-alquiloC_1-C_4;

R^3 y R^4 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6, o R^3 y R^4 jur con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, estando dicho heterocic opcionalmente sustituido con aminocarbonilo;

R^5 y R^6 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6, o R^5 y R^6 jun con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, estando dicho heterocic opcionalmente sustituido con aminocarbonilo;

R^7 representa alquilo C_1-C_6, o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 6 miembros, el anillo contiene al menos u átomo de nitrógeno, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente d halógeno, oxo, alcoxi C_1-C_6, o alquilo C_1-C_6;

R^8 representa piridina-N-óxido opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente d halógeno, o alquilo C_1-C_6, o R^8 representa alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, o un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros qu contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno y oxígeno, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C_1-C_6, oxo, o alquilo C_1-C_6;

R^9 y R^{10} cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001012

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC: ver hoja adicional

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC: C07D, A61K

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

SE, DK, FI, NO clases como arriba

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

EPO-INTERNACIONAL, WPI DATO, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 2005040167 A1 (ASTRAZENECA AB), 6 de Mayo de 2005 (06.05.2005), reivindicaciones, ejemplos -- --------	1-29

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

° Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
14 de Diciembre de 2006	19-12-2006

Nombre y dirección de correo de la ISA/
Oficina de Patentes Sueca
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado

Solveig Gustavsson/MP
Teléfono No. +46 8 782 25 00

Clasificación internacional de patentes (IPC)

C07D471/10 (2006.01)
A61K31/407 (2006.01)
A61K31/438 (2006.01)
A61P11/00 (2006.01)
A61P11/06 (2006.01)
C07D487/10 (2006.01)

Descargue sus documentos de patentes en www.prv.se
Los documentos de patente citados pueden ser descargados de www.prv.se siguiendo los links:

- In English/Searches y advisory sevices/Cited documents (servicio en Inglés) o
- e-tjänster/anförda dokument (servicio en sueco)

Use el número de aplicación como nombre de usuario.
La contraseña es **ZMXHEMBZCP**.

Copias en papel pueden ser ordenadas a un costo de 50 SEK por copia desde PVR InterPat (número telefónico 08-782 28 85).

La literatura citada, si es que la hay, se anexará en papel.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

25/11/2006

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2006/001012

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2005040167 A1	06/05/2005	AU 2004284028 A	06/05/2005
		CA 2542226 A	06/05/2005
		EP 1678178 A	12/07/2006
		KR 20060088557 A	04/08/2006
		MX PA06004300 A	05/06/2006
		NO 20062335 A	19/07/2006
		SE 0302811 D	00/00/0000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2006/001012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: see extra sheet
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005040167 A1 (ASTRAZENECA AB), 6 May 2005 (06.05.2005), claims, examples --	1-29

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 December 2006	19 -12- 2006
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86	Authorized officer Solveig Gustavsson/MP Telephone No. +46 8 782 25 00

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

International patent classification (IPC)

C07D471/10(2006.01)
A61K31/407(2006.01)
A61K31/438(2006.01)
A61P11/00(2006.01)
A61P11/06(2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se
The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument(service in Swedish).

Use the application number as username.
The password is **ZMXHEMBZCP**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

16

WO	2005040167	A1	06/05/2005	AU	2004284028	A	06/05/2005
				CA	2542226	A	06/05/2005
				EP	1678178	A	12/07/2006
				KR	20060088557	A	04/08/2006
				MX	PA06004300	A	05/06/2006
				NO	20062335	A	19/07/2006
				SE	0302811	D	00/00/0000

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
15 de Marzo de 2007 (15.03.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/030061 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 471/10 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01) *C07D 487/10* (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2006/001012

(22) Fecha de Registro Internacional:
4 de Septiembre de 2006 (04.09.2006)

(25) Idioma de Registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0501967-4 6 de Septiembre de 2005 (06.09.2005) SE

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América*): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (*para Estados Unidos de América solamente*): **BÖRJESSON, Lena** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **CONNOLLY, Stephen** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB). **JOHANSSON, Henrik** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **KRISTOFFERSSON, Anna** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **LINNANEN, Tero** [FI/DK]; 7TM Pharma A/S, Fremtidsvej 3, DK-2970 Hørsholm (DK). **SHAMOVSKY, Igor** [CA/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **SKRINJAR, Marco** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).

(74) Agente: **ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

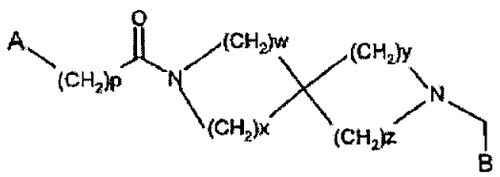
(81) Estados Designados (*a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

(84) Estados Designados (*a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
— *con reporte de búsqueda internacional*

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

(54) Título: DIAZAESPIROALCANOS NOVEDOSOS Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR CCR8



(I)

(57) Resumen: La invención provee compuestos de formula (I) en donde A, B, p, w, x, *y* y z son como se definen en la descripción, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

AB

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 March 2007 (15.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/030061 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 471/10 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01) *C07D 487/10* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/SE2006/001012

(22) International Filing Date:
4 September 2006 (04.09.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0501967-4 6 September 2005 (06.09.2005) SE

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BÖRJESSON, Lena** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **CONNOLLY, Stephen** [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough Leicestershire LE11 5RH (GB). **JOHANSSON, Henrik** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **KRISTOFFERSSON, Anna** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **LINNANEN, Tero** [FI/DK]; 7TM Pharma A/S, Fremtidsvej 3, DK-2970 Hørsholm (DK). **SHAMOVSKY, Igor** [CA/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). **SKRINJAR, Marco** [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).

(74) Agent: **ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

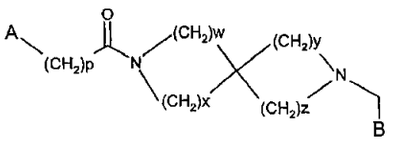
(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

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

(54) Title: NOVEL DIAZASPIROALKANES AND THEIR USE FOR TREATMENT OF CCR8 MEDIATED DISEASES



(I)

(57) Abstract: The invention provides compounds of general formula (I) wherein A, B, p, w, x, y, and z are as defined in the specification, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

WO 2007/030061 A1

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ASTRAZENECA Global Intellectual Property 151 85 Södertälje Suecia	**PCT** **OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL** **(PCT Regla 43*bis*.1)**
	Fecha de correo *(día/mes/año)* 19-12-2006

Registro de referencia del solicitante o agente 101984-1 WO	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/SE2006/001012	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* 04-09-2006	Fecha de prioridad *(día/mes/año)* 06-09-2005
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC Ver Casilla Suplementaria		
Solicitante AstraZeneca AB y col		

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- ☒ Casilla No. I Bases de la opinión
- ☐ Casilla No. II Prioridad
- ☐ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
- ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención
- ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43*bis*.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
- ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados
- ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. **ACCIONES FUTURAS**

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1*bis*(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de la ISA/SE Patent-och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsímile No. +46 8 667 72 88	Funcionario Autorizado Solveig Gustavsson/MP Teléfono No. +46 8 782 25 00

20

Casilla Suplementaria

En caso **que el espacio en alguna de las casillas precedentes no es suficiente.**
Continuación de: Carátula

Clasificación internacional de patentes (IPC)

C07D471/10 (2006.01)
A61K31/407 (2006.01)
A61K31/438 (2006.01)
A61P11/00 (2006.01)
A61P11/06 (2006.01)
C07D487/10 (2006.01)

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/SE2006/001012

Casilla No. I. Bases de esta opinión

1. Respecto al **idioma,** esta opinión ha sido establecida con base en:
   ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó
   ☐ una traducción de la solicitud internacional en , el cual es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia aminoácida** revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

   a. tipo de material:

   ☐ un listado de secuencia
   ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

   b. formato de material:

   ☐ en formato escrito
   ☐ en formato legible por computador

   c. tiempo de presentación/suministro:

   ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
   ☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
   ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/SE2006/001012

asilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43*bis*.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-29	SI
	Reivindicaciones		NO
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones		SI
	Reivindicaciones	1-29	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones	1-29	SI
	Reivindicaciones		NO

. Citaciones y explicaciones:

)ocumento citado:
)1) WO 2005040167 A1

.a invención resuelve el problema del tratamiento del asma, rinitis y COPD. Esto se logra por el uso de ompuestos de fórmula I que son antagonistas – CCR8.

:l documento D1 representa el estado del arte más relevante. De los compuestos del documento D1 se onoce que tienen una estrecha relación estructural con los compuestos de acuerdo a la fórmula I (ver eivindicación 1 y ejemplos).
)1 muestra que estos compuestos son antagonistas-CCR8 y pueden ser usados para el tratamiento del sma, rinitis y CODP.

.a invención según las reivindicaciones 1 a 29 difiere de lo conocido por D1 solo en que el sustituyente lcoxi sobre el fenilo en el grupo B es ciclado para dar un grupo heteroarilo que es condensado con el enilo. Por esta característica se logra una diferencia estructural entre la invención y D1.

:l problema que resuelve la invención según esta característica a la luz de D1, es por lo tanto encontrar ompuestos alternativos para el tratamiento del asma, rinitis, etc.

)ebido a lo que es de conocimiento desde D1, es considerado obvio para una persona versada en la nateria preparar estructuras relacionadas con compuestos que tengan el mismo efecto farmacéutico.

.../...

'asilla Suplementaria

n caso **que el espacio en alguna de las casillas precedentes no es suficiente.**
'ontinuación de: Casilla V

'iclar el alcoxi sobre el fenilo en un fenilo condensado en el grupo B (Correspondiente a E en D1) es solo na de las alternativas que la persona versada en la materia puede escoger para encontrar compuestos lternativos.

'on el fin de justificar la patentabilidad de los compuestos de las reivindicaciones 1 A 29, se debe mostrar ue estos compuestos tienen efectos inesperados y de beneficio, comparado con los compuestos similares onocidos previamente de D1. Esto puede hacerse por ejemplo con experimentos comparativos. Sin xperimentos comparativos u otra información relevante, la elección de los sustituyentes que el solicitante a hecho puede considerarse únicamente como arbitraria.
os compuestos de D1 son preparados por el mismo camino como los compuestos reivindicados desde sus orrespondientes intermediarios (ver reivindicación 17).

a invención definida en las reivindicaciones 1 a 29 por tanto carece de nivel inventivo.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
151 85 Södertälje
Sverige

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	19-12-2006
Applicant's or agent's file reference 101984-1 WO	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/SE2006/001012	04-09-2006	06-09-2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
See Supplemental Box

Applicant
AstraZeneca AB et al

1. This opinion contains indications relating to the following items:
   - ☒ Box No. I Basis of the opinion
   - ☐ Box No. II Priority
   - ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
   - ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - ☐ Box No. VI Certain documents cited
   - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
   - ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

   If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

   If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

   For further opinions, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/SE	Authorized officer
Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM	Solveig Gustavsson/MP
Facsimile No. +46 8 667 72 88	Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2005)

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of: Cover sheet

International patent classification (IPC)

C07D471/10 (2006.01)
A61K31/407 (2006.01)
A61K31/438 (2006.01)
A61P11/00 (2006.01)
A61P11/06 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/SE2006/001012

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/SE2006/001012

Box No. V **Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-29	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-29	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-29	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations:

Cited document:
D1) WO 2005040167 A1

The invention solves the problem of the treatment of asthma, rhinitis and COPD. This is achieved by the use of compounds of formula I, which are CCR8-antagonists.

Document D1 represents the most relevant state of the art. From D1 compounds are known that are structurally closely related to the compounds according to the formula I (see claim 1 and the examples).
D1 shows that these compounds are CCR8-antagonists and can be used for the treatment of asthma, rhinitis and COPD.

The invention according to claims 1-29 differ from what is known from D1 only in that the alkoxy-substituent on the phenyl in the group B is cyclizated to give a heterocyclic group that is condensed with the phenyl. By this feature a structurally difference is achieved between the invention and D1.

The problem that the invention solves by this feature in the light of D1, is thus to find alternative compounds for the treatment of asthma, rhinitis etc.

Due to what is known from D1 it is considered obvious for a skilled man to prepare structurally related compounds with the same pharmaceutical effect.

.../...

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of: Box V

To cyclizate the alkoxy on the phenyl into a condensed phenyl in group B (corresponding to E in D1) is just one of many alternatives that the skilled man can choose in order to find alternative compounds.

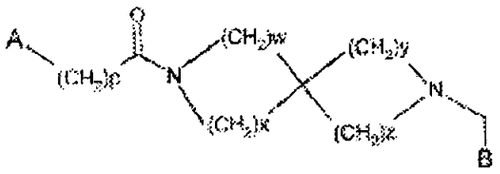
In order to justify the patentability of the compounds of claims 1-29, it should be shown that these compounds have unexpected and beneficial effects, compared to the previously known similar compounds of D1. This can for example be done by comparative experiments. Without comparative experiments or other relevant information, the choice of substituents that the applicant has made is considered only to be arbitrary.
The compounds of D1 are prepared in the same way as the claimed compounds from corresponding intermediates (see claim 17)

The invention defined in claims 1-29 therefore lack inventive step.

DIAZAESPIROALCANOS NOVEDOSOS Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR CCR8

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención provee compuestos de formula I



(I)

en donde A, B, p, w, x, *y* y z son como se definen en la descripción, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terpia.

DIAZAESPIROALCANOS NOVEDOSOS Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES MEDIADAS POR CCR8

La presente invención se relaciona con compuestos diazaespiro, los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

Las etapas iniciales de una enfermedad así como el remodelamiento de tejido a largo plazo y la hipotrofia muscular dependen del reclutamiento de leucocitos en la lesión inflamatoria. El reclutamiento de leucocito involucra la migración de leucocitos en el tejido enfermo desde los vasos sanguíneos y su activación, que conduce a la progresión de la enfermedad. El mecanismo subyacente a este reclutamiento, la quimiotaxis, es similar tanto en condiciones patológicas mediadas inmunes definidas clásicamente {p.e. enfermedades alérgicas y autoinmunes) así como en otras {p.e. aterosclerosis y enfermedad de Parkinson). Así, la intervención del reclutamiento de leucocito al tejido objetivo inflamado constituye un principio terapéutico novedoso atractivo.

Las quimioquinas son una gran familia (>50 miembros) de polipéptidos pequeños que se unen a heparina, secretados de 8 - a 15- kDa, con la función principal de controlar el tráfico y activación de leucocitos. Son diferentes de los quimioatractores clásicos {p.e. péptidos bacterianos derivados de N-formilo, componentes complemento, moléculas de lípido y factor de activación de plaqueta) sobre la base de similitudes estructurales compartidas. Todas las quimioquinas tienen cuatro residuos de cisteínas conservados que forman enlaces de disulfuro, que son críticos para la estructura 3-D. Las quimioquinas están además sub-clasificadas de acuerdo con la posición de las dos primeras cistenínas. Las dos sub clases más importantes son las quimioquinas CC, que tienen las cisteínas adyacentes, y las citoquinas CXC, que tienen las cisteínas separadas por un amino ácido. Las otras dos familias, las quimioquinas C y las

CX3C, son mucho más pequeñas y solamente comprenden uno o pocos miembros.

Las quimioquinas C-X-C incluyen varios quimioatractores y activadores potentes de neutrófilos tales como interleucina-8 (IL-8) y el péptido 2 activados de neutrófilo 2 (NAP-2).

Las quimioquinas C-C incluyen quimioatractores potentes de monocitos y linfocitos, tales como las proteínas quimiotácticas de monocito humanas 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (Reguladas a la activación, Expresadas y Secretadas en T Normales), eotaxina y las proteínas inflamatorias de macrófago Iα y Iβ (MIP-1α y MIP-1β) y CCL1.

Los estudios han demostrado que las acciones de las quimioquinas están mediadas por subfamilias de receptores acoplados a proteína G, entre los cuales están los receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 y CXCR4.

La acumulación de células inmunes en el sitio de la inflamación alérgica ocurre dentro de las 6-48 horas después de la estimulación con el alérgeno y es un distitivo de las enfermedades alérgicas. Los estudios han mostrado que las células T $CD4^+$ específicas de antígeno son detectadas en el tejido pulmonar de pacientes asmáticos después de la exposición al alérgeno. Aunque las células T que se infiltran son relativamente más pocas comparadas con los eosinófilos, la evidencia conluyente ha demostrado papeles esenciales para las células T en la organización del proceso inflamatorio en el asma humana. Existe una relación estrecha en humanos entre el nivel de citoquinas TH2 producidas por las células T, nivel de IgE en suero y prevalencia del asma.

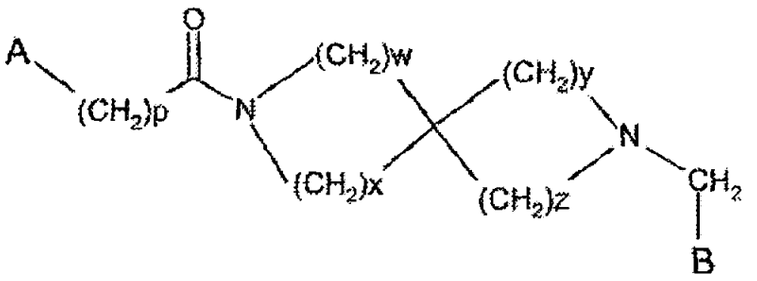
Se ha mostrado que el receptor CCR8 humano interactúa con la quimioquina CCL1 humana (I-309). Esta quimioquina es un potente quimioatractor de eosinófilo, célula T, dendrítica y endotelial. Se ha mostrado que el receptor es regulado ascendentemente temporalmente en las células TH2 polarizadas después de la unión cruzada a TCR óptima en la presencia de señales co-estimulantes (p.e. CD28). La regulación ascendente coordinada de CCR8 en células T activadas después de la estimulación al antígeno indica que contribuye con la redistribución de las células T activadas a los puntos inflamatorios dentro del tejido inflamado que expresa CCL1. De hecho, los modelos in vivo de inflamación alérgica de las vías aéreas usando ratones con expresión de CCR8 deficiente han mostrado un bloqueo profundo en el reclutamiento de células T efectoras al tejido pulmonar inflamado y a la producción de citoquinas TH2. Más aún, las células T que se infiltran al subepitelio de las vías aéreas humanas durante la estimulación al alérgeno han mostrado ser positivas a CCR8. De manera importante, se ha mostrado que el número de células positivas a CCR8 que migran en la submucosa de las vías aéreas después de la estimulación al alérgeno se correlaciona con disminuciones del FEV1.

Considerando el papel significativo que CCR8 juega en la quimiotaxis de TH2, y la importancia de las células TH2 en las condiciones alérgicas tales como asma, el CCR8 representa un buen objetivo para el desarrollo de fármacos en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma.

WO2005040167 describe compuestos diazaespiro y su uso en terapia.

Los presentes inventores ahora han identificado un conjunto novedoso de compuestos que actúan como antagonistas del receptor CCR8.

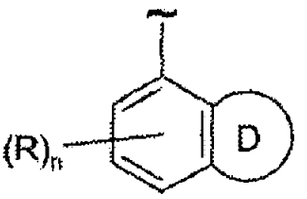
De acuerdo con la presente invención, se provee por lo tanto, un compuesto de la formula general



(I)

en donde

B representa el grupo



el anillo D, junto con los dos átomos de carbono del benceno al cual está fusionado, es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros, que contiene uno o dos átomos de oxígeno del anillo, y que contiene opcionalmente un enlace doble carbono-carbono entre los dos átomos de carbono del anillo diferentes de dichos átomos de carbono del benceno, estando el anillo D opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o fenilo (estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo o alcoxi C_1-C_4); y en donde adicionalmente, cuando el anillo D es un anillo no aromático de 5 miembros, que contiene dos átomos de oxígeno de anillo que están dispuestos 1,3, el anillo D puede estar

opcionalmente sustituido con el grupo E, en donde el grupo E junto con un solo átomo de carbono sobre el anillo D, representa un anillo cicloalquilo de 4 a 8 miembros, de forma que el grupo E forma una estructura espiro con D;

w, x, y y z son independientemente 1, 2 o 3;

Cada R representa independientemente halógeno o alquilo C_1-C_4;
n es 0, 1 o 2;

A representa un grupo seleccionado de fenilo, un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o piridin-N-óxido, estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, -CN, halógeno, oxo (=O), aminoalquilo C_1-C_6, alquilaminoC_1-C_6-alquiloC_1-C_6, N,N-dialquilamino(C_1-C_6)-alquiloC_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquilcarboniloC_1-C_6, -NR^1R^2, -C(O)-NR^3R^4, -alquenilC_1-C_6-C(O)-NR^3R^4, -alquilC_1-C_4-C(O)-NR^5R^6, -$NHSO_2$-R^7, -NHC(O)R^8, -SO_2NH_2, carboxilo, carboxil-alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilC_1-C_6, alcoxicarbonilC_1-C_4-alquiloC_1-C_4, cicloalquilamino C_3-C_6, fenilo, piridilo (estando dichos fenilo y piridilo opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, carboxi o alquilo C_1-C_4), alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 (estando estos dos últimos sustituyentes alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, o -CN);

o A representa un sistema de anillo bicíclico de 9 o 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre y que está opcionalmente sustituido con uno o

más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, -CN, halógeno, oxo, alcoxi C_1-C_6, -NR^9R^{10}, carboxilo, o alquilo C_1-C_6;

p es 0, 1 o 2;

R^1 y R^2 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo hidantoína o forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_1-C_4, o alcoxi C_1-C_4-alquiloC_1-C_4;

R^3 y R^4 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6, o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con aminocarbonilo;

R^5 y R^6 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con aminocarbonilo;

R^7 representa alquilo C_1-C_6, o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 6 miembros, el anillo contiene al menos un átomo de nitrógeno, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, alcoxi C_1-C_6, o alquilo C_1-C_6;

R^8 representa piridina-N-óxido opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, o alquilo C_1-C_6, o R^8 representa alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, o un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno y oxígeno, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C_1-C_6, oxo, o alquilo C_1-C_6;

R^9 y R^{10} cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención actúan como antagonistas de CCR8 particularmente potentes. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención también pueden poseer propiedades que los hacen deseables en particular para compuestos farmacéuticos, tales como toxicidad baja, guena selectividad y/o buena estabilidad metabólica.

En el contexto de la presente descripción, un grupo sustituyente alquilo o una mitad alquilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Adicionalmente, un grupo sustituyente alquenilo o una mitad alquenilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado.

Cuanto se describe que cualquier mitad o grupo químico en la formula (I) está opcionalmente sustituido, se apreciará que la mitad o grupo puede estar no sustituido o sustituido por uno o más de los sustituyentes especificados. Se considera que una mitad o grupo en donde el único sustituyente presente es hidrógeno no está sustituida.

Se apreciará que a lo largo de la descripción, el número y naturaleza de los sustituyentes sobre los anillos en los compuestos de la invención se seleccionarán con el fin de evitar combinaciones estéricamente indeseadas.

Cuando R^1 y R^2 (o R^3 y R^4, o R^5 y R^6) juntos representan un heterociclo saturado, se debe entender que el único heteroátomo presente es el átomo de nitrógeno al cual R^1 y R^2 (o R^3 y R^4, o R^5 y R^6) están unidos.

Cuando A representa un sistema de anillo bicíclico de 9 o 10 miembros, los dos anillos en el biciclo están fusionados juntos. Por fusionados juntos se entiende que dos átomos adyacentes en el sistema de anillo son compartidos por ambos anillos. Preferiblemente, el sistema de anillo bicíclico es un sistema de anillo heteroaromático bicíclico de 9 o 10 miembros. Se debe notar que uno o ambos anillos en el biciclo pueden ser aromáticos. Adicionalmente, el uno o más heteroátomos en el biciclo puede estar presente en una parte aromática del biciclo o alternativamente pueden estar presentes en una parte no aromática del biciclo.

En la definición de R^7, se debe notar que el anillo heterocíclico saturado o insaturado de 6 miembros puede tener propiedades alicíclicas o aromáticas. Un anillo insaturado puede estar parcialmente o totalmente insaturado.

w, x, *y* y z son independientemente 1, 2 o 3. Combinaciones ejemplo de w + x, y *y* + z se listan a continuación:

w + x		*y* + z
4	y	4
3	y	4
4	y	3

Cuando w + x es igual a 4, entonces w y x pueden ser igual a 2. Alternativamente, uno de w y x pueden ser 1, y el otro de w o x igual a 3. Cuando *y* + z es igual a 4, entonces *y* y z pueden ser igual a 2. Alternativamente, uno de *y* y z puede ser 1, y el otro de *y* o z igual a 3. Cuando w + x es igual a 3, entonces uno de w y x pueden ser 1, y el otro de w o x igual a 2. Cuando *y* + z es igual a 3, entonces uno de *y* y z puede ser 1, y el otro de *y* o z igual a 2.

Combinaciones de w, x, *y*, y z incluyen: w, x, *y* y z son cada uno igual a 2; o w y x cada uno igual a 2, uno de *y* y z igual a 2 y el otro de *y* y z igual a 1; o *y* y z cada uno igual a 2, uno de w y x igual a 2 y el otro de w y x igual a 1 ; o w y x cada uno igual a 1, y *y* y z cada uno igual a 2.

En una realización de la presente invención, la suma de w + x no excede 5, y la suma de *y* + z no excede 5.

En una realización de la presente invención, la suma de w+x+*y*+z es mayor de 5.

En una realización de la presente invención, la suma de w + x no excede 5, la suma de *y* + z no excede 5, y la suma de w+x+*y*+z es mayor de 5. En una realización adicional de la presente invención, w, x, *y* y z son cada uno igual a 2.

En una realización adicional de la presente invención, w y x son cada uno igual a 1, y *y* y z son cada uno igual a 2.

En una realización adicional de la presente invención, w y x son cada uno igual a 2, y *y* y z son cada uno igual a 1.

En una realización adicional de la presente invención, w, x y *y* son cada uno igual a 2, y z es igual a 1.

En una realización adicional de la presente invención, w es igual a 1, y x, *y* y z son cada uno igual a 2.

En una realización adicional de la presente invención, w y *y* son cada uno igual a 1, y x y z son cada uno igual a 2.

A representa un grupo seleccionado de fenilo, un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o piridina-N-óxido, estando cada grupo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente. El anillo heteroaromático puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, típicamente 1, 2, o 3 heteroátomos, y más típicamente 1 o 2 heteroátomos.

Ejemplos de tales anillos heteroaromáticos de 5 o 6 miembros que contienen al menos un heteroátomo de anillo son piridilo, pirazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, piridazinilo, pirazinilo, oxadiazolilo, furilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo o tienilo.

Se apreciará que la definición del anillo A (y otros grupos heterocíclicos referidos en la formula (I)) no pretenden incluir estructuras inestables y no pretenden incluir ningún enlace O-O, O-S o S-S.

Cuando A representa un grupo seleccionado de fenilo, un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o piridina-N-óxido, cada grupo puede estar sustituido con uno o más (p.e., 1, 2 o

3, preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo; -CN; halógeno (p.e., cloro, flúor, bromo o yodo); oxo (p.e. =O); aminoalquilo C_1-C_6, preferiblemente aminoalquilo C_1-C_4 (p.e., aminometilo y aminoetilo); alquilamino C_1-C_6-alquilo C_1-C_6, preferiblemente aminoalquilo C_1-C_4-alquilo C_1-C_4 (p.e., CH_3-NH-CH_2-); *N,N*-dialquilamino(C_1-C_6)-alquilo C_1-C_6, preferiblemente dialquiamino(C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4; alcoxi C_1-C_6, preferiblemente alcoxi C_1-C_4 (p.e., metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi); alquilcarbonilo C_1-C_6, preferiblemente alquilcarbonilo C_1-C_4 (p.e., metoxicarbonilo o etoxicarbonilo); -NR^1R^2; -C(O)-NR^3R^4; -alquenil C_1-C_6 -C(O)-NR^3R^4, preferiblemente -alquenilC_1-C_4-C(O)-NR^3R^4; -alquilo C_1-C_4-C(O)-NR^5R^6 (p.e., -CH_2-C(O)-NR^5R^6, -CH_2-CH_2-C(O)-NR^5R^6); -$NHSO_2$-R^7; -NHC(O)R^8; -SO_2NH_2; carboxilo; carboxilo-alquilo C_1-C_6, preferiblemente carboxilo-alquilo C_1-C_4 (p.e., carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxipropilo, carboxibutilo, más típicamente -CH_2-COOH, -$(CH_2)_2$-COOH); alcoxicarbonilo C_1-C_6, preferiblemente C_1-C_4 (p.e., metoxicarbonilo o etoxicarbonilo); alcoxicarbonilo C_1-C_4-alquilo C_1-C_4, preferiblemente alcoxicarbonilo C_1-C_2-alquilo C_1-C_2 (p.e., CH_3-O-C(O)-CH_2-); cicloalquilamino C_3-C_6 (p.e., ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino o ciclohexilamino); fenilo o piridilo (estando dicho fenilo y piridilo además opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno (p.e., cloro o flúor), hidroxilo, carboxi o alquilo C_1-C_4 (p.e., metilo)); alquilo C_1-C_6, preferiblemente alquilo C_1-C_4 (p.e., metilo, etilo, n- propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo); cicloalquilo C_3-C_6 (p.e., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo); los últimos dos sustituyentes alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 están además opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p.e., cloro o flúor), hidroxilo, o -CN.

Cuando A es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros sustituido por oxo, un ejemplo es piridona (p.e., piridin-2(1H)-ona).

En una realización de la presente invención, A es fenilo, un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o piridina-N-óxido, y A está sin sustituir o sustituida con un solo sustituyente definido anteriormente.

En otra realización de la invención, A es fenilo, piridilo o pirimidinilo, cáda uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

En una realización adicional, A es fenilo, piridilo o pirimidinilo sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C_1-C_6, NH_2, alcoxicarbonilo C_1-C_4, alcoxicarbonilo C_1-C_4-alquilo C_1-C_4, -C(O)-NR^3R^4, -alquilo C_1-C_4-C(O)-NR^5R^6, o -$NHC(O)R^8$.

En una realización adicional, A es piridilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con NH_2.

Cuando A es piridina-N-óxido opcionalmente sustituido, el piridina-N-óxido está preferiblemente no sustituido o sustituido con alquilo C_1-C_4.

A también representa un sistema de anillo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido que contiene uno o más (p.e., 1, 2 o 3) heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Ejemplos de tales sistemas de anillo heteroaromáticos de 9 o 10 miembros son indolilo, indazolilo, quinolinilo, naftiridinilo (p.e., 1,8-naftiridinilo, 2,7-naftiridinilo), bencimidazolilo, isoindolilo, indolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, purinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo.

Cuando a A es un sistema de anillo bicíclico de 9 o 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, el sistema de anillo bicíclico puede estar sustituido con uno o más (p.e., 1, 2 o 3) sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo; -CN; halógeno (p.e., cloro o flúor); oxo; alcoxi C_1-C_6, preferiblemente alcoxi C_1-C_4 (p.e., metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi); $-NR^9R^{10}$, carboxilo, o alquilo C_1-C_6, preferiblemente alquilo C_1-C_4 (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo).

En una realización de la presente invención, cuando A es un sistema de anillo bicíclico de 9 o 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, A no está sustituido o está sustituido con un solo sustituyente.

Cuando A está sustituido con uno o más sustituyentes, los sustituyentes pueden estar presentes sobre cualquier posición adecuada disponible. Preferiblemente, los sustituyentes están unidos sobre un átomo de carbono del anillo adecuado.

R^1 y R^2 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6, preferiblemente grupo alquilo C_1-C_4, (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo) o un grupo cicloalquilo C_3-C_6 (p.e., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo); o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo hidantoína o forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros (p.e., pirrolidinilo o piperidinilo), estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 (p.e., metoxi), o alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_4 (p.e., metoximetilo). El heterociclo estará típicamente no sustituido o sustituido con uno o más (p.e., 1 o 2) de dichos sustituyentes.

En una realización de la presente invención, R^1 y R^2 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1-C_6, o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_1-C_4, o alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_4;

En una realización adicional de la presente invención $-NR^1R^2$ es $-NH_2$, metilamino, dimetilamino, o pirrolidinilo, estando el pirrolidinilo opcionalmente sustituido por hidroxilo o metoximetilo.

R^3 y R^4 rerpesentan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, preferiblemente grupo alquilo C_1-C_4 (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo) o cicloalquilo C_3-C_6 (p.e., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros (p.e., pirrolidinilo o piperidinilo), estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con aminocarbonilo.

R^5 y R^6 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, preferiblemente alquilo C_1-C_4, (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo), o cicloalquilo C_3-C_6 (p.e., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros (p.e., pirrolidinilo o piperidinilo), estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con aminocarbonilo.

R^7 representa alquilo C_1-C_6 (p.e., metilo), o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 6 miembros, el anillo contiene al menos uno, típicamente uno o dos, átomos de nitrógeno (p.e., piridinilo, pirimidinilo o piperidinilo), estando el

anillo opcionalmente sustituido con uno o más (p.e., 1 o 2) sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p.e., cloro o flúor), oxo, alcoxi C_1-C_6 (p.e., metoxi), o alquilo C_1-C_6 tal como grupo alquilo C_1-C_4 (p.e., metilo).

En una realización de la presente invención, R^7 representa alquilo C_1-C_6, o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 6 miembros, el anillo contiene al menos un átomo de nitrógeno, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo o metilo.

R^8 representa piridina-N-óxido opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p.e., cloro o flúor), o alquilo C_1-C_6 (p.e., metilo), o R^8 representa cicloalquilo C_3-C_6 (p.e., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), hidroxialquilo C_1-C_6 (p.e., hidroxiciclopropilo, hidroxiciclobutilo, hidroxiciclopentilo o hidroxiciclohexilo), o un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene al menos un (p.e., 1 o 2) heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno (p.e., pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, o piperidinilo), suyo anillo están opcionalmente sustituido con uno o más (p.e., 1 o 2) sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p.e., cloro o flúor), alcoxi C_1-C_6 (p.e., metoxi), oxo, o alquilo C_1-C_6 (p.e., metilo). En una realización de la presente invención, el anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, o alquilo C_1-C_6.

R^9 y R^{10} representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6, preferiblemente grupo alquilo C_1-C_4, (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo o n-hexilo). En una realización de la presente invención, R^9 y R^{10} son ambos hidrógeno.

p es 0, 1 o 2. En una realización de la presente invención, p es 0.

Cada grupo R representa independientemente halógeno (p.e., cloro, flúor, bromo o yodo), típicamente cloro, o alquilo C_1-C_4 (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo), típicamente metilo.

n representa 0, 1 o 2, típicamente 0 o 1. En una realización de la presente invención, n es 0.

El anillo D contiene uno o dos átomos de oxígeno de anillo. Por átomo de anillo se entiende un átomo que está presente en el anillo D (en lugar de estar presente en cualquier sustituyentes sobre el anillo D). El anillo D no contiene ningún otro átomo de anillo además del oxígeno y carbono. Se apreciará que la definición del anillo D no pretende incluir estructuras inestables y no pretende incluir ningún enlace O-O.

El anillo D puede estar sin sustituir (p.e. el único sustituyente sobre el anillo D es hidrógeno) o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C_1-C_6, preferiblemente alquilo C_1-C_4 (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, o isobutilo, preferiblemente metilo), cicloalquilo C_3-C_6, o fenilo (estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno (p.e., cloro o flúor), hidroxilo o alcoxi C_1-C_4). Adicionalmente, cuando el anillo D es un anillo no aromático de 5 miembros que contiene dos átomos de oxígeno de anillo que están dispuestos en 1,3 (p.e., en donde los dos átomos de oxígeno de anillo en el anillo D tienen una relación de posición 1,3 uno respecto del otro), el anillo D también puede estar opcionalmente sustituido con el grupo E.

En una realización adicional de la presente invención, el anillo D junto con el los dos átomos de carbono del benceno a los cuales está fusionado, es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de

oxígeno de anillo, y que contiene opcionalmente un doble enlace carbono-carbono entre los dos átomos de carbono de anillo diferentes a dichos átomos de carbono del benceno, estando D opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_1-C_4 (p.e., 1, 2, 3 o 4), típicamente uno o más (p.e., 1, 2, 3 o 4) grupos metilo.

En una realización de la presente invención, el anillo D, junto con los dos átomos de carbono del benceno a los cuales están fusionado, es un anillo no aromático de 5 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno de anillo y el cual no contiene ningún enlace doble diferente a aquel entre dichos átomos de carbono del benceno, o el anillo D, junto con los dos átomos de carbono del benceno a los cuales está fusionado, es un anillo no aromático de 6 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno de anillo que contiene opcionalmente un enlace doble carbono-carbono entre los dos átomos de carbono de anillo diferentes a dichos átomos de carbono del benceno, estando cada anillo D opcionalmente sustituido como se definió en la presente.

En una realización adicional de la presente invención, el anillo D, junto con los dos átomos de carbono del benceno a los cuales está fusionado, es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros, que contiene uno o dos átomos de oxígeno de anillo, en donde cada anillo D no contiene ningún enlace doble diferente de aquel entre dichos átomos de carbono del benceno, estando cada anillo D opcionalmente sustituido como se definió en la presente.

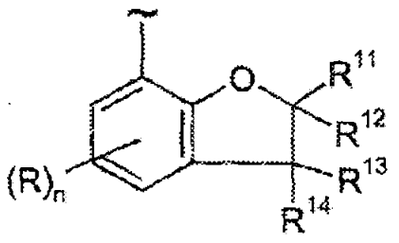
En una realización de la presente invención, el anillo D está sustituido por alquilo C_1-C_6, preferiblemente alquilo C_1-C_4.

En una realización adicional de la presente invención, el anillo D está sustituido por al menos dos grupos alquilo C_1-C_6, preferiblemente al menos dos grupos alquilo C_1-C_4 (p.e., metilo).

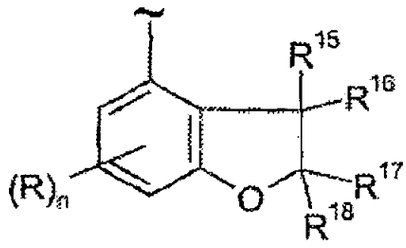
El grupo E, junto con un solo átomo de carbono sobre el anillo D, representa un anillo cicloalquilo de 4 a 8 miembros (p.e., 4, 5, 6, 7 o 8), de forma que el grupo E forma una estructura espiro con el anillo D.

En una realización adicional de la presente invención, cuando el anillo D es diferente de un anillo no aromático de 5 miembros que contiene dos átomos de oxígeno de anillo que están dispuestos en 1,3, el anillo D está opcionalmente sustituido con metilo, y cuando el anillo es un anillo no aromático de 5 miembros que contiene dos átomos de oxígeno de anillo que están dispuestos en 1,3, el anillo D está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo opcionalmente sustituido o grupo E.

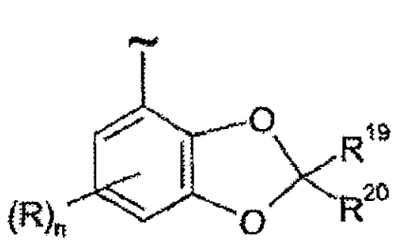
En un aspecto de la invención, el grupo B representa el grupo

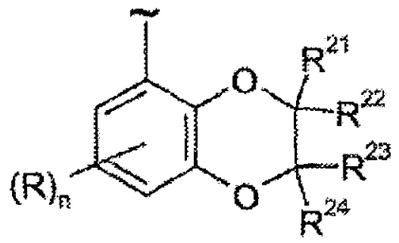


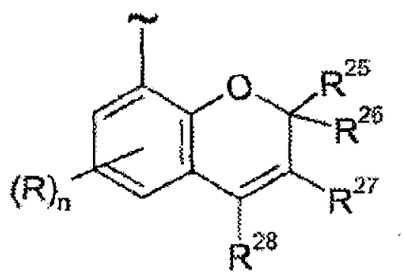
,

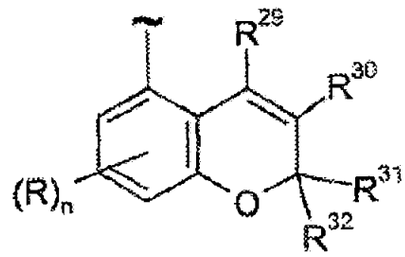


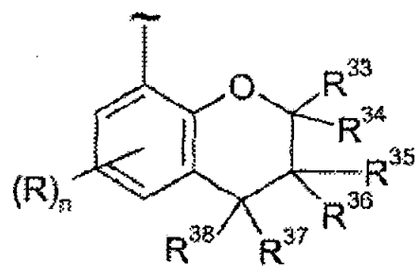
,

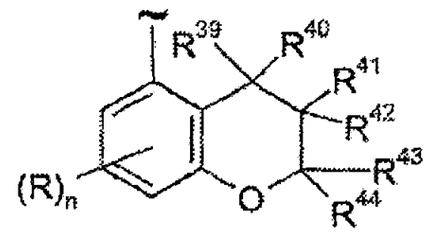












en donde cada R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, y R^{44} representan independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

R^{19} y R^{20} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o fenilo opcionalmente sustituido; o R^{19} y R^{20} junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo de 4 a 8 miembros;
n es 0, 1 o 2, y cada R representa un grupo seleccionado independientemente de halógeno o alquilo C_1-C_4.

En este aspecto, R^{11} y R^{12} representan independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6, preferiblemente alquilo C_1-C_4 p.e., metilo. En una realización de este aspecto, R^{11} y R^{12} son ambos metilo.

R^{13} y R^{14} representan independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6, preferiblemente alquilo C_1-C_4 p.e., metilo. En una realización de este aspecto, R^{13} y R^{14} son ambos hidrógeno.

R^{15} y R^{16} representan independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6, preferiblemente alquilo C_1-C_4 p.e., metilo. En una realización de este aspecto, R^{15} y R^{16} son ambos hidrógeno.

R^{17} y R^{18} representan independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6, preferiblemente alquilo C_1-C_4 p.e., metilo. En una realización de este aspecto, R^{17} y R^{18} son ambos metilo.

R^{21} y R^{22} representan independientemente un átomo de hidrógeno alquilo C_1-C_6, preferiblemente alquilo C_1-C_4 p.e., metilo. En una realización de este aspecto, R^{21} y R^{22} son ambos hidrógeno, o R^{21} y R^{22} son ambos metilo.

R^{23} y R^{24} representan independientemente un átomo de hidrógeno alquilo C_1-C_6, preferiblemente alquilo C_1-C_4 p.e., metilo. En una realización de este aspecto, R^{23} y R^{24} son ambos hidrógeno o R^{23} y R^{24} son ambos metilo.

R^{25}, R^{26}, R^{31}, y R^{32} representan independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6, preferiblemente alquilo C_1-C_4 p.e., metilo. En una realización de este aspecto, R^{25}, R^{26}, R^{31}, y R^{32} son todos metilo.

R^{19} y R^{20} representan independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-

C_6, preferiblemente alquilo C_1-C_4 (p.e., metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo or n- hexilo), cicloalquilo C_3-C_6 (p.e., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) o fenilo, o R^{19} y R^{20} junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo de 4 a 8 miembros (p.e., un anillo cicloalquilo de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros). En una realización de este aspecto, R^{19} y R^{20} son ambos alquilo C_1-C_4 (p.e., metilo) o R^{19} y R^{20} junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo de 4 a 8 miembros.

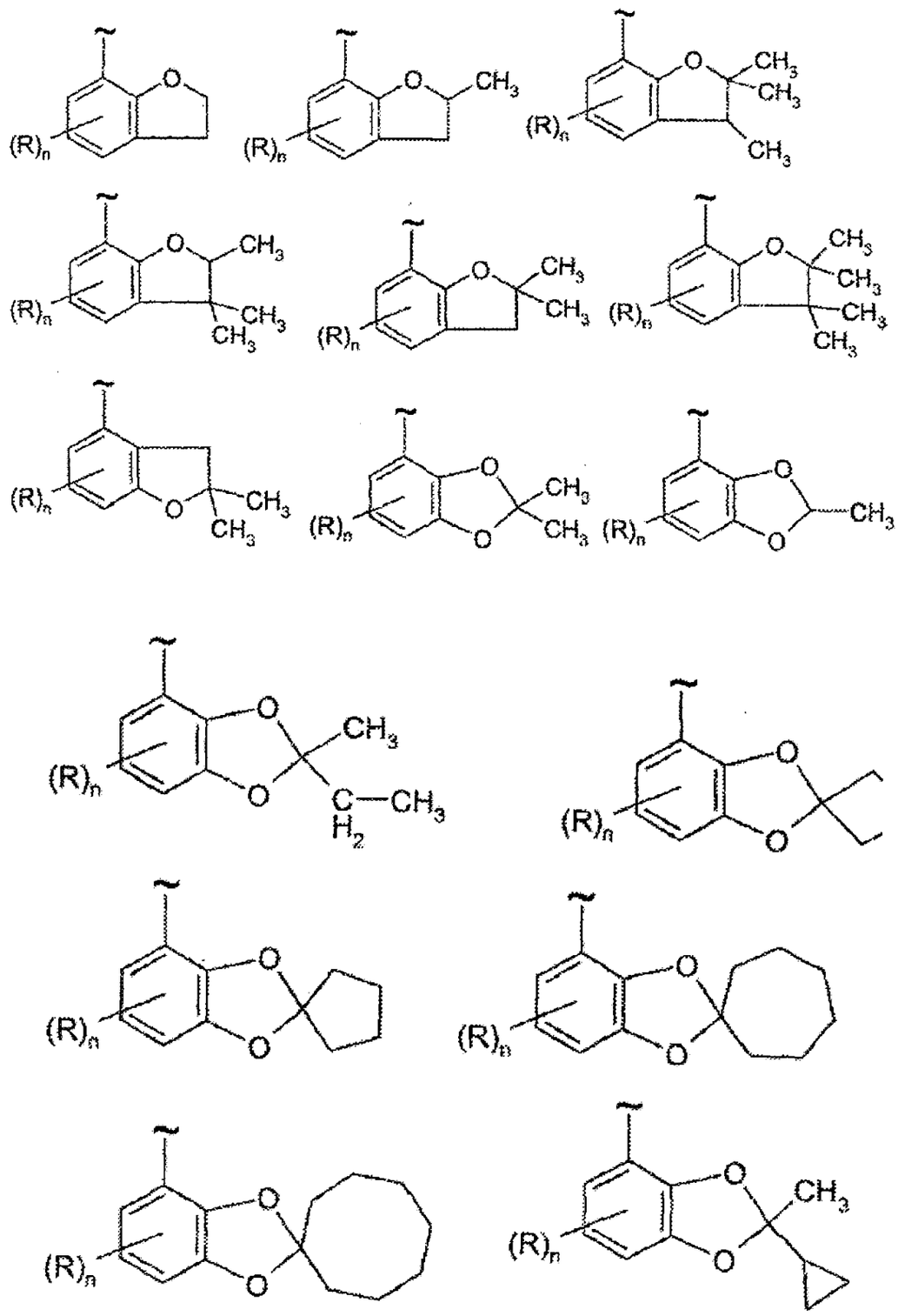
R^{27} y R^{28} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6, preferiblemente alquilo C_1-C_4 (p.e., metilo). En una realización de este aspecto, R^{27} y R^{28} son ambos hidrógeno.

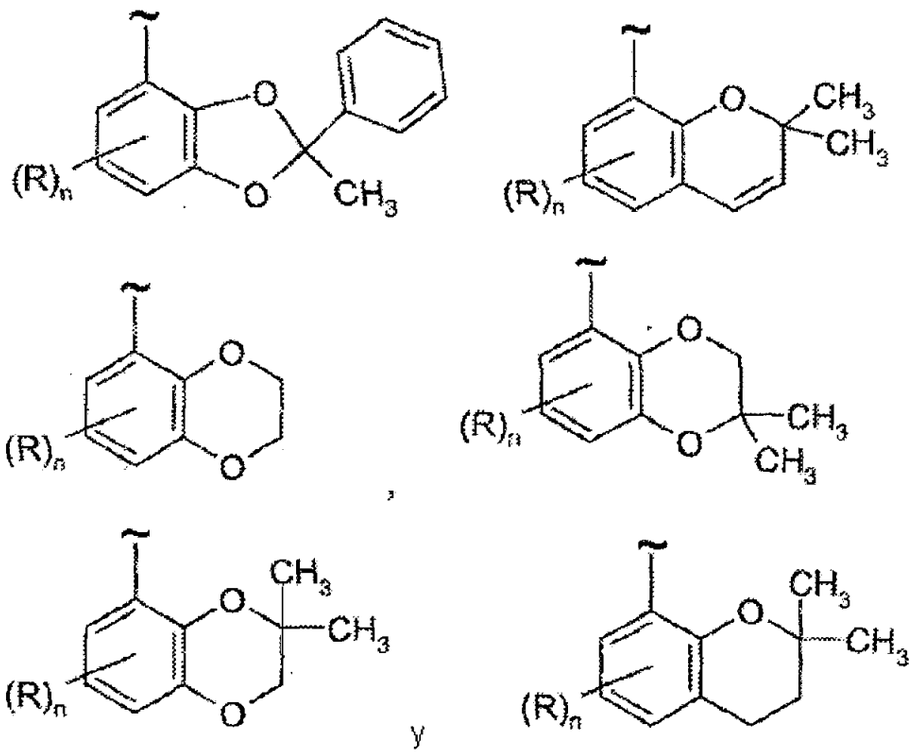
R^{29} y R^{30} representan independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6, preferiblemente alquilo C_1-C_4 (p.e., metilo). En una realización de este aspecto, R^{29} y R^{30} son ambos hidrógeno.

R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, y R^{44} representan independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6, preferiblemente alquilo C_1-C_4. Preferiblemente, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, y R^{44} representan independientemente hidrógeno o metilo.

En una realización adicional de este aspecto, cada R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, y R^{44} representan independientemente hidrógeno o metilo.

Ejemplos de grupo B incluyen

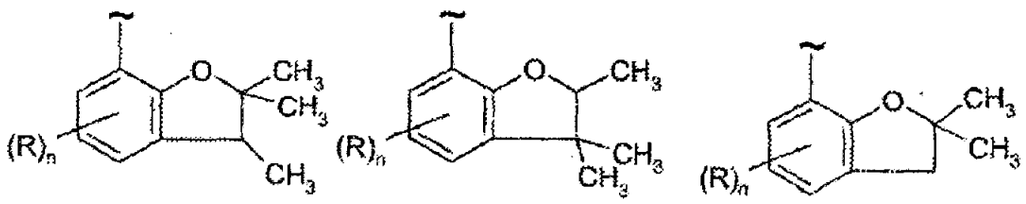


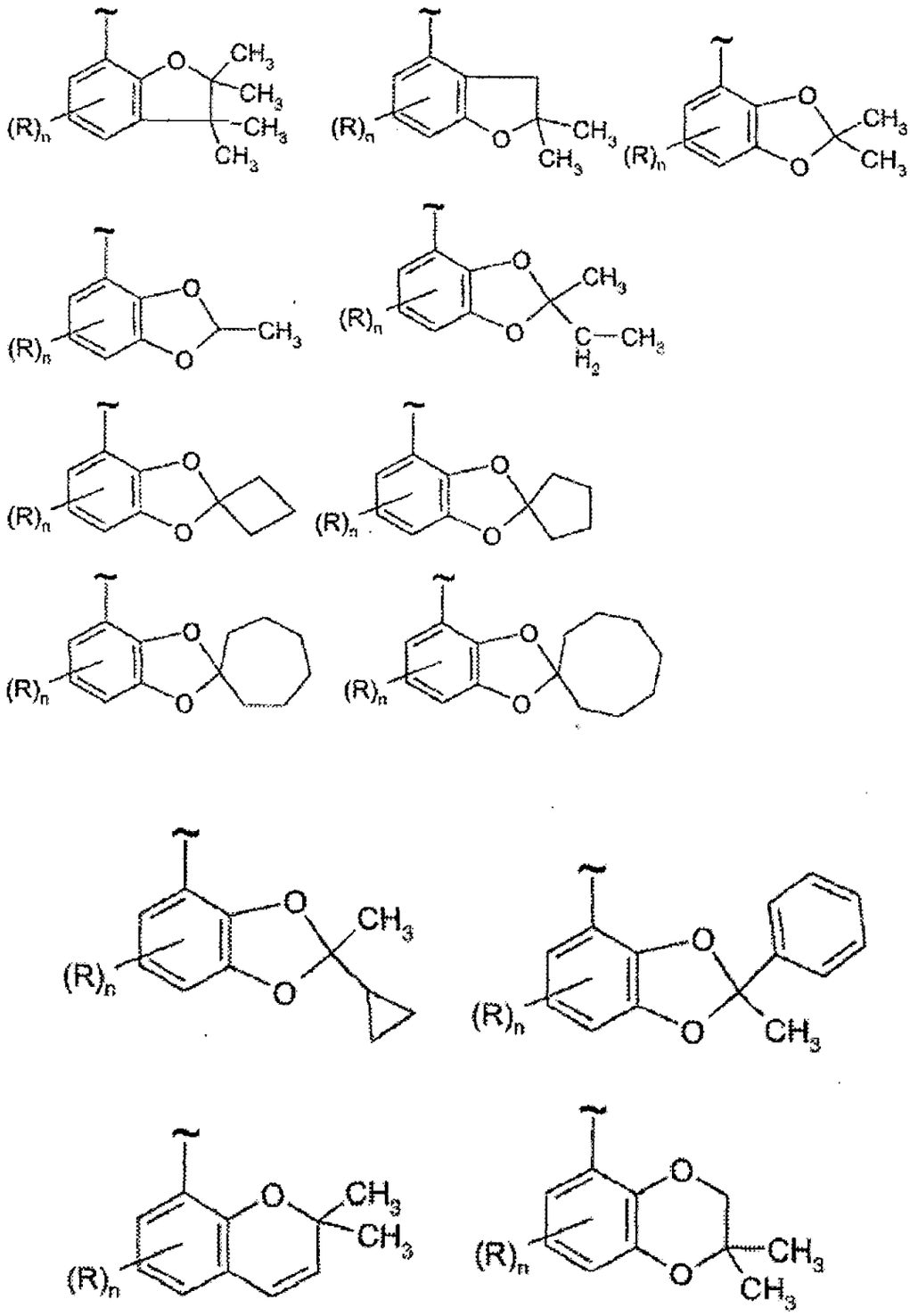


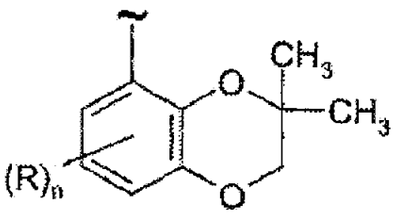
y

en donde cada R representa un grupo seleccionado independientemente de halógeno o alquilo C_1-C_4, y n es 0, 1 o 2.

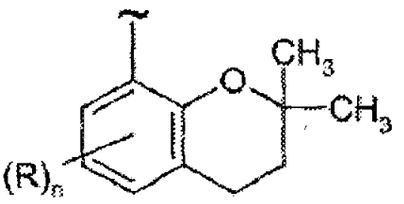
En una realización de la presente invención, el grupo B se selecciona del grupo que consiste de



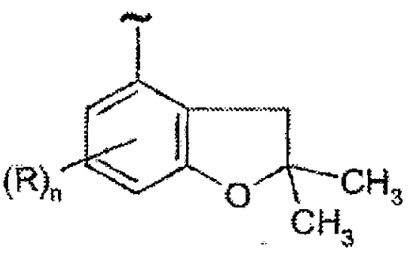




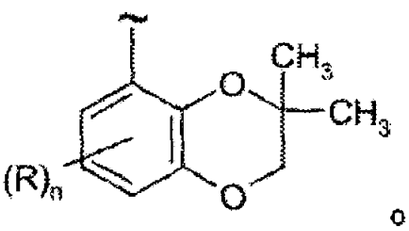
y



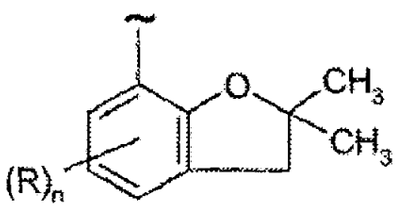
En una realización adicional de la presente invención, el grupo B es



o

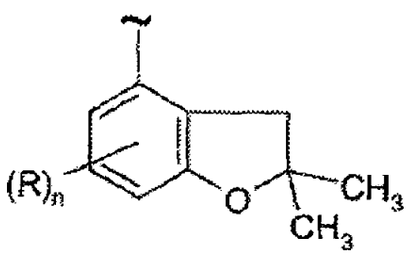


o

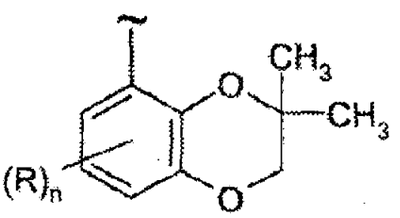


en donde cada R representa un grupo seleccionado independientemente de halógeno o alquilo C_1-C_4, y n es 0, 1 o 2.

En ya otra realización adicional de la presente invención, el grupo B es

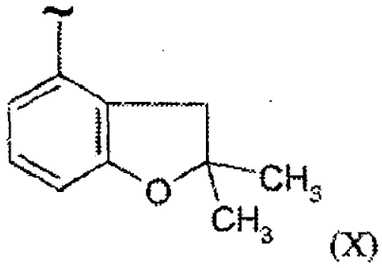


o



en donde cada R representa un grupo seleccionado independientemente de halógeno o alquilo C_1-C_4, y n es 0, 1 o 2.

En una realización adicional de la presente invención, el grupo B tiene la estructura (X) siguiente.

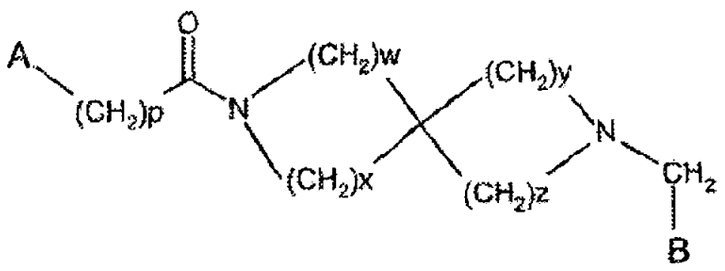


(X)

Sin estar ligado a la teoría, se considera que el uso de biciclos que contienen oxígeno en la posición B de la formula (I) es ventajoso, para permitir particularmente el antagonismo potente de CCR8.

Por ejemplo, siendo el grupo B de estructura (X) permite muy Buena potencia de CCR8, y adicionalmente, es particularmente estable a la oxidación permitiendo así estabilidad metabólica mejorada. En este aspecto, la estabilidad contra el metabolismo microsomal humano *in vitro* es indicativo de estabilidad hacia el metabolismo *in vivo*.

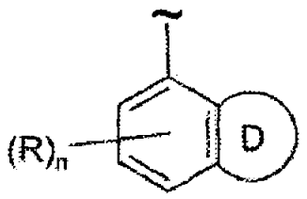
En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de formula general



(I)

en donde

B representa el grupo



el anillo D, junto con los dos átomos de carbono del benceno a los cuales está fusionado, es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos átomos de oxígeno de anillo, y que contiene opcionalmente un enlace doble carbono-carbono entre dos átomos de carbono de anillo diferentes de dichos átomos de carbono del benceno, estando el anillo D opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o fenilo;

y en donde adicionalmente cuando el anillo D es un anillo no aromático de 5 miembros que contiene dos átomos de oxígeno del anillo que están dispuestos en 1,3, dicho anillo D puede estar opcionalmente sustituido con el grupo E, en donde el grupo E junto con un solo átomo de carbono sobre el anillo D,

representa un anillo cicloalquilo de 4 a 8 miembros, de forma que el grupo E forma una estructura espiro con D;

w, x, *y* y z son independientemente 1, 2 o 3;

Each R representa independientemente halógeno o alquilo C_1-C_4;
n es 0, 1 o 2;

A representa un grupo seleccionado de fenilo, un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o piridina-N-óxido, estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, -CN, halógeno, oxo (=O), aminoalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquilcarbonilo C_1-C_6, $-NR^1R^2$, $-C(O)-NR^3R^4$, -alquilo C_1-C_4-$C(O)-NR^5R^6$, $-NHSO_2-R^7$, $-NHC(O)R^8$, $-SO_2NH_2$, carboxilo, carboxilo-alquilo C_1-C_6, alcoxicarbonilo C_1-C_6, alcoxicarbonilo C_1-C_4-alquilo C_1-C_4, cicloalquilamino C_3-C_6, fenilo, piridilo (estando dichos fenilo y piridilo opcionalmente sustituido además con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, carboxi o alquilo C_1-C_4), alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 (estando dichos últimos dos sustituyentes alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 además ocpionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, o -CN);

o A representa un sistema de anillo bicíclico de 9 o 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre y el cual está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, -CN, halógeno, oxo, alcoxi C_1-C_6, $-NR^9R^{10}$, carboxilo, o alquilo C_1-C_6; p es 0, 1 o 2;

R^1 y R^2 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1-C_6, o R_1 y R_2 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_1-C_4, o alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_4;

R^3 y R^4 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6, o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con aminocarbonilo;

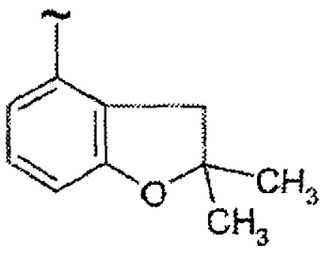
R^5 y R^6 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con aminocarbonilo;

R^7 representa alquilo C_1-C_6, o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 6 miembros, el anillo contiene al menos un átomo de nitrógeno, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de oxo, o metilo;

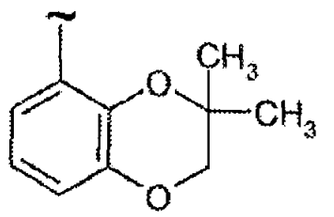
R^8 representa piridina-N-óxido opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, o alquilo C_1-C_6, o R^8 representa alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, o un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, o alquilo C_1-C_6;

R^9 y R^{10} representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

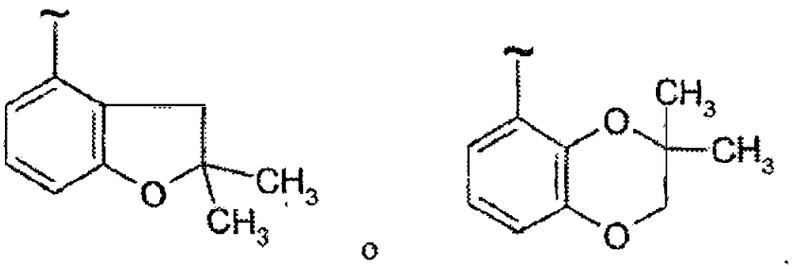
En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de acuerdo con la formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A representa piridilo o pirimidinilo cada uno sustituido con NH_2; w, x, *y* y z son independientemente 1, 2, o 3; p es 0, y B representa el grupo:



o



En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de acuerdo con la formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es piridilo sustituido con al menos un (p.e., uno) grupo seleccionado independientemente de NR^1R^2, o –alquilo C_1-C_2-C(O)-NR^3R^4; R^1 y R^2 representan cada uno independientemente hidrógeno o –alquilo C_1-C_4; R^3 y R^4 representan cada uno independientemente hidrógeno o –alquilo C_1-C_4; w, x, *y* y z son independientemente 1, 2, o 3 con la condición que w+x no es mayor de 5 y *y*+z no es mayor de 5 y que la suma de w+x+*y*+z sea mayor de 5; p es 0, y B representa el grupo:



Para los compuestos de formula (I) y sales de los mismos que son capaces de existir en formas estereoisoméricas, se entenderá que la invención abarca todas las formas geométricas e isoméricas de los compuestos/sales de formula (I) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. Los tautómeros y mezclas de los mismos también forman un aspecto de la presente invención.

Compuestos particulares de la presente invención incluyen los siguientes o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2(1*H*)-ona;

ácido [2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acético;

metil [2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9- diazaespiro[5,5] undec-3-il}carbonil)fenil]acetato;

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(pirimidin-4-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-ol;

2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro [5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-ol;

5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4-ol;

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4-ol;

3-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilcarbonil)-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-carbonitrilo;

ácido 2'-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro [5.5]undec-3-il}carbonil)bifenil-2-carboxílico;

2-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro [5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

1-{[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro [5.5]undec-3 -il}carbonil)fenil]acetil}-D-prolinamida;

N-ciclopropil-2-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

3-[2-(2-azetidin-1-il-2-oxoetil)benzoil]-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

ácido [5-cloro-2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acético;

Ácido 3-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]propanóico;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]metanosulfonamida;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-1*H*-pirazol-3-amina;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-[(3-metilisoxazol-4-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1*H*-pirazol-4-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(3-furoil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(isoxazol-5-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

1-[5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-1H-pirrol-3-il]etanona;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-pirazol-3-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-indol-3-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-indazol-3-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzoruran-7-il)metil]-9-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-(2-cloroisonicotinoil)-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzoruran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]amina;

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]-2-hidroxiacetamida;

1-[4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-il]pirrolidin-3-ol;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-{2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]isonicotinoil}-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-N-metilpiridin-2-amina;

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-

diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-sulfonamida;

1-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]nicotinamida 1-óxido;

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]-1-metil-L-prolinamida;

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]-5-oxoprolinamida;

[4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]amina;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(3-metilisonicotinoil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4-amina;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(2-metilisonicotinoil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridazin-3-amina;

{[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4-il]metil}amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)quinolin-2-ol;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(l,8-naftiridin-2-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1,6-naftiridin-2-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-6-metoxipiridin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-2-metilquinolin-3-amina;

7-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-1H-indol-2,3-diona;

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4-amina;

5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-indol-7-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-indol-5-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-indol-6-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-(1H-bencimidazol-6-ilcarbonil)-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)benzonitrilo;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)benzonitrilo;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)bencenosulfonamida;

[3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]amina;

5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirazin-2(1*H*)-ona;

5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2(1*H*)-ona;

3-isonicotinoil-9-[(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-isonicotinoil-9-[(2,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-isonicotinoil-9-[(2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilmetil)-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-isonicotinoil-9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-isonicotinoil-9-[(2,2,4-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(4-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

2-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

3-(1,3-benzodioxol-4-ilmetil)-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;.

3-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

2-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

2-[2-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-

il}carbonil)piridazin-3-amina;

4-({9-[(2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-{[9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclobutan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il]carbonil}piridin-3-amina;

4-{[9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il]carbonil}piridin-3-amina;

4-{[9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il]carbonil}piridin-2-amina;

4-{[9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-cicloheptan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il]carbonil}piridin-3-amina;

3-[(2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-9-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclobutan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclooctan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2-metil-2-fenil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-9-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2-ciclopropil-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-9-[(1-oxidopiridin-2-

il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2H-cromen-8-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

6-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

2-[2-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilmetil)-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-[3-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

6-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2(1*H*)-ona;

2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-

diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)benzonitrilo;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2,6-diol;

3-[(6-fluoro-4*H*-1,3-benzodioxin-8-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridazin-3-amina;

5-cloro-4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

8-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2-(piridin-4-ilacetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridazin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-

diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

4-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

6-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzoforan-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

4-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

6-amino-3-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2(1*H*)-ona;

2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-

diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

8-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro--benzofuran-7-il)metil]-2-isonicotinoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano;

8-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2-isonicotinoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano;

2-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-8-isonicotinoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano;

7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2-isonicotinoil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;

7-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2-isonicotinoil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;

2-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-8-(piridin-4-ilacetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano;

7-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2-(piridin-4-ilacetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;

7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2-(piridin-4-ilacetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;

2-[4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida;

2-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-8-isonicotinoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano;

8-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2-(piridin-4-ilacetil)-2,8-

diazaespiro[4.5]decano;

3-[4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]propanamida;

4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-carbonitrilo;

4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-carboxamida;

(2*E*)-3-[2-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acrilamida;

6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridazin-3(2*H*)-ona;

5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-ol;

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4(1*H*)-ona;

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirazin-2(1*H*)-ona;

6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-

diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-ol;

6-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

4-({7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-2,7-diazaespiro[3.5]non-2-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

6-({7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-2,7-diazaespiro[3.5]non-2-il}carbonil)piridin-3-amina;

2-[4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida;

2-[4-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida;

N-ciclopropil-2-[4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida;

Ácido [4-({9-[3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acético;

Ácido [4-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acético;

Ácido [4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acético;

6-({7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-

il}carbonil)piridin-3-amina;

5-cloro-4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

2-[3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)benzamida;

2-[4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

5-cloro-4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

6-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

2-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-

diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

8-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2-(piridin-4-ilacetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano;

6-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-4-amina;

6-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-4-amina; o

metil [2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetato.

Se notará que cada compuesto anterior ejemplificado representa un aspecto particular e independiente de la invención.

En un aspecto adicional, la presente invención incluye los siguientes o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

2-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

N-ciclopropil-2-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-

diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

2-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

6-({9-[(2,2-dimetil-2H-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

2-[2-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-

il}carbonil)fenil]acetamida;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

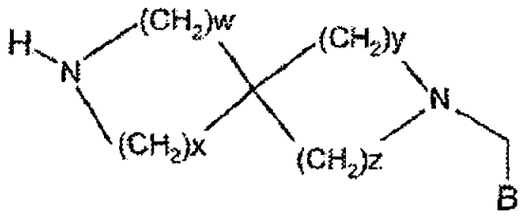
6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

6-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina; o

2-[4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida.

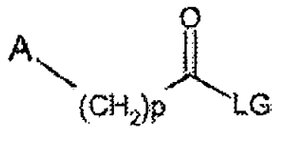
Se notará que cada uno de los compuestos ejemplificados en los Ejemplos 1 a 181 representa un aspecto independiente de la presente invención. De acuerdco con la presente invención, también se provee un proceso para la preparación de compuestos de formula (I) el cual comprende:

(a) la reacción de un compuesto de formula (II):



(II)

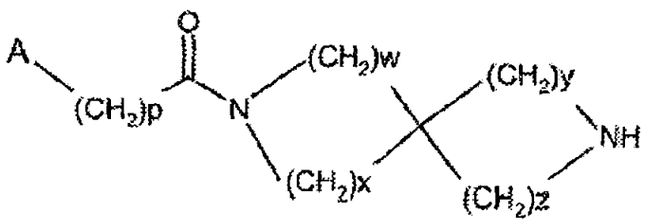
en donde w, x, *y*, z y B son como se definieron en la formula (I), con un compuesto de formula (III)



(III)

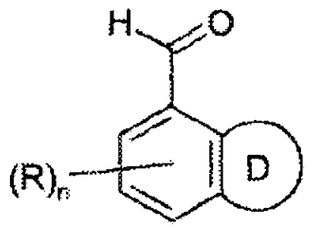
en donde p es como se definió en la formula (I) y A es como se definió en la formula (I) o un derivado protegido del mismo, y LG es un grupo saliente, o

(b) la reacción de un compuesto de formula (IV):



(IV)

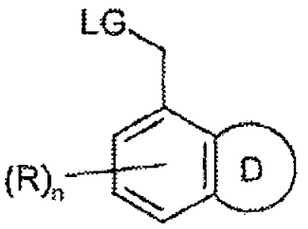
en donde p, w, x, *y*, y Z son como se definieron en la formula (I) y A es como se definió en la formula (I) o un derivado protegido del mismo, con un compuesto aldehído de formula (V):



(V)

en donde D, n y R son como se definieron en la formula (I), o

(c) la reacción de un compuesto de formula (IV) definido anteriormente con un compuesto de formula (VI)

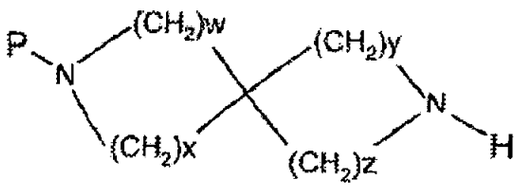


(VI)

donde D, n y R son como se definieron en la formula (I), y LG es un grupo saliente adecuado, y opcionalmentes después de (a), (b) o (c):

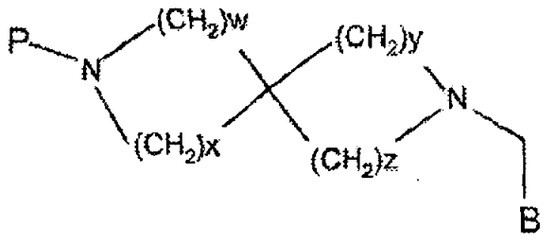
- convertir un compuesto de formula (I) en otro compuesto de formula (I),
- remover cualquier grupo protector, y/o
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto de formula (II) se puede preparar por el proceso (d) mediante la reacción de un compuesto de formula (VII):



(VII)

en donde w, x, *y* y z son como se definió en la formula (I) y P es un grupo protector adecuado, con un compuesto de formula (V), para formar un compuesto de formula (II)'

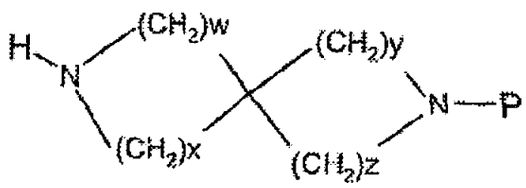


(II)'

en donde B, w, x, *y* y z son como se definió en la formula (I) y P es un grupo protector adecuado, y posteriormente remover el grupo protector P.

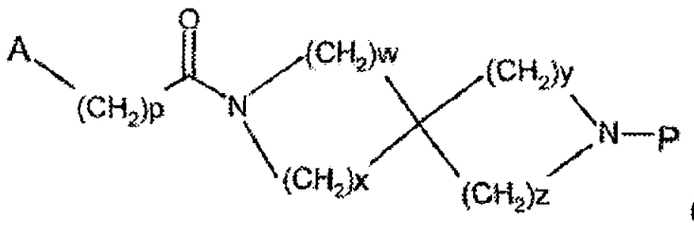
Un compuesto de formula (II) también se puede preparar por el proceso (e) mediante la reacción de un compuesto de formula (VII) con un compuesto de (VI), y remover el grupo protector P.

Un compuesto de formula (IV) se puede preparar por el proceso (f) mediante la reacción de un compuesto de formula (VIII):



(VIII)

en donde w, x, *y* y z son como se definió en la formula (I) y P es un grupo protector adecuado, con un compuesto de formula (III) como se definió anteriormente, para formar un compuesto de formula (IV)'



(IV)'

en donde A, p, w, x, *y* y z son como se definió en la formula (I) y P es un grupo protector adecuado, y posteriormente remover el grupo protector P.

El proceso (a) se puede realizar usando reacciones de acoplamiento estándar que son bien conocidas en la técnica. Un grupo saliente adecuado LG es, por ejemplo OH o cloro. La reacción de acoplamiento puede típicamente realizarse usando reactivos activadores tales como hexafluorofosfato de *N*-[(1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metilen]-*N*-metilmetanaminio (HBTU), hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metilen]-*N*-metilmetanaminio (HATU), o hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio (PYBOP). Típicamente, la reacción se realiza en la presencia de una base adecuada (p.e., trietilamina) y un solvente orgánico (p.e., diclorometano) a una temperatura adecuada (p.e., temperatura ambiente).

El proceso (b) se puede realizar usando procedimientos de aminación reductora estándar que son bien conocidos en la técnica. Típicamente, la reacción se realiza en la presencia de un agente reductor, típicamente triacetoxyborohidruro de sodio [$NaBH(OAc)_3$]. Típicamente, la reacción se realiza en la presencia de una base adecuada (p.e., trietilamina) y un solvente orgánico (p.e., diclorometano) a una temperatura adecuada (p.e., temperatura ambiente).

El proceso (c) se puede realizar en un solvente orgánico adeucado (p.e., DMF)

a una temperatura adecuada (p.e., temperatura ambiente). El uso de grupos salientes es bien conocido en la técnica para este tipo de reacción. Ejemplos de grupos salientes típicos son halo, alcoxi, trifluorometansulfoniloxi, metanosulfoniloxi, o p-toluensulfoniloxi. Típicamente, el grupo saliente es un halógeno tal como cloro o bromo.

El paso de acoplamiento del proceso (d) se puede realizar de acuerdo con las condiciones descritas para el proceso (b) anterior. El paso de acoplamiento para el proceso (e) se puede realizar de acuerdo con las condiciones descritas para el proceso (c) anterior. El paso de acoplamiento del proceso (f) se puede realizar de acuderdo con las condiciones descritas para el proceso (a) anterior. Un ejemplo de un grupo protector P típico usado en los procesos (d), (e) y (f) es ter-butiloxicarbonilo (t-boc). Sin embargo, se pueden usar otros grupor protectores adecuados como se describe de aquí en adelante.

Los compuestos de formulas (III), (V), (VI), (V), (VII) y (VIII) están disponibles comercialmente, son bien conocidos en la literatura o se pueden preparar fácilmente usando técnicas conocidas, por ejemplo como se muestra en los Ejemplos acompañantes. Las síntesis de intermediarios diazaespiro son bien conocidas en la técnica (y se describen por ejemplo, en WO 97/11940, US5451578, WO2005/084667, WO2005/044978, WO2005/080376, WO9711940, J. Comb. Chem. 2006, 8, 132-140, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 12 (2203), 1103-1107) y se pueden usar métodos análogos para sintetizar intermediarios/reactivos de partida espiro adecuados.

Los expertos en la técnica apreciará que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos de partida o compuestos intermediarios, pueden requerir ser protegidos mediante grupos protectores. Así, la preparación de los compuestos

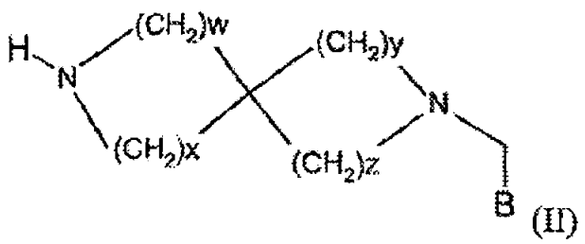
de formula (I) puede involucrar, en un paso apropiado, la removicón de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales es bien conocida en la técnica, y se describe, por ejemplo, en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2a edición, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Se notará que la referencia a compuestos intermediarios de formula (II), (II)', (III), (IV), (V), (Vt), (VII), (VIII) y (IV)' abarca formas de base libre y cualquier sal adecuada de las mismas.

Se cree que los intermediarios de formula (II) y (II)' o sales de los mismos son novedosos y comprenden un aspecto independiente de la invención.

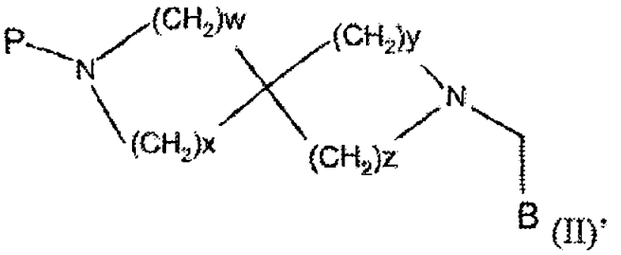
En consecuencia, la presente invención provee también un intermediario de formula (II) o sal del mismo



(II)

en donde B, w, x, *y* y z son como se definió aquí anteriormente con respecto a la formula (I).

Adicionalmente, la presente invención provee también un intermediario de formula (II)' o sal del mismo



(II)'

en donde B, w, x, *y* y z son como se definieron aquí anteriormente con respecto a la formula (I), y P es un grupo protector de amino adecuado, por ejemplo t-boc.

Para los compuestos de formulaa (II) y (II)', las realizaciones de la invención incluyen aquellas en donde cada uno de B, w, x, *y* y z son como se definieron aquí anteriormente en realizaciones de la invención relacionadas con el compuesto de formula (I).

Los compuestos de formula (I) anterior se pueden convertir a una sal farmacéuticamente acceptable o solvato del mismo, preferiblemente una sal de adición básica tal como de sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, zinc, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaína, o una sal de adición de ácido tal como un clorhidrato, brmohidrato, fosfato, acetato, bencenosulfonato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o p-toluensulfonato.

Los compuestos de formula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como formas no solvatadas, y la presente invención abarca todas estas formas solvatadas.

Se apreciará que los compuestos de formula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden existir como zwiteriones. En este respecto, la

representación de la formula (I) y los ejemplos de la presente invención cubre formas zwiteriónicas y mezclas de las mismas en todas las proporciones.

Los compuestos de formula (I) tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor de quimioquina (especialmente CCR8), y se puede usar en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de condiciones/enfermedades en animales humanos y no humanos que son exacerbadas o causadas por la producción excesiva o desregulada de las quimioquinas.

En una realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención tienen un valor IC50 de menos de 5 μM, o menos de 2 μM, o menos de 1 μM, o menos de 0.1 μM o menos de 0.05 μM medidos en el ensayo de unión CCL1 SPA descrito aquí.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en el tratamiento de:

1. tracto respiratorio: enfermedades obstructivas de las vías aéreas incluyendo: asma incluyendo bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicio, inducida por fármaco (incluyendo aspirina e inducida por NSAID) y asma induvida por polvo, intermitente y persistente y de todas las severidades, y otras causas de hiper-respuesta de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructive crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis hipersensible; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia anti-neoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones de transplante de pulmón; trastornos vasculíticos y

trombóticos de la vasculature pulmonar, e hypertension pulmonar; actividad antitusiva incluyendo el tratamiento de tos crónica asociada con condiciones inflamatorias y secretoras de las vías aéreas, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfriado común, e infección debido al virus sincitial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus;

2. hueso y articulaciones: artritidas asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, primaria y secundaria a, por ejemplo, displasia de cadera congénita; espondilitis cervical y lumbar, y dolor de espalda baja y de cuello; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo espondilitis anquilosante, artritis soriática, artritis reactiva y espondiloartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y trastornos óseos tales como tuberculosis, incluyendo enfermedad de Potts y síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristal aguda y crónica incluyendo gota urata, enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio, y apatita de calcio relacionada al tendón, inflamación bursal y sinovial; enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodema limitado; lupus sistémico eritematoso; enfermedad de tejido conectivo mezclado y enfermedad de tejido conectivo no diferenciado; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritidas inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución de articulación y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitidas, incluyendo arteritis de célula gigante, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nudosa, poliarteritis microscópica, y vasculitidas asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor de espalda bajo, fiebre Mediterránea Familiar, Síndrome

de Muckle-Wells, y Fiebre Periódica Familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias inducidas por fármaco, tendonititis, y miopatías;

3. dolor y remodelamiento de tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debido a lesión [por ejemplo lesion deportiva] o enfermedad: artitidas (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristal), otra enfermedad de articulación (tal como degeneración de dicto intervertebral o degeneración de articulación temporomandibular), enfermedad de remodelamiento óseo (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, escleroderma, trastorno de tejido conectivo mezclado, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis);

4. piel: soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad del tipo retardado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborréica, dermatitis herpetiforme, Linquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenoso, sarcoide de piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfogoide, epidermólisis ampollar, urticaria, angioedema, vasculitidas, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, Síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel diferente a melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármaco incluyendo erupciones erupciones por fármaco fijas;

5. ojos: conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes; degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo viral, fúngica, y bacteriana;

6. tracto gastrointestinal: glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastro-enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo colitis ulcerativa, proctitis, prurito anal; enfermedad celiaca, síndrome de intestino irritable, y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos remotos desde el intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eccema);

7. abdominal: hepatitis, incluyendo autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, aguda y crónica;

8. genitourinario: nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (masculina y femenina);

9. rechazo de aloinjerto: agudo y crónico seguido, por ejemplo, de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula espinal, piel o córnea o siguiendo la transfusión de sangre; o enfermedad crónica de injerto versus hospedero;

10. SNC: enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de demencia incluyendo CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes de desmielinación; aterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico) incluyendo dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia trigeminal, dolor facial atípico, dolor de articulación y hueso, dolor que surge por el cáncer y la invasión de tumor, síndromes de dolor neuropático incluyendo neuropatías diabéticas, post-herpéticas, y asociadas con el VIH;

neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes;

11. otros trastornos auto-inmunes y alérgicos incluyendo tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome hiper-IgE, síndrome antifosfolípido;

12. otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary, y síndromes paraneoplásicos;

13. cardiovascular: aterosclerosis que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y auto-inmunes incluyendo sarcoide miocardico; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis, y aortitis incluyendo infecciosa (por ejemplo sifilítica); vasculitidas; trastornos de las venas próximas y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis de vena profunda y complicaciones de venas varicosas;

14. oncología: tratamiento de cánceres comunes incluyendo de próstata, seno, pulmón, ovario, pancreático, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y malignancias que afectan la médula espinal (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y diferente de Hodgkin's; incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedad metastásica y recurrencias de tumor, y síndromes paraneoplásicos;

15. tracto gastrointestinal: enfermedad celiaca, proctitis, gastro-enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, colitis microscópica, colitis indeterminada, trastorno de intestino irritable, síndrome de

intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino, p.e., migraña, rinitis y eccema; y

16. otros trastornos: sepsis.

Así, en un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente para uso en terapia.

En el conexto de la presente descripción, el término "terapia" incluye también "profilaxis" a menos que se hagan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar concordantemente.

Se espera que la proflaxis sea particularmente relevante al tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo de, o se consideran de otra forma en riesgo aumentado de la enfermedad o condición en cuestión. Las personas en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición particular incluyen generalmente aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad o condición, o aquellas que han sido identificadas mediante pruebas genéticas o selección que son particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o condición.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un método para el tratamiento de una enfermedad respiratoria en un paciente que sufre de, o está en riesgo aumentado de dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un método para el tratamiento de una enfermedad de las vías aéreas en un paciente que sufre de, o en riesgo de dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad de las vías aéreas.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un método para el tratamiento del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o rinitis, en un aciente que sufre de, o en riesgo aumentado de dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o rinitis.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se

definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones humanas en las cuales la modulación de la actividad de CCR8 es benéfica.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente la dosis administrada variará, por supuesto con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento y el trastorno indicado.

Los compuestos de formula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos se pueden usar por sí mismos, pero generalmente serán administrados en la forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal/solvato de formula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99 %p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0.05 a 80 %p, aún más preferiblemente de 0.10 a 70 %p, e incluso más preferiblemente de 0.10 a 50 %p, de ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención provee además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió aquí anteriormente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas tópicamente (p.e., al pulmón y/o las vías aéreas o a la piel) en la forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano y formulaciones de polvo seco, o sistémicamente, p.e., por administración oral en la forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones, o mediante administración subcutánea o mediante administración rectal en la forma de supositorios o transdérmicamente.

Las formulaciones de polvo seco y los aerosoles de HFA presurizados de los compuestos de la invención pueden ser administrados por inhalación oral o nasal. Para inhalación, el compuesto está deseablemente finamente dividido. El compuesto dividido finamente tiene preferiblemente un diámetro medio de masa de menos de 10 μm, y puede ser suspendido en una mezcla de propelente con la ayuda de un dispersante, tal como un ácido graso C_8-C_{20} o sal del mismo, (por ejemplo, ácido oléico), una sal biliar, un fosfolípido, un alquil sacárido, un surfactante perfluorinado o polietoxilado, u otro dispersante farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención también pueden ser administrados por medio de un inhalador de polvo seco. El inhalador puede ser un inhalador de dosis única o multiple, y puede ser un inhalador de polvo seco accionado por la respiración.

Una posibilidad es mezclar el compuesto finamente dividido de la invención con una sustancia vehículo, por ejemplo, un mono-, di- o polisacárido, un azúcar alcohol, u otro poliol. Vehículos adecuados son azúcares, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melezitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol; y almidón. Alternativamente, el compuesto finamente dividido puede estar

recubierto por otra sustancia. La mezcla en polvo también puede ser dispensada en cápsulas de gelatina duras, cada una contiene la dosis deseada del compuesto activo.

Otra posibilidad es procesar el polvo finamente dividido en esferas que se rompen durante el procedimiento de inhalación. Este polvo esferonizado puede ser llenado en el depósito del fármaco de un inhalador de dosis múltiple, por ejemplo, el conocido como el Turbuhaler® en el cual una unidad de dosificación mide la dosis deseada que es entonces inhalada por el paciente. Con este sistema el ingrediente activo, con o sin una sustancia vehículo, es liberado al paciente.

Para administración oral, el compuesto de la invención puede ser mezclado con un adyuvante o un vehículo, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol; un almidón, por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz o amilopectina; un derivado de celulosa; un aglutinante, por ejemplo, gelatina o polivinilpirrolidona; y/o un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilen glicol, una cera, parafina, y similares, y luego comprimido en tabletas. Si se requieren tabletas recubiertas, los núcleos, preparados como se describió anteriormente, pueden ser recubiertos con una solución de azúcar concentrada que puede contener, por ejemplo, goma arábiga, gelatina, talco y dióxido de titanio. Alternativamente, la tableta puede ser recubierta con un polímero adecuado disuelto en un solvente orgánico fácilmente volátil.

Para la preparación de las cápsulas de gelatina blanda, el compuesto de la invención puede ser mezclado con, por ejemplo, un aceite vegetal o polietilen glicol. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos del compuesto que usan cualquiera de los excipientes mencionados anteriormente para tabletas. También las formulaciones líquidas o semisólidas del compuesto de la invención pueden ser llenadas en cápsulas de gelatina duras.

Las preparaciones líquidas para aplicación oral pueden estar en la forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo, soluciones que contienen el compuesto de la invención, siendo el resto azúcar y una mezcla de etanol, agua, glicerol y propilen glicol. Opcionalmente, tales preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes, sacarina y/o carboximetilcelulosa como un agente espesante u otros excipientes conocidos por los expertos en la técnica.

Por lo tanto, la invención se relaciona además con terapias de combinación en donde un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de la invención, es administrado concurrentemente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las condiciones listadas.

En particular, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como (pero sin restingirse a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructuva crónica (EPOC), soriasis, y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención se pueden combinar con los agentes listados a continuación.

Agentes anti-inflamatorios no-esteroidales (de aquí en adelante NSAIDs) incluyendo inhibidores de ciclo-oxigenasa COX-1 / COX-2 no selectivos ya sea aplicados tópicamente o sistémicamente (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores de COX-2 selectivos (tales como

meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donores de ácido nítrico que inhiben ciclo-oxigenasa (CINODs); glucocorticosteroides (ya sea administrados mediante rutas tópicas, orales, intramusculares, intravenosas, o intra-articulares); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro parenteral u oral; analgésicos; diacereina; terapias intra-articulares tales como derivados de ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función de citoquina, (incluyendo agentes que actúan en las rutas de señalización de citoquina tales como moduladores del sistema SOCS) incluyendo alfa-, beta-, y gamma-interferonas; factor de crecimiento del tipo insulina, tipo I (IGF-1); interleucinas (IL) incluyendo IL1 a 17, y antagonistas o inhibidores de interleucina tales como anakinra; inhibidores del factor alfa de necrosis de tumor (TNF-α) tales como anticuerpos anti-TNF monoclonales (por ejemplo infliximab; adalimumab, y CDP-870) y antagonistas del receptor de TNF incluyendo moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina.
Adicionalmente la invención se relaciona con una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un anticuerpo monoclonal que marca Linfocitos B (tal como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax Il-15.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un modulador de la función del receptor de quimioquina tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6,

CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX_3CR1 para la familia C-X_3-C.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un inhibidor de metaloproteasa de matriz (MMPs), p.e., las estromelisinas, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12, incluyendo agentes tales como doxiciclina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituida)-tiofen-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-ter-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto 2-cianonaftaleno piridinil-sustitudo tal como L-739,010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista receptor para leucotrienos (LT) B4, LTC4, LTD4, y LTE4. seleccionado del grupo que consiste de las fenotiazin-3-i1s tal como L-651,392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos

101

tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantanina incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor de la isoenzima PDE selectivo incluyendo un inhibidor de PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicado oralmente, tópicamente o parenteralmente.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de bomba de protón (tal como omeprazol) o un antagonista del receptor de histamina tipo 2 gastroprotector.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de histamina tipo 4.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoreceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, seudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina,

clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina o clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anticolinérgico incluyendo antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agonista del beta-adrenoceptor (incluyendo subtipos 1-4 del receptor beta) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, o pirbuterol, o un enantiómero quiral de los mismos.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sódico.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, triamcinolona acetonida, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente que modula un receptor de hormona nuclear tal como PPARs.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente anti-inflamatorio aplicado sistémica o tópicamente, tal como talidomida o un derivado del mismo, un retinoide, ditranol o calcipotriol.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tales como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticosteroides tales como budesonida.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antiviral incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor de transcriptasa reversa nucleósida tal como didanosina, lamivudina, stavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de transcriptaza reversa no nucleósido tal como nevirapina o efavirenz.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente cardiovascular tal como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador del beta-adrenoceptor, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor 2 de angiotensina; un agente de disminución de lípido tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de célula sanguínea tal como pentoxifilina; trombolítico, o un anticoagulante tal como in inhibidor de agregación de plaqueta.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente del SNC tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco anti-Parkinsoniano (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de comP tal como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de la recaptación de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina o un inhibidor de la óxido nítrico sintasa neuronal), o un fármaco anti-Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico que actúa centralmente o periféricamente (por ejemplo un opioide o derivado del mismo), carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes anti-depresivos, paracetamol, o un agente anti-inflamatorio no esteroidal.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

junto con un agente anestésico local aplicado parenteralmente o tópicamente (incluyendo inhalado) tal como lignocaína o un derivado de la misma.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede usar en combinación con un agente anti-osteoporosis que incluye un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor activador de plaqueta (PAF); (iii) inhibidor de la enzima convertidora de interleucina (ICE); (iv) inhibidor de IMPDH; (v) inhibidores de molécula de adhesión incluyendo antagonista de VLA-4; (vi) una catepsina; (vii) inhibidor de quinasa tal como un inhibidor de tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o mesilato de Imatinib), una serina/treonina quinasa (tal como un inhibidor de una MAP quinasa tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de ciclina); (viii) inhibidor de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonista del receptor quinin-B_1 - o B_2; (x) atente anti-gota, por ejemplo colcicina; (xi) inhibidor de xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfinpirazona o benzbromarona; (xiii) secretagógo de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento de transformación (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblasto, por ejemplo factor de crecimiento de factor de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de colonia de macrógago granulocito (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonista del receptor de taquiquinina NK_1 o NK.sub3. tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora de TNF-alfa

(TACE); (xxii) inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga del receptor quimioatractor expresada en células TH2, (tal como un antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulador de la función de receptores tipo Toll (TLR), (xxvi) agente modulador de la actividad de receptores purinérgicos tal como P2X7; (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFkB, API, o STATS.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede usar en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo agentes adecuados incluyen:

(i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de los mismos, como se usa en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucil, busulfan o una nitrosoúrea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumor (por ejemplo un antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide como taxol o taxotero); o un inhibidor de topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilolotoxina como etoposida, teniposida, amsacrina, topotecan o una camptotecina);

(ii) un agente citoestático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador descendente del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de

LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo goserelin, leuprorelin o buserelin), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo un anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5α-reductasa como finasterida;

(iii) un agente que inhibe la invasión de célula de cáncer (por ejemplo un inhibidor de metaloproteinasa como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador de uroquinasa plasminógena);

(iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la familia EGFR de tirosina quinasa tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaqueta o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento hepatocito;

(v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo bevacizumab del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular, un compuesto revelado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) o un compuesto que trabaja mediante otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función integrina αvβ3 o una angioestatina);

(vi) un agente de daño vascular tal como Combretastatina A4 o un compuesto

revelado en WO99/02166, WO00/40529, WO00/41669, WO01/92224, WO02/04434 o WO02/08213;

(vii) un agente usado en terapia en contra sentido, por ejemplo uno dirigido a los objetivos listados anteriormente, tal como ISIS 2503, un contrasentido anti-ras;

(viii) un agente usado en criterio de terapia del gen, incluyendo por ejemplo, criterios para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, criterios GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida al gen) tales como aquellas que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, y criterios para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia del gen de resistencia multi-fármaco; o

(ix) un agente usado en un criterio de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo criterios ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células de tumor del paciente, tales como transfección con citoquinas como interleucina 2, interleucina 4 o factor de estimulación de colonia granulocito-macrófago, criterios para disminuir la anergia de célula T, criterios que usan células inmunes trasnfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, criterios que usan líneas celulares de tumor transfectadas con citocina y criterios que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

La invención será ahora explicada adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

Se usan las siguientes abreviaturas en los ejemplos.

HATU – Hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metilen]-N-metilmetanaminio;

HBTU – Hexafluorofosfato de *N*-[(1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)(dimetilamino)metilen]-*N*-metilmetanaminio;

HOBT - 1-hidroxibenzotriazol;

PYBOP - hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinfosfonio;

AIBN - 2,2'-(*E*)-diazen-1,2-diilbis(2-metilpropanonitrilo);

NMP - 1-metil-2-pirrolidinona;

Boc - ter-butoxicarbonilo;

DBU - 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno;

THF - tetrahidrofurano;

DIBAL-H - hidruro de diisobutilaluminio;

TBME - *ter*-butil metil éter;

EtOAc - acetato de etilo;

RP-18 - C18 fase reversa;

SCX - intercambio de catión fuerte.

Método A de HPLC

El método A de HPLC se realizó con una máquina Agilent serie 1100 en columna Kromasil© C18 5 μm 3.0x100 mm. La fase acuosa era agua/TFA (99.8/0.1) y la fase orgánica era acetonitrilo/TFA (99.92/0.08). El flujo era 1 ml/min y el gradiente se ajusto de 10 a 100% de fase orgánica en 20 min. La detección se realizó a 220, 254 y 280 nm.

Método B de HPLC

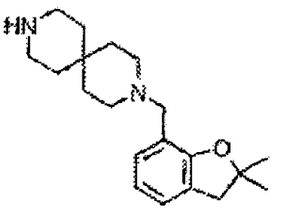
El método B de HPLC se realizó con una máquina Agilent serie 1100 sobre columna XTerra® RP_8 5 μm 3.0x100mm. La fase acuosa era de NH3 15 mM en agua y la fase orgánica era acetonitrilo. El flujo fue 1 ml/min y el gradiente se ajustó de 10 a 100% de fase orgánica en 20 min. La detección se realizó a 220, 254 y 280 nm.

Método C de HPLC

El método C de HPLC se realizó con una máquina Agilent serie 1100 sobre columna BDS C-18 5 μm 4.6 x 250mm. La fase acuosa era NH4OAc 20 mM en agua y la fase orgánica fue acetonitrilo. El flujo era 0.7 ml/min y el gradiente se ajustó de 50 a 100% de fase orgánica en 10 min. La detección se relalizó a 220, 254 y 280 nm.

Intermediario A

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



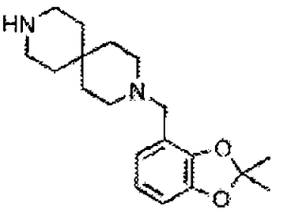
Una mezcla de sal de ácido clorhídrico de ter-butil 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato (5.00 g, 17.2 mmol), 2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbaldehído (3.26 g, 18.5 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (5.97 g, 28.2 mmol) y acetonitrilo se agitó a temperatura ambiente por 3 h. La mezcla de reacción se aplicó a sílice y se eluyó primero con 20% de EtOAc en heptano, y luego con EtOAc/MeOH/trietilamina (90/5/5). La fracción que contiene el producto crudo fue evaporada y a este Intermediario ter-butil 9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato se le agregó ácido clorhídrico metanólico 1M (50ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h, luego se evaporó. El residuo fue purificado mediante resina de intercambio iónico ácida para dar el producto como un sólido blanco opaco (4.71 g, 71%).

RMN ^{1}H (399.989 MHz, D2O) δ 7.12 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 3.63-3.56 (m, 2H), 3.08-2.99 (m, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.66-2.50 (m, 4H), 1.68-1.42 (m, 8H), 1.39-1.30 (m, 6H)

APCI-MS m/z: 315.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.23 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.07 min

Intermediario B

3-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



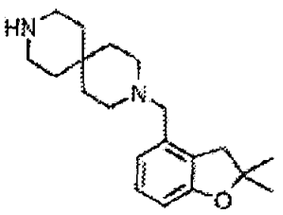
El compuesto se preparó mediante el procedimiento del Intermediario A usando la sal de ácido clorhídrico de *ter*-butil 3,9- diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato y 2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído como materiales de partida para dar el producto como un sólid oleoso amarillo (0.9 g, 51%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 6.78-6.64 (m, 3H), 3.40-3.23 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 4H), 2.35-2.26 (m, 4H), 1.61 (s, 6H), 1.40 (t, 4H), 1.28 (t, 4H)

APCI-MS m/z: 317.2 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.58 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 2.00 min

Intermediário C

***Clorhirato* de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano**

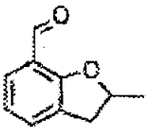


Una mezcla de *ter*-butil 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato (0.56 g, 2.0 mmol), el Intermediario W (0.35 g, 2.0 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (0.84 g, 4.0 mmol) en acetonitrilo se agitó a 40 °C por 3 h. Se agregó hidrógeno carbonato de sodio acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue evaporada, el residuo se disolvió en methanol, se agregó ácido clorhídrico 4M en dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó por 1 h. La mezcla de reacción fue evaporada para dar el producto como un sólido blanco opaco (0.4 g, 52%).

APCI-MS m/z: 315.3 [MH+]

Intermediario D

2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbaldehído

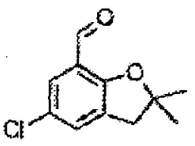


El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito en el Intermediario T, usando 3-bromoprop-1-eno y salicilaldehído para producir el producto (3 g, 75%).

RMN ^{1}H (299.944 MHz, CDCl3) δ 10.22 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 6.91 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 5.17-5.05 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 1.59-1.53 (m, 3H)

Intermediario F

5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbaldehído

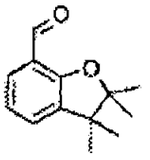


El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito en el Intermediario T usando 3-cloro-2-metilprop-1-eno y 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (0.8 g, 37%).

RMN ^{1}H (399.99 MHZ, CDCl3) δ 10.16 (s, 1H), 7.57-7.56 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 1.55 (s, 6H)

Intermediario G

2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbaldehído

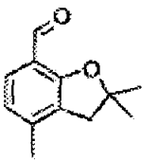


El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito en el Intermediario T usando salicilaldehído y 1-bromo-2,3-dimetilbut-2-eno (3 g, 34%)

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CDCl3) δ 10.25 (s, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.P3 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.23 (s, 6H)

Intermediario H

2,2,4-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbaldehído

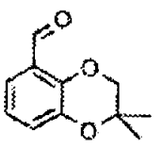


El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito en el Intermediario T usando 3-cloro-2-metilprop-1-eno y 2-hidroxi-4-metilbenzaldehído (1.1 g, 47%)

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CDC33) δ 10.16 (s, 1H), 7.52 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.55 (s, 6H)

Intermediario J

2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbaldehído

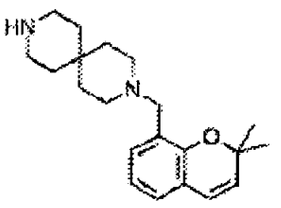


Una mezcla de 2,3-dihidroxibenzaldehído (4.0 g, 29 mmol), 3-cloro-2-metilprop-1-eno (2.8 ml, 29 mmol), carbonato de potasio (4.4 g, 32 mmol) y NMP (15 ml) se calentaron a 40 °C por 10 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y luego con carbonato de potasio acuoso. La capa orgánica fue evaporada y el residuo fue purificado sobre sílice. El intermediario resultante 3-hidroxi-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzaldehído (1.8 g, 9.4 mmol) se disolvió en ácido fórmico y la mezcla se calentó a reflujo por 2 h y luego se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con hidrógeno carbonato de sodio y se purificó sobre sílice para obtener el producto en rendimiento del 3%.

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CDCl3) δ 10.41 (d, J= 0.5 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.92 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 1.39 (s, 6H)

Intermediario K

Diclorhidrato de 3-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano

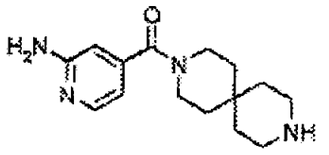


El compuesto del título fue sintetizado mediante el procedimiento del Intermediario A usando *ter*-butil 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato y el Intermediario O como materiales de partida para producir el producto como un sólido amarillo pegajoso (400 mg, 57%).

APCI-MS m/z: 327.3 [MH+]

Intermediario L

4-(3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-ilcarbonil)piridin-2-amina

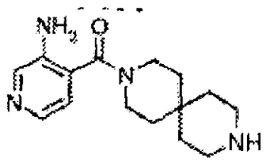


El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Intermediario S usando ácido 2-aminoisonicotínico *ter*-butil 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (1.7 g, 29%).

APCI-MS m/z: 275.1 [MH+]

Intermediario M

4-(3,9-diazaespiro[5.5] undec-3-ilcarbonil)piridin-3-amina



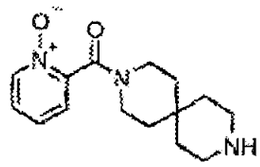
El compuesto se preparó mediante el procedimiento de acoplamiento de amida del Ejemplo 8 y el procedimiento de clivado de Boc del Intermediario A, usando la sal de ácido clorhídrico de *ter*-butil 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato y ácido 3-aminoisonicotínico como materiales de partida para dar el producto como un sólido oleoso amarillo (3.00 g, 66%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 8.06 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.28 (d, 1H), 3.71-3.49 (m, 2H), 3.25-3.09 (m, 2H), 2.63 (s, 4H), 1.57-1.24 (m, 8H)

APCI-MS m/z: 275.2 [MH+]

Intermediario N

3-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



El compuesto se preparó mediante el procedimiento de acoplamiento de amida del Ejemplo 8 y el procedimiento de clivaje de Boc del Intermediario A usando la sal de ácido clorhídrico de *ter*-butil 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato y ácido piridin-2-carboxílico 1-óxido como materiales de partida para dar el producto como un sólido oleoso amarillo (1.99 g, 70%).

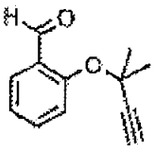
RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 8.26 (d, 1H), 7.52-7.36 (m, 3H), 3.71-3.42 (m, 2H), 3.16-2.94 (m, 2H), 2.88-2.70 (m, 4H), 1.59-1.41 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 2H)

APCI-MS m/z: 276.2 [MH+]

Intermediario O

2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-carbaldehído

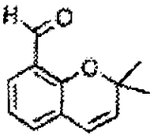
a) 2-[(1,1-dimetilprop-2-in-1-il)oxi]benzaldehído



Se disolvió salicilaldehído (0.86ml, 8.19mmol) en CH_3CN seco (20 ml). Se agregaron CuCl (4 mg, 0.04 mmol) y DBU (1.34 ml, 9.01 mmol). La mezcla fue enfriada hasta 0 °C bajo argón. Se adicionó 3-cloro-3-metilbut-1-ina (0.92 ml, 8.19 mmol) y la mezcla se agitó de 0 °C hasta temperatura ambiente por 4 h. La mezcla fue evaporada y el residuo se disolvió en tolueno, se lavó con ácido clorhídrico 1M, NaOH 1M, solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto crudo fue purificado usando cromatografía de columna sobre sílice eluyendo con heptano:EtOAc 10:1 para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (1.17 g, 76%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CDCl3) δ 10.45 (s, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.14 (ddd, J= 13.7, 2.3, 0.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 1.74 (s, 9H)

b) 2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-carbaldehído



Se disolvió 2-[(1,1-dimetilprop-2-in-1-il)oxi]benzaldehído (1.10g, 5.84 mmol) en dietilanilina (10 ml) y la mezcla se calentó a 190 °C por 1 h. Después de enfriamiento la mezcla se diluyó con heptano, se lavó con ácido clorhídrico 1M y agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto crudo fue

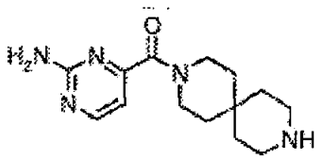
AMB

purificado usando cromatografía de columna sobre sílice eluyendo con heptano:EtOAc 16:1 para producir el compuesto del título como un aceite naranja (0.54 g, 49%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CDCl3) δ 10.48 (s, 1H), 7.65 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 6.89 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J= 9.8 Hz, 1H), 5.71 (d, J= 9.8 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H)

Intermediario P

4-(3,9-diazaespiro[5.5]undec-3–ilcarbonil)pirimidin-2-amina



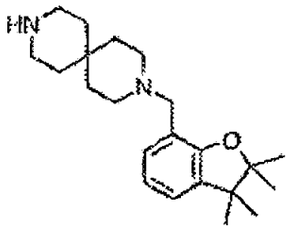
El compuesto se preparó mediante el procedimiento de acoplamiento de amida del Ejemplo 119 y el procedimiento de clivado de Boc del Intermediario A usando la sal de ácido clorhídrico de *ter*-butil 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato y ácido 2-aminopirimidin-4-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido oleoso amarillo (3.00 g, 45%).

RMN ^{1}H (299.946 MHz, DMSO-D6) δ 8.31 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.55 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 3.54 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 3.33-3.19 (m, 4H), 2.67-2.59 (m, 4H), 1.48-1.28 (m, 6H)

APCI-MS m/z: 276.2 [MH+]

Intermediario O

Di hidrógeno cloruro de 3-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano

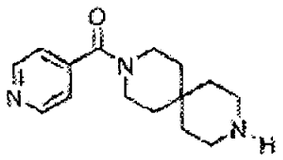


El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Intermediario C usando *ter*-butil 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato y el intermediario G como materiales de partida para dar el producto como una goma (800 mg, 100%).

APCI-MS m/z: 343.1 [MH+]

Intermediario S

3-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano

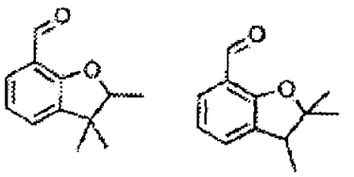


Una mezcla de ácido isonicotínico (2.1 g, 17 mmol), HBTU (7.2 g, 19 mmol), trietilamina (1.9 g, 19 mmol) y diclorometano (90 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso, la capa orgánica fue evaporada y el residuo fue purificado sobre sílice para obtener el intermediario *ter*-butil 9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato. Este Intermediario se disolvió en metanol y se agregó a una solución de ácido clorhídrico metanólico 2M (100 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h y se evaporó. El residuo fue purificado por resina de intercambio iónico ácido paara dar el producto como un sólido blanco (2.8 g, 62%).

APCI-MS m/z: 260.4 [MH+]

Intermediario T

2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbaldehído y 2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbaldehído (mezcla 1:1)



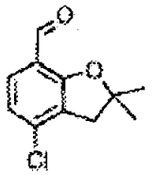
Mezcla 1:1

Una mezcla de salicilaldehído (5 g, 41 mmol), 1-bromo-3-metilbut-2-eno (6.1 g, 41 mmol), carbonato de potasio (5.7 g, 41 mmol), y NMP (25 ml) se agitó a 40 °C durante la noche, luego sse diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica fue evaporada y el residuo fue purificado sobre sílice (0% a 100% de EtOAc en heptano). El intermediario (2-[(3-metilbut-2-en-1-il)oxi]benzaldehído) se disolvió en NMP (25ml) y se calentó a reflujo por 8 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica fue evaporada y el residuo fue purificado sobre sílice (0% a 100% de EtOAc en heptano). El resultante (3-(1,1-dimetilprop-2-en-1-il)-2-hidroxibenzaldehído) se disolvió en ácido fórmico (40 ml) y se calentó a reflujo por 8 h. El ácido fórmico fue evaporado y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso. La capa orgánica fue evaporada y el residuo fue purificado sobre sílice para obtener el compuesto del título como una mezcla isomérica 1:1 (1 g, 13%).

RMN ^{1}H (499.879 MHz, CDCl3) δ 10.24 (d, J= 3.7 Hz, 2H), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.31- 7.29 (m, 2H), 6.96 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 3.20- 3.15 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.45 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 1.36 (s, 6H), 1.26 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H)

Intermediario U

4-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbaldehído

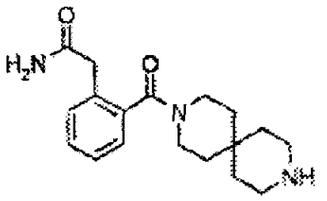


Una mezcla de metil 4-cloro-2-hidroxibenzoato (5 g, 27 mmol), cloruro de metalilo 2.4g, 27 mmol), carbonato de potasio (4 g, 29 mmol) y NMP (25 ml) se agitaron a 40 C durante la noche, luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica fue evaporada y el residuo fue purificado sobre sílice (0% a 100% de EtOAc en heptano). El resultante (metil 4-cloro-2-[(2-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzoato (3.5 g, 15 mmol)) se disolvió en NMP (25ml), se calentó hasta reflujo por 8 h, luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica fue evaporada y el residuo se purificó sobre sílice (0% a 100% de EtOAc en heptano). El metil 4-cloro-2-hidroxi-3-(2-metilprop-2-en-1-il)benzoato resultante (3 g, 12 mmol)) se disolvió en ácido fórmico (25 ml) y se calentó a reflujo por 8 h. El ácido fórmico fue evaporado y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso. La capa orgánica fue evaporada y el residuo purificado sobre sílice (0% a 100% de EtOAc en heptano). El metil 4-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carboxilato resultante (0.2 g, 0.8 mmol)) se disolvió en THF (4 ml) y se agregó DIBAL-H 1M en THF (2.2 ml, 2 mmol). La mezcla fue calentada a 40 °C por 4h, se extinguió con ácido clorhídrico 2M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue evaporada, el residuo se disolvió en dietil éter (10 ml) y se agregó dióxido de manganeso (360 mg, 4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se filtró. La capa orgánica fue evaporada y el residuo fue purificado para obtener el compuesto del título (77 mg, 13%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CDCl3) δ 10.16 (s, 1H), 7.56 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 3.07 (s, 2H), 1.58 (s, 6H)

Intermediario V

2-[2-(3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-ilcarbonil)fenil]acetamida

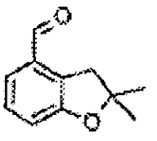


El compuesto se preparó mediante el procedimiento de acoplamiento de amida del Intermediario S, usando ácido 2-(2-metoxi-2-oxoetil)benzóico y *ter*-butil 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato como materiales de partida. El Intermediario *ter*-butil 9-[2-(2-metoxi-2-oxoetil)benzoil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato se disolvió en amoníaco 7M en metanol, luego se agitó por 4 días y se evaporó. Usando el mismo procedimiento de clivado de Boc y la purificación para el Intermediario S produjo el producto como un sólido blanco (0.4 g, 37%).

APCI-MS m/z: 316.2 [MH+]

Intermediario W

2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-carbaldehído



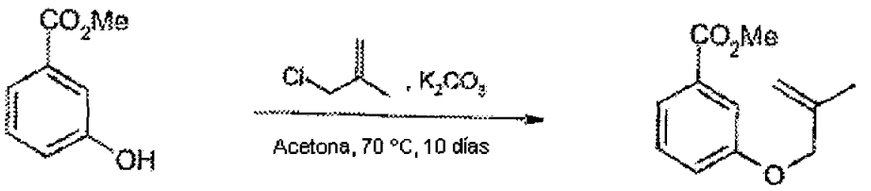
Método 1

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento descrito en el Intermediario T usando 3-hidroxibenzaldehído y 3-cloro-2-metilprop-1-eno para producir el producto (50 mg, 7%).

RMN ^{1}H (499.879 MHz, CDCl3) δ 10.05 (s, 1H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 1.51 (s, 6H)

Método 2

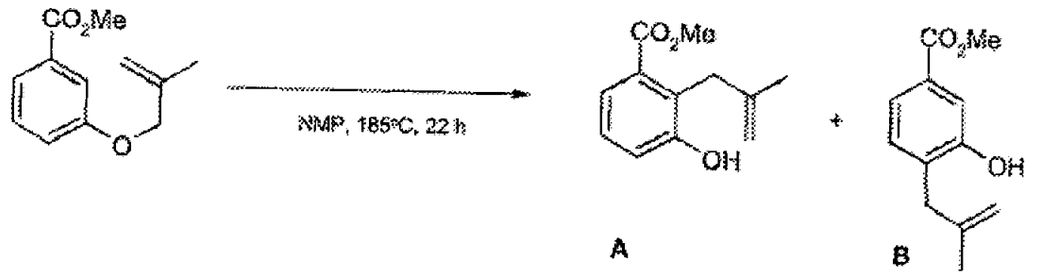
a) metil éster del ácido 3-(2-metilaliloxi)benzóico



A una solución de metil éster del ácido 3-hidroxibenzóico (0.668 moles) en acetona (670 ml) se le agregó K_2CO_3 (0.835 moles, 1.2 eq) seguido por 3-cloro-2-metilpropeno (75.59g, 32.5 ml, 1.2 eq). La mezcla se calentó a 70 °C por 10 días, se enfrió hasta temp ambiente y se dividió entre EtOAc (500 ml) y agua (1000 ml). La capa acuosa se lavó EtOAc (2x 250 ml) y los orgáncios combinados fueron lavados con agua (2x 500 ml) y salmuera (100 ml); secados ($MgSO_4$), filtrados y concentrados *al vacío* para dejar 136.4g (99%) de un aceite amarillo muy pálido.

RMN ^{1}H (300MHz, CDCl3) δ 7.63 (dd, 8.1 y 2.7 Hz, 1H), 7.58 (d, 2.7 Hz, 1H), 7.34 (t, 8.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, 8.1 y 2.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.91 (s, 3H) y 1.84 (s, 3H).

b) metil éster del ácido 3-hidroxi-2-(2-metilalil)benzóico y metil éster del ácido 3-hidroxi-4-(2-metilalil)benzóico

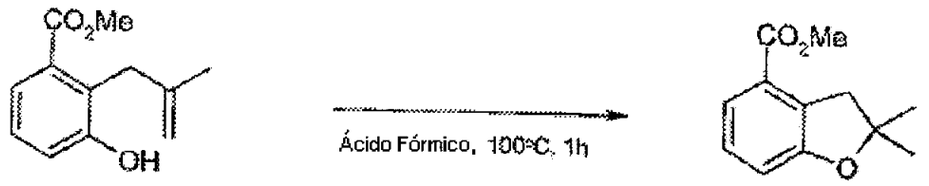


Una solución de metil éster del ácido 3-(2-metilallloxi)benzóico (103.12g, 0.5 moles) en NMP (103 ml) bajo nitrógeno se calentó a 185 °C por 22 horas. La mezcla fue enfriada hasta temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (500 ml) y agua (1000 ml). La capa orgánica fue lavada con agua (2x 500 ml) y salmuera (100 ml); secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada *al vacío* para dejar 106.2g de un aceite carmelito crudo. La cromatografía flash (2x 53g, Biotage 75L, DCM puro) produjo 67g de un aceite amarillo crudo (principalmente regioisómero 2, A, Rf= 0.48) y 23.5g (23%) de un sólido rosado (regioisómero 4, B, Rf = 0.23). El aceite amarillo crudo fue cromatografiado de nuevo (2x 33.5g, Biotage 75L, DCM puro) para dar 42.0g (41%) de un aceite amarillo pálido. También se puede usar TBME (t-butil metil éter) en lugar de EtOAc como solvente de extracción.

Regioisómero 2, A, RMN ^1H (400MHz, CDCl3) δ 7.44 (dd, 7.6 y 0.8 Hz, 1H), 7.19 (t, 7.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, 7.6 y 0.8 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 2H) y 1.80 (s, 3H).

APCI-MS m/z = 205 [M(-H)]+.

c) metil éster del ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-carboxílico

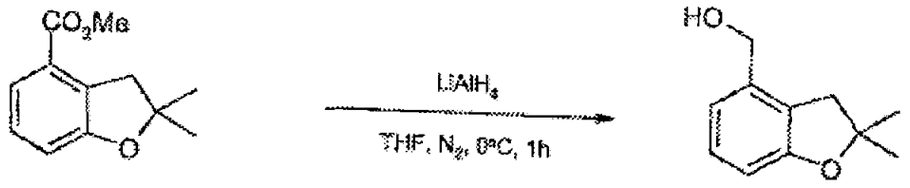


Una solución de metil éster del ácido 3-hidroxi-2-(2-metilalil)benzóico (42.0 g, 0.2 moles) en 99% de ácido fórmico (120 ml) se calentó a reflujo por 1 hora. La mezcla fue enfriada hasta temp ambiente y se dividió entre EtOAc (250 ml) y agua (1000 ml). La capa acuosa fue lavada con EtOAc (2x 100 ml) y los orgánicos combinados fueron lavados con agua (2x 200 ml) y salmuera (100 ml); secados ($MgSO_4$), filtrados y concentrados *al vacío* para dejar 40.4g (96%) de un aceite amarillo/sólido blanco. Un gramo de esta mezcla se colocó en un tapón de sílice (6.5cm día x 4.5cm) y se eluyó con DCM puro (250 ml) para dar 850mg de un aceite *amarillo*. El tapón de sílice fue lavado con Et_2O (125ml) para dar 110 mg de un sólido rosado. También se puede usar TBME en lugar de EtOAc como solvente de extracción.

RMN ^1H (300MHz, CDCl3) δ 7.49 (d, 7.8 Hz, 1H), 7.17 (t, 7.8 Hz, 1H), 6.90 (d, 7.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.35 (s, 2H) y 1.49 (s, 6H).

APCI-MS m/z = 207 [M(+H)]+.

d) (2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metanol

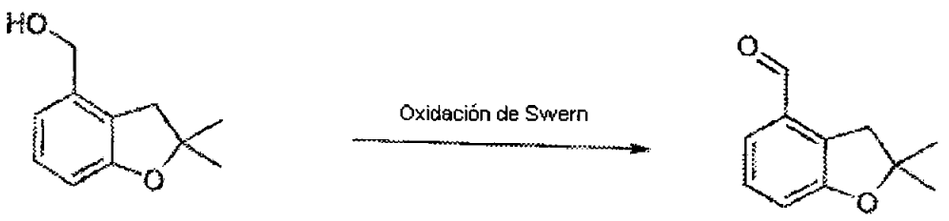


A una solución de metil éster del ácido 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-carboxílico [39.4g, 0.19 moles) en THF seco (300 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se

le agregó hidruro de aluminio litio (solución 1M en THF, 287 ml, 0.287 moles, 1.5eq) por gotas durante 30 mins. La mezcla se dejó tibiar hasta temperatura ambiente y se agitó (usando un agitador mecánico elevado) por 18 horas adicionales. La mezcla fue enfriada hasta 0 °C y se agregó agua (se usaron 11 ml, equivalente a 10.87g de $LiAlH_4$) por gotas, seguida por solución de NaOH al 15% (11 ml) y seguida por agua (33 ml). El precipitado resultante fue removido mediante filtración a través de un tapón de Celite (fondo)/Na_2SO_4 (superior). El tapón fue lavado con EtOAc (500 ml) y el filtrado fue concentrado *al vacío* para dejar 32.6g (93%) de un sólido rojo/rosado crudo.

RMN ^1H (400MHz, CDCl3) δ 7.12 (t, 7.6 Hz, 1H), 6.84 (d, 7.6 Hz, 1H), 6.69 (d, 7.6 Hz, 1H), 4.61 (d, 4.5 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H) y 1.48 (s, 6H).

e) (2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-carboxaldehído



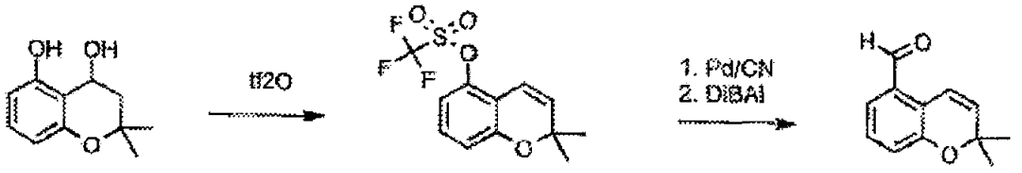
A una solución de cloruro de oxalilo (27.87g, 19.2 ml, 0.22 moles, 1.2 eq) en DCM seco (250 ml) a -78 °C bajo nitrógeno se le agregó por gotas una solución de dimetil sulfóxido (32.88 g, 29.9 ml, 0.42 moles, 2.3 eq) en DCM seco (35 ml). Después de 30 mins, también se agregó una solución de (2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)metanol (32.6 g, 0.183 moles) en DCM seco (75 ml) por gotas. Después de 1 hora a -78 °C, se adicionó trietilamina (92.6g, 127.5 ml, 0.915 moles, 5 eq) por gotas y la mezcla de reacción se dejó tibiar hasta tem p ambiente durante la noche. La suspensión amarilla se lavó con solución de NH_4Cl saturado (250 ml) y salmuera (250 ml). La capa orgánica fue secada

(Na_2SO_4), filtrada y concentrada al vacío para dejar 30.5g (95%) de un aceite naranja.

RMN ^1H (400MHz, CDCl3) δ 10.04 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 1H), 3.35 (s, H) y 1.50 (s, 6H).

Intermediario X

2,2-dimetil-2*H*-cromen-5-carbaldehído



2-dimetilcroman-4,5-diol

ref: Can.J.Chem 63, 2589 (1985)

(a) 2,2-dimetil-2*H*-cromen-5-il trifluorometanosulfonato

Una mezcla de 2-dimetilcroman-4,5-diol (1.04 g, 5.38 mmol), trietilamina (2.2 ml, 16 mmol), carbonato de potasio (2.2 g, 16 mmol) y diclorometano (30 ml) se agitó bajo argón a 0 °C y se agregó anhídrido triflico (2.0 ml, 11.8 mmol). Después de 30 min la mezcla se pasó a través de sílice, se evaporó y purificó sobre una columna de sílice (0% a 30% de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del subtítulo (593 mg, 36%).

(b) 2,2-dimetil-2*H*-cromen-5-carbonitrilo

Una mezcla de 2,2-dimetil-2*H*-cromen-5-il trifluorometanosulfonato (520 mg, 1.70 mmol), dicianuro de zinc (150 mg, 1.23 mmol), complejo dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) diclorometano (51 mg, 0.06 mmol) y NMP (3 ml) se calentó en reactor de microondas a 150 °C por 20 min. La

mezcla de reacción se dividió entre agua (50 ml) y heptano/TBME (1/1, 50 ml), y la capa orgánica evaporada fue purificada mediante cromatografía con sílice (0% a 30% de EtOAc en heptano para dar el compuesto del subtítulo (148 mg, 47%).

(c) 2,2-dimetil-2*H*-cromen-5-carbaldehído

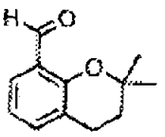
Una mezcla de 2,2-dimetil-2*H*-cromen-5-carbonitrilo (140 mg, 0.76 mmol), DiBAL (solución 1M en THF, 2 ml, 2 mmol) y THF (3 ml) se agitó bajo argón a 40 °C. Después, por 6 h, se agregó ácido clorhídrico 1M (10 ml) y heptano/TBME (1/1, 20 ml) y las capas orgánicas se filtraron a través de sílice para dar el compuesto del título (43 mg, 30%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CDCl3) δ 10.14 (s, 1H), 7.41 (d, J= 10.2 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 1H), 5.83 (dd, J= 10.1, 3.1 Hz, 1H), 1.48-1.39 (m, 6H)

EI-MS m/z: 188.0 [M+]

Intermediario Y

2,2-dimetilcroman-8-carbaldehído



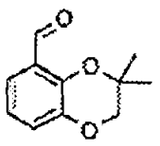
Una mezcla del Intermediario O (404 mg, 2.1 mmol), 10% de paladio sobre carbón activado (32 mg) y etanol (5 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 50 psi (3,44 x 10^6 Pa). Después de 60 min la mezcla fue filtrada y evaporada. El residuo se agitó rápidamente con radicla libre de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-iloxi (58 mg, 0.37 mmol), bromuro de sodio (478 mg, 4.6 mmol), bicarbonato de sodio acuoso (5 ml), EtOAc (3 ml), tolueno (3 ml) y agua

(1 ml). A esta mezcla se le agregó 10% de solución de hipoclorito de sodio en agua (1.5 ml) por porciones. Después de 1 h la capa orgánica fue separada y filtrada a través de sílice para dar el el compuesto del título (360 mg, 88%)

EI-MS m/z: 190.0 [M+]

Intermediario Z

3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbaldehído

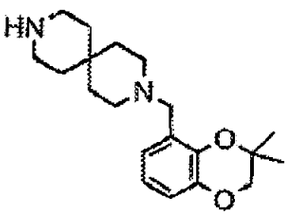


El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Intermediario J usando metil 2,3-dihidroxibenzoato y 3-cloro-2-metilprop-1-eno como materiales de partida y usando los procedimientos de reducción y oxidación del Intermediario U para dar el producto (300 mg, 5%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CDCl3) δ 10.42 (d, J= 0.6 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 1.43 (s, 6H)

Intermediario AA

3-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



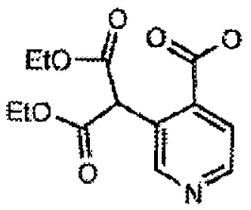
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Intermediario C usando *ter*-butil 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato y el intermediario

Z como materiales de partida seguido por cromatografía de intercambio iónico sobfre SCX para dar el producto como una goma (1.10 g, 48%).

APCI-MS m/z: 331.2 [MH+]

Intermediario AB:

Ácido 3-[2-etoxi-1-(etoxicarbonil)-2-oxoetil]isonicotínico

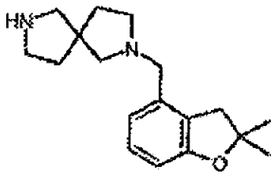


Se suspendieron ácido 3-bromoisonicotínico (730 mg, 3.61 mmol) y Bromuro cuproso (31 mg, 0.22 mmol) en un exceso de malonato de dietilo (30 ml). Se agregó hidruro de sodio (631 mg, 26.3 mmol, 55% en aceite) en porciones bajo argón. Después de la adición, la mezcla se agitó por 2 hrs a 80 °C. La mezcla se diluyó con H2O y se lavó con TBDME (3 x 30 ml). La fase acuosa fue acidificada hasta pH 4 usando HCl conc. y se extrajo con TBDME (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas (de la 2a extracción) fueron secadas sobre Na_2SO_4 y evaporadas. El producto crudo fue recristalizado de TBDME y Heptano produciendo 668 mg (66%) del compuesto del título como un sólido verde.

APCI-MS m/z: 282.1 [MH+]

Intermediario AC:

2-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-2,7-diazaespiro[4.4]nonano

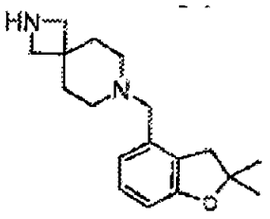


El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Intermediario C usando *ter*-butil 2,7- diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato y el intermediario W como materiales de partida seguidos por cromatografía de intercambio iónico sobre SCX para dar el producto como una goma (410 mg, 46%).

APCI-MS m/z: 287.1 [MH+]

Intermediario AD:

7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

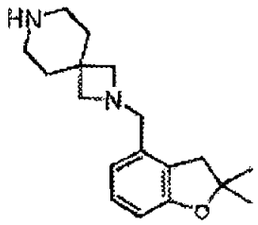


El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Intermediario C usando *ter*-butil 2,7- diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato y el intermediario W como materiales de partida seguido por cromatografía de intercambio iónico sobre SCX para dar el producto como una goma (410 mg, 46%).

APCI-MS m/z: 287.1 [MH+]

Intermediario AE:

2-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

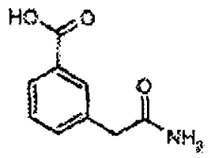


El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Intermediario C usando *ter*-butil 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato y el intermediario W como materiales de partida seguido por cromatografía de intercambio iónico sobre SCX para dar el producto como un aceite incoloro (1.29 g, 95%).

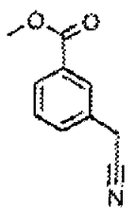
APCI-MS m/z: 287.1 [MH+]

Intermediario AF

Ácido 3-(2-amino-2-oxoetil)benzóico



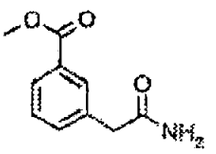
a) metil 3-(cianometil)benzoato



Una suspensión de metil 3-(bromometil)benzoato (4.0 g, 17.5 mmol) y cianuro de potasio (1.2 g, 18.4 mmol) en etanol (40 ml) se calentó a 60 °C durante la noche, se filtró y evaporó. El residuo fue ppurificado usando cromatografía de columna sobre SiO_2 produciendo 2.1 g (68%) del compuesto del título.

RMN ^{1}H (399.988 MHz, CDCl3) δ 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.56 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 2H)

b) metil 3-(2-amino-2-oxoetil)benzoato



Se disolvió metil 3-(cianometil)benzoato (2.1 g, 12 mmol) en THF (50 ml) y HCl concentrado (50 ml) y se agitó durante la noche. La solución fue basificada con NaOH 1M, se lavón con EtOAc, la fase de agua fue acidificada con HCl concentrado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir 1.6 g (70%) del compuesto del título.

APCI-MS m/z: 194.0 [MH+]

c) ácido 3-(2-amino-2-oxoetil)benzóico

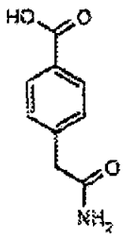
A una solución de metil 3-(2-amino-2-oxoetil)benzoato (1.6 g, 8.3 mmol) en MeOH/THF/agua 1:1:1 (30ml) se le agregó hidróxido de litio (2 g, 83 mmol) y se agitó durante la noche. La solución se diluyó con agua, se acidificó con HCl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18) para dar 0.6 g (40%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J= 1.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H)

APCI-MS m/z: 180.1 [MH+]

Intermediario AG

Ácido 4-(2-amino-2-oxoetil)benzóico



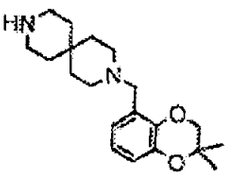
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Intermediario AF usando metil 4-(bromometil)benzoato como material de partida para dar el producto como un sólido blanco (1.0 g, 67%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 7.86 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H)

APCI-MS m/z: 180.1 [MH+]

Intermediario AH

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Intermediario C usando el Intermediario J como material de partida y se purificó mediante resina de intercambio de ión ácido para dar el producto como un sólido blanco (0.4 g, 23%)

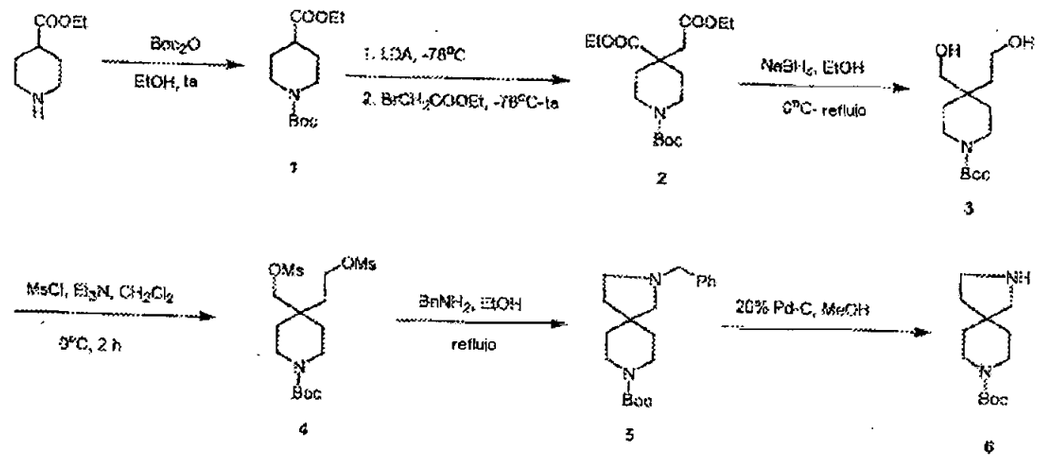
RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 6.84 - 6.76 (m, 3H), 6.74 - 6.70 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.74 (t, J= 5.7 Hz, 4H), 2.51 (t, J= 5.2 Hz, 4H), 1.55 (t, J= 5.5 Hz, 4H), 1.43 (t, J= 5.5 Hz, 4H), 1.31 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 330.9 [MH+]

Intermediarios Espiro

Preparación de *ter*-butil éster del ácido 2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico también referido como *ter*-butil 2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato)

Esquema 1



Se notará que en el siguiente resumen sintético, los compuestos intermediarios son referidos por su número en el esquema 1.

Preparación del compuesto 1

A una solución de etil piperidin-4-carboxilato (500 g, 3.18 mol) en etanol

absoluto (3000 mL) se le agregó Boc_2O por gotas (715 g, 3.28 mol) durante 1 hora bajo baño de agua (nota: la reacción fue exotérmica, se debe agregar beño de hielo para aplacar la reacción si se requiere). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto **1** crudo (~825 g), que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Preparación del compuesto 2

Se agregó por gotas n-BuLi (280 mL, 2.5 M en THF, 0.70 mol) a una solución de diisopropil amina recién destilada (98 mL) en THF seco (100 mL) a -78 °C durante 1-2 h bajo N_2. Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C por 1 h, luego se agregó por gotas una solución de bromoacetato de etilo (146 g, 0.87 mol) en THF (100 mL) durante 1-2 h. La mezcla resultante se agitó a -78 °C por 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La reacción fue extinguida con NH_4Cl ac. sat. Las capas fueron separadas, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con HCl ac. 1 N hasta pH<7, luego se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para dar un aceite (220 g)

Preparación del compuesto 3

El aceite anterior (100 g) se disolvió en etanol seco (1500 mL), y se agregó $NaBH_4$ (90 g, 2.4 mol) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura por 4 h, y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguida por reflujo por 4 h. La mezcla fue recuperada con 500 mL de H_2O, y la mezcla se ajustó hasta pH = 5~6 con HCl ac. 6 N. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado para remover el solvente orgánico. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. Las capas orgánicas combinadas fueron

secadas sobre $MgSO_4$ y purificadas mediante cromatografía (éter de petróleo: EtOAc 2:1, luego EtOAc) para dar el compuesto 3 (25-30 g).

Preparación del compuesto 4

A una solución del compuesto **3** (110 g, 0.43 mol) y Et_3N (300 g, 412 mL, 3.0 mol) en CH_2Cl_2 (1100 mL) se le agregó por gotas MsCl (170 g, 117 mL, 1.49 mol) en un baño de hielo. Después de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura por 2 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla fue vertida en hielo-agua (200 mL) y se agitó por 10 min. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 dos veces. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con HCl ac. 1 N (200 mL x 3) y salmuera, secadas sobre $MgSO_4$ y concentradas para dar el compuesto **4** (170 g, 96%) como un jarabe carmelito.

Preparación del compuesto 5

Una solución del compuesto **4** (170 g, 0.41 mol) y bencilamina (176 g, 180 mL, 1.64 mol) en etanol absoluto (1700 mL) se sometió a reflujo por 20 h, luego se concentró hasta sequedad. Se agregó EtOAc (1500 mL), la mezcla fue filtrada, la torta filtrada fue lavada con EtOAc. El filtrado fue concentrado, y el residuo fue purificado mediante cromatografía (éter de petróleo/EtOAc 5:1-2:1) para dar el compuesto **5** (90-103 g).

Preparación del compuesto 6

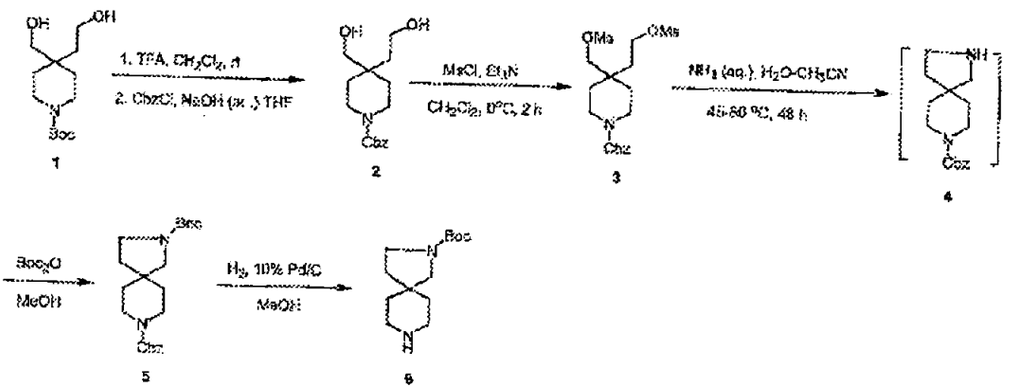
Una mezcla del compuesto **5** (82 g), 20% de $Pd(OH)_2/C$ (15 g) y metanol (1 L) se agitó bajo 85 Psi ($5,86 \times 10^6$ Pa) de H_2 durante la noche. La mezcla fue filtrada para remover el catalizador. Se agregaron otros 16 g de 20% de $Pd(OH)_2/C$ y la mezcla se agitó bajo 85 Psi ($5,86 \times 10^6$ Pa) de H_2 hasta que la

reacción estaba completa. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado para dar 59 g de producto crudo, que fue purificado mediante cromatografía (CH_2Cl2, luego 5% de $NH_3 \cdot H_2O$/MeOH) para dar el compuesto **6** (30-45 g). RMN ^1H (CD_4O, sal de HCl) δ: 3.58 - 3.35 (m, 6 H), 3.13 (s, 2 H), 1.96 (t, 2 H), 1.59 (t, 4 H), 1.45 (9 H).

Preparación del ter-butil éster del ácido 2,8-diaza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico

(también referido como *ter*-butil 2,8-diaza-espiro[4.5]decano-2-carboxilato)

Esquema 2



Se debe notar que en el siguiente resumen sintético, los compuestos intermediario son referidos mediante sus números en el esquema 2.

Preparación del compuesto 2

Una solución del compuesto **1** (70 g, 0.27 mol) y 200 mL de TFA en CH_2Cl_2 (400 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo fue recuperado con H_2O (400 mL) y la mezcla fue basificada con NaOH. Se agregó THF (400 mL). La mezcla fue enfriada en un año de hielo y

se agregó Cbz-Cl (0.3 mol) por gotas con agitación, luego se adicionó NaOH 5 N para mantener la mezcla básica, y la mezcla se agitó la misma temperatura hasta que la reacción estaba completa. La mezcla fue vertida en hielo-agua, la capa orgánica fue separada y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL X 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con HCl ac. 1 N hasta pH<7, luego lavadas con NaCl ac. sat., secadas ($MgSO_4$) y concentradas para dar el compuesto **2** (35 g).

Preparación del compuesto 3

A una solución de compuesto 2 (35 g, 0.119 mol) y Et_3N (50 mL) en CH_2Cl_2 (150 mL) se le agregó por gotas una solución de MsCl (35 mL) en CH_2Cl_2 (50 mL) en un baño con hielo bajo N_2. Después de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura por 2 h, luego se dejó tibiar hasta temperatura ambiente y sse agitó hasta que la TLC mostró que el material de partida se consumió completamente. La mezcla fue vertida en hielo-agua (200 mL) y se agitó por 10 min. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con HCl ac. 1 N hasta pH<7, luego se lavaron con salmuera, secados sobre $MgSO_4$ y concentradas para dar el compuesto **3** (45 g, 84%) como un jarabe amarillento.

Preparación del compuesto 5

Una mezcla del compuesto *3* (80 g, 0.178 mol), $NH_3 \cdot H_2O$ (2500 mL) y MeOH (250 mL) fue sellada en autoclave y se agitó a 42 °C por 24 h, entonces se concentró para dar el compuesto **4**. El compuesto **4** se disolvió en MeOH anhidro (300 mL), se agregó Boc_2O (45 g, 0.206 mol). La mezcla se agitó a ta por 6 h. La mezcla se sometió a cromatografía de columna con gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1:5) para dar el compuesto **5** (30 g, rendimiento en dos pasos: 45%).

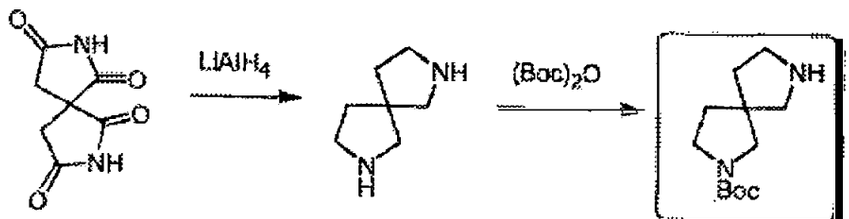
Preparación del compuesto 6

El compuesto **5** (30 g, 0.08 mol) en MeOH (100 mL) fue hidrogenado en existencia de 20% de $Pd(OH)_2/C$ (5 g) bajo 76 cmHg (1.01×10^6 Pa) de H_2 a temperatura ambiente hasta que la reacción estaba completa. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado. El residuo se sometió a cromatografía para dar el compuesto **6** (11 g, 57%). RMN ^1H (DMSO, sal de HCl) δ: 8.88 (br, 2 H), 3.28 - 3.23 (m, 2 H), 3.10 (d, 2 H), 2.99 (br, 2 H), 1.68 - 1.61 (m, 2 H), 1.63 - 1.59 (m, 4 H), 1.36 (9 H).

Preparación del *ter*-butil éster del ácido 2,7-diaza-espiro[4.4]nonano-2-carboxílico

(también referido como *ter*-butil 2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato)

Esquema 3



1 2 3

Debe notarse que en el siguiente resumen sintético, los compuestos intermediarios son referidos por su número en el esquema 3.

Preparación del compuesto 2

A una suspensión de 30 g de $LiAlH_4$ en 900 mL de THF seco se le agregó lentamente 27 g del compuesto **1** (*J. Org. Chem.* **1981**, 2757) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue sometida a reflujo por 40 horas. Luego se

agregaron lentamente 30 mL de KOH ac. (10%) a 0 °C. La mezcla fue filtrada y el filtrado se extrajo con THF (500 mL X 3) y 500 mL de acetona. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas para producir 16 g del compuesto **2** (Rendimiento: 77%).

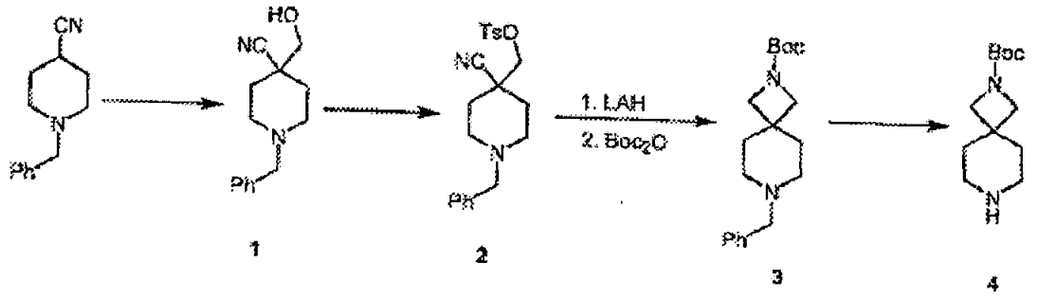
Preparación del compuesto 3

A una solución de 16 g del compuesto **2** en 150 mL de metanol seco se le agregó lentamente 26 g de $(Boc)_2O$ en 75 mL de metanol seco a -3 ~ -2 °C. La solución de reacción se tibió hasta temperatura ambiente con agitación por 0.5 horas. Luego el solvente fue removido y el residuo fue ajustado hasta pH = 3-4 con 10% de HCl ac., se extrajo con etil éter (100 mL X 2) para remover las impurezas. La fase acuosa fue basificada hasta pH = 10 con K_2CO_3 y se extrajo con DCM. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada para dar 10 g del compuesto **3** (Rendimiento: 35%). RMN ^1H (DMSO, sal de HCl) δ: 9.52 - 9.22 (br, 2 H), 3.29 - 3.18 (m, 6 H), 3.10 - 2.98 (m, 2 H), 1.93 - 1.72 (m, 4 H), 1.37 (9 H).

Preparación del *ter*-butil éster del ácido 2,7-diaza-espiro[3.5]nonano-2-carboxílico

(también referido como *ter*-butil 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato)

Esquema 4



142

Se debe notar que en el siguiente resumen sintético, los compuestos intermediarios son referidos por su número en el esquema 4.

Preparación del compuesto 1

A una solución de LDA (12 mmol) en THF enfriado hasta -78 °C se le agregó por gotas la solución de 1-bencil-piperidin-4-carbonitrilo (40 g, 20 mmol) (*J. Med. Chem.* **1983**, 1433-1438) en THF seco (30 mL). Después de 1 h, el formaldehído gaseoso (40 mmol) se pasó a -60 °C a través de esta solución, seguida por afitación por 2 h adicionales. Luego, la mayoría del solvente fue removido *al vacío* y se agregó a la mezcla NH_4Cl saturado. La mezcla se extrajo por cloruro de metileno. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas por $MgSO_4$ y evaporadas. El residuo fue pirificado mediante columna para dar el compuesto **1** (2 g).

Preparación del compuesto 2

A una solución del compuesto **1** (1.8 g, 8 mmol) en 30 mL de CH_2Cl_2 se le agregó TsCl (20 g, 10.5 mmol), luego se le agregó NaOH (5 g, 0.125 mol) lentamente mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua para disolver el sólido formado. La mezcla fue separada. La capa orgánica fue lavada con agua, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada para remover la mayoría del solvente para dar el compuesto producto curdo **2**, que se usó para el paso adicional sin purificación.

Preparación del compuesto 3

Se agregó THF (20 mL) por gotas a $LiAlH_4$ (400 mg) por debajo de 0 °C, luego

se agregó por gotas una solución del compuesto **2** crudo (3.1 g, 1.82 mol) en THF (15 mL) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó H_2O (1 mL) por gotas para extinguir la reacción por debajo de 10 °C. Después que la mezcla se agitó por 1 h, se agregó $(Boc)_2O$ (2 g), la mezcla resultante se agitó durante la noche a ta. La mezcla fue filtrada. Después de la evaporación, el residuo fue purificado mediante columna para dar el compuesto 3 (1.4 g, 57%).

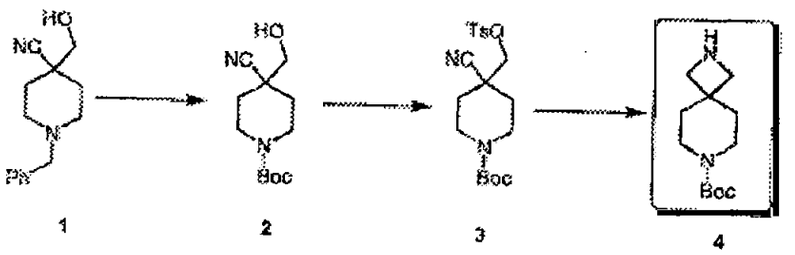
Preparación del compuesto 4

Una mezcla del compuesto 3 (1.3 g, 4.11 mmol) y $Pd(OH)_2$ (200 mg) en 15 mL de MeOH se agitó bajo 55 psi ($3{,}79 \times 10^6$) de H_2 a 35 °C durante la noche. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue evaporado. El residuo se disolvió en DCM, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se disolvió en éter anhidro, luego se agregó HCl(g)/MeOH por gotas hasta pH = 6-7. La mezcla fue filtrada para producir el compuesto **4** (0.95 g). RMN ^1H (CD_4O, sal de HCl) δ: 3.72 (s, 4 H), 3.30 (t, 4 H), 1.99 (t 4 H), 1.43 (9 H).

Preparación del *ter*-butil éster del ácido 2,7-diaza-espiro[3.5]nonano-7-carboxílico

(también referido como *ter*-butil 2,7-diaza-espiro[3.5]nonano-7-carboxilato)

Esquema 5



Se debe notar que en el siguiente resumen sintético, los compuestos intermediarios son referidos por su número en el esquema 5.

Preparación del compuesto 2

A una mezcla del compuesto **1** (6 g, 26 mmol), Boc_2O (6.3 g, 27 mmol) y $Pd(OH)_2/C$ (1.2 g, 5%) en 200 mL en autoclave se le agregaron 60 mL de MeOH. La mezcla se agitó bajo 0.3 Mpa (300 Pa) de H_2 a 20 °C hasta que la reacción estaba completa. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue evaporado para dar el compuesto **2** (6.3 g), que se usó para el siguiente paso sin purificación.

Preparación del compuesto 3

A una solución del compuesto **2** (6.3 g) en 60 mL de DCM se le agregó Et_3N (4 mL) y DMAP (0.2 g). La mezcla fue enfriada hasta 5 °C - 10 °C y se adicionó por gotas una solución de TsCl (5.5 g, 9 mmol) en 40 mL de DCM. Después de la adición, se agregó agua para disolver algún material disoluble. Luego la mezcla se ajustó hasta pH 5~6 con HCl ac. La capa orgánica fue separada, lavada hasta pH 7 con agua, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada. El residuo fue purificado mediante columna para dar el compuesto **3** (7 g, 68%).

Preparación del compuesto 4

Se agregó THF (40 L) a $LiAlH_4$ (810 mg, 2.13 mol) a 0 ° bajo N_2. Entonces se agregó una solución del compuesto **3** (5 g, 1.37 mol) en 30 L de THF por gotas a ta por 4 h. Después de la adición, la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla se le agregó por gotas, 1.6 mL de 10% de NaOH ac. y 0.8 mL de H_2O y se agitó por 0.5 h y se filtró. La torta fue lavada con DCM. El filtrado fue concentrado, el residuo se disolvió en DCM, se secó sobre Na_2SO_4 y se

concentró. Se agregaron 2 mL de MeOH, seguido por 5 L de éter. La mezcla se ajustó hasta pH 6 con HCl/MeOH. El precipitado fue filtrado y lavado con éter para dar 1.70 g del compuesto **4**. RMN ^{1}H ($CDCl_3$, sal de HCl) δ: 9.71 (br, 2 H), 3.83 (t, 4 H), 3.34 - 3.31 (m, 4 H), 1.86 - 1.83 (m, 4 H), 1.43 (9 H).

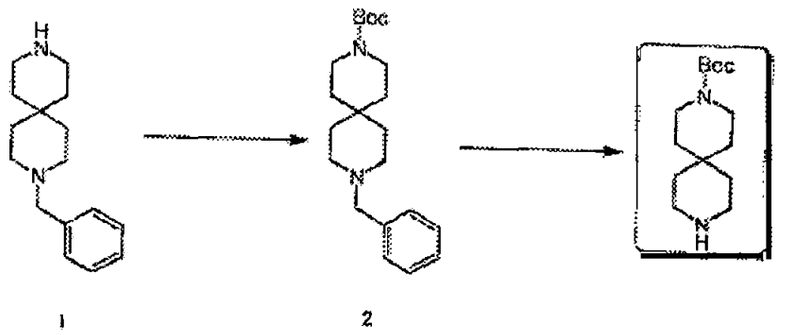
Preparación del *ter*-butil éster del ácido 3,9-diaza-espiro[5,5]undecano-3-carboxílico

(también referido como *ter*-butil 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato)

La patente US número US5451578 (Claremon *et al.*) describe, bajo el ejemplo 1 de la patente, un proceso para sintetizar el *ter*-butil 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato.

También se describe a continuación un método de preparación, con referencia al esquema 6.

Esquema 6



1 2

Preparación del compuesto 2

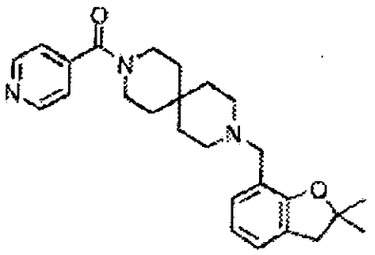
La mezcla del compuesto **1** (2.44 g) (US6291469, página 62, columna 123), Boc_2O (2 g) en MeOH (30 mL) se agitó durante la noche. Después de la evaporación, el residuo fue purificado mediante columna para dar el compuesto **2** (3 g, 87%).

Preparación del compuesto ter-butil éster del ácido 3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxílico

Una mezcla del compuesto **2** (3 g) y $Pd(OH)_2$ (300 mg) en 15 mL de MeOH se agitó bajo 55 psi ($3,79 \times 10^6$) de H_2 a 35 °C durante la noche. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue evaporado. El residuo se disolvió en éter anhidro, luego se agregó HCl(g)/MeOH hasta pH = 6-7. La mezcla fue filtrada para producir el compuesto *ter*-butil éster del ácido 3,9-diaza-espiro[5.5]undecano-3-carboxílico (2.2 g). RMN ^1H ($CDCl_3$, sal de HCl) δ: 9.49 (br, 2 H), 3.39 - 3.36 (m, 4 H), 3.16 (br, 4 H), 1.82 - 1.79 (m, 4 H), 1.51 - 1.48 (m, 4 H), 1.44 (9 H).

Ejemplo 1

Tricluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



Una mezcla de 2,2 dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbaldehído (102 mg, 0.58mmol), el Intermediario S (100 mg, 0.38 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg, 0.94 mmol) y acetonitrilo (4 ml) se agitó por 18 h a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso, la capa orgánica fue evaporada y el residuo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (94 mg, 46%).

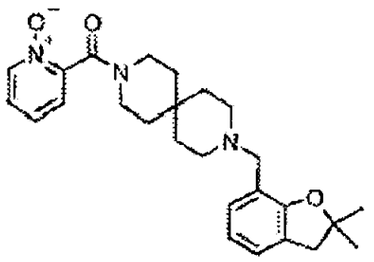
RMN ^1H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.85 (d, J= 3.9 Hz, 2H), 7.95-7.71 (m, 2H),

7.33-7.25 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.04-6.74 (m, 1H), 4.26 (d, J= 11.3 Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.45-3.32 (m, 6H), 3.26-3.07 (m, 5H), 2.03 (d, J= 14.8 Hz, 2H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.61- 1.55 (m, 3H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 420.4 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.03 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.95 min

Ejemplo 2

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



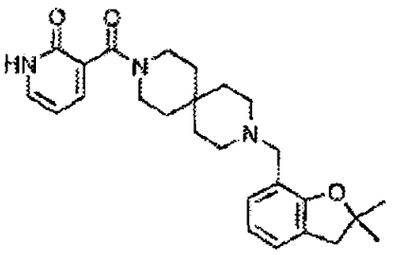
Una mezcla del Intermediario A (63.3 mg, 0.201 mmol), HATU (76.6 mg, 0.201 mmol), ácido piridina-2-carboxílico 1-óxido (34 mg, 0.24 mmol), trietilamina (49 µl, 0.36 mmol) y diclorometano (4 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica fue aislada, evaporada hasta sequedad y el residuo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP- 18) para dar el producto como un sólido blanco (65 mg, 74%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD_3OD) δ 8.36-8.29 (m, 1H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 2H), 3.86-3.46 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 3H), 3.39- 3.08 (m, 5H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.93-1.56 (m, 6H), 1.56-1.47 (m, 6H)

APCI-MS m/z: 435.9 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.29 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 6.58 min

Ejemplo 3

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2(1H)-ona



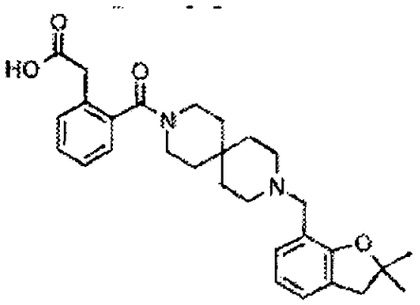
Una mezcla del Intermediario A (68.8 mg, 0.22 mmol), HATU (83.3 mg, 0.22 mmol), ácido 2-hidroxi nicotínico (37 mg, 0.27 mmol), trietilamina (54 µl, 0.39 mmol) y diclorometano (4 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica fue aislada, evaporada hasta sequedad y el residuo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18) para dar el producto como un sólido blanco (46 mg, 48%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD_3OD) δ 7.64-7.59 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.86-6.78 (m, 1H), 6.47-6.40 (m, 1H), 3.84-3.60 (m, 4H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.87-2.62 (m, 4H), 1.79-1.25 (m, 16H)

APCI-MS m/z: 435.9 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.39 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 6.63 min

Ejemplo 4

Ácido [2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5] undec-3-il}carbonil)fenil]acético



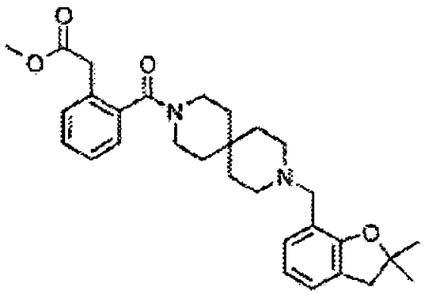
Una mezcla de metil [2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetato (90 mg, 0.18 mmol), LiOH (4.8 mg, 0.2 mmol), THF (1 ml), MeOH (1 ml) y agua (1 ml) se agitó a temperatura ambiente por 3h, se agregó ácido acético (1 ml) y el producto fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_4OAc de 20% a 70%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (14.5 mg, 16%).

RMN ^1H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 7.38-7.23 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.74 (t, J= 18.1 Hz, 1H), 3.68-3.40 (m, 4H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.43-2.21 (m, 4H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.58-1.17 (m, 14H)

APCI-MS m/z: 477.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 3.83 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.09 min

Ejemplo 5

metil [2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetato



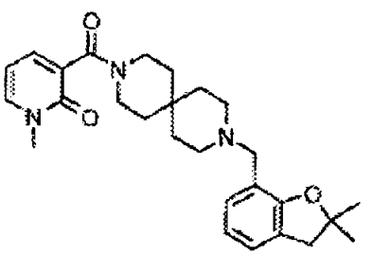
Una mezcla del Intermediario A (45 mg, 0.23 mmol), HATU (73 mg, 0.19 mmol), ácido 2-(2-metoxi-2-oxoetil)benzóico (43 mg, 0.22 mmol), trietilamina (47 µl, 0.34 mmol) y diclorometano (4 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h. El metil éster crudo fue evaporado y purificado mediante HPLC preparativa (RP-18) para dar el producto como un sólido blanco (93 mg, 81%).

RMN ^{1}H (499.881 MHz, DMSO-D6) δ 7.42-7.26 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.94-6.87 (m, 1H), 4.26-4.11 (m, 2H), 3.70-3.49 (m, 3H), 3.30-2.95 (m, 10H), 1.95-1.19 (m, 16H)

APCI-MS m/z: 490.9 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 8.31 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 10.04 min

Ejemplo 6

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(lH)-ona



a) ácido N-metil-2-hidroxinicotínico

Se disolvió ácido 2-didroxinicotínico (75 mg, 0.54 mmol) en MeOH (0.75 mL) y H_2O (0.112 mL). Se agregó KOH molido (60 mg g, 1.07 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 15 min. Se añadió yoduro de metilo (0.389 mL, 6.03 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo por 2h. Después de evaporación hasta la mitad del volumen y adición de ácido clorhídrico al 10% (0.075 mL) se obtuvieron cristales blancos del compuesto del título were mediante filtración (38 mg).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, D2O): δ 8.35 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 6.64 (t, 1H), 3.59 (s, 3H)

b) 3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(lH)-ona

Se mezclaron ácido N-metil-2-hidroxinicotínico (45 mg, 0.29 mmol), el Intermediario A (76 mg, 0.24 mmol), HATU (91.9 mg, 0.24 mmol) y trietilamina (43 mg, 0.43 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) y se agitaron por 1h. La mezcla de reacción se diluyó con carbonato de sodio acuoso saturado (2 mL) y el producto se extrajo con diclorometano y se secó. El compuesto del título puro se obtuvo mediante HPLC preparativa.

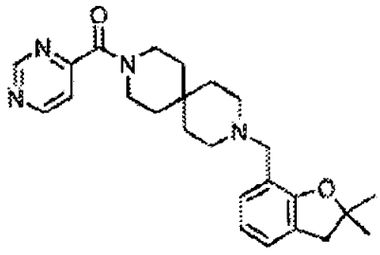
RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.81-7.71 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 6.48-6.36 (m, 1H), 4.32-4.19 (m, 2H), 3.79- 3.67 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.26-3.06 (m, 4H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.84-1.37 (m, 14H)

APCI-MS m/z: 450.5 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.63 min

HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.07 min

Ejemplo 7

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(pirimidin-4-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



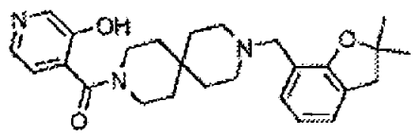
Una mezcla del Intermediario A (14 mg, 0.44 mmol), HATU (17 mg, 0.44 mmol), ácido piridimin-4-carboxílico (7 mg, 0.53 mmol), trietilamina (11 [mu]l, 0.78 mmol) y diclorometano (1 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de hidrógeno carbonato de sodio. La capa orgánica fue aislada, evaporada hasta sequedad y el residuo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18) para dar el producto como un sólido blanco (6 mg, 32%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 9.25-9.18 (m, 1H), 8.99-8.90 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.98-6.88 (m, 1H), 4.32-4.21 (m, 2H), 3.83- 3.72 (m, 2H), 3.48-3.35 (m, 4H), 3.28-3.08 (m, 4H), 2.11-1.99 (m, 2H), 1.85-1.56 (m, 6H), 1.54-1.45 (m, 6H

APCI-MS m/z: 421.2 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.97 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.70 min

Ejemplo 8

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-ol

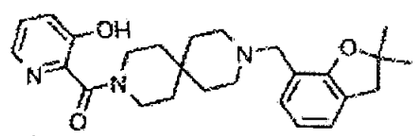


Una mezcla del Intermediario A (50 mg, 0.13 mmol), HBTU (50 mg, 0.15 mmol), ácido 3-hidroxiisonicotínico (21 mg, 0.15mmol), trietilamina (100 µl, 0.7 mmol) y acetonitrilo (1 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción estaba completa, luego se acidificó con TFA. La mezcla fue evaporada y el residu o fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1 y acetonitrilo/agua/NH4OAc 10/90/0.1 a 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (2 mg, 3%).

APCI-MS m/z: 436.1 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.34 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 3.87 min

Ejemplo 9

2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-ol

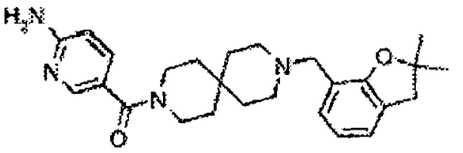


El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 8 usando el Intermediario A y ácido 3-hidroxipiridin-2-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (2 mg, 3%).

APCI-MS m/z: 436.5 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.58 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 2.00 min

Ejemplo 10

5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina

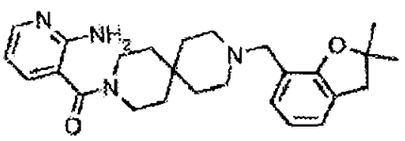


El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 8 usando el Intermediario A y ácido 6-aminonicotínico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (4 mg, 6%).

APCI-MS m/z: 435.5 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.24 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.89 min

Ejemplo 11

Trifluoroacetato de 3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento de síntesis del Ejemplo 8 usando el Intermediario A y ácido 2-aminonicotínico como materiales de partida. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (47 mg, 57%).

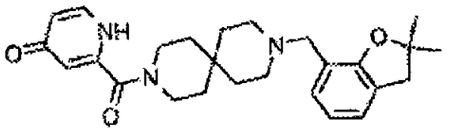
RMN ^{1}H (299.946 MHz, DMSO-D6) δ 9.30-9.09 (m, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.74-7.64 (m, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.25 (d, J=

11.7 Hz, 4H), 3.13-3.00 (m, 4H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.70-1.31 (m, 12H). Faltan las señales de dos protones en la región alifática debido a resonancias de superposición con el solvente.

APCI-MS m/z: 435.1 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.31 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.09 min

Ejemplo 12

2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4-ol

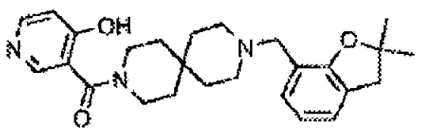


El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 8 usando el Intermediario A y ácido 4-hidroxipiridin-2-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (2 mg, 3%).

APCI-MS m/z: 436.1 [MH+]
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 3.01 min

Ejemplo 13

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4-ol

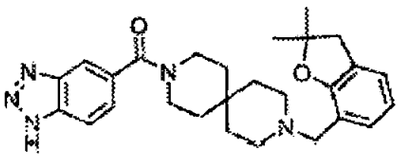


El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 8 usando el Intermediario A y ácido 4-hidroxinicotínico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (4 mg, 6%).

APCI-MS m/z: 436.1 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.38 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 4.71 min

Ejemplo 14

Trifluoroacetato de 3-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilcarbonil)-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



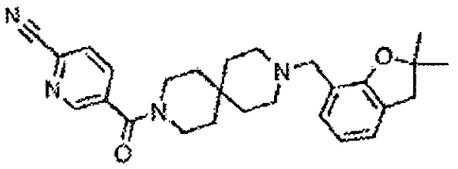
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 8 usando el Intermediario A y ácido 1H-1,2,3-benzotriazol-5-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (39 mg, 45%).

RMN ^{1}H (299.946 MHz, DMSO-D6) δ 9.21 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.26 (dd, 2H), 6.90 (t, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.25 (d, 4H), 3.06 (s, 4H), 1.91 (d, 2H), 1.78-1.25 (m, 12H)

APCI-MS m/z: 460.5 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.42 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 4.40 min

Ejemplo 15

Tricluoroacetato de 5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-carbonitrilo



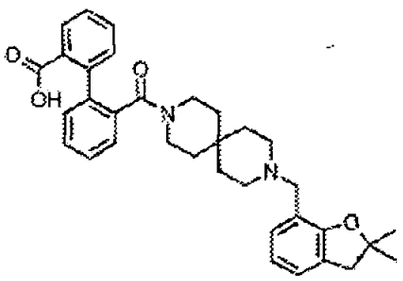
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento de síntesis del Ejemplo 8 usando el Intermediario A y ácido 6-cianonicotínico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (22 mg, 26%).

RMN ^{1}H (299.946 MHz, DMSO-D6) δ 9.29-9.03 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.21-8.01 (m, 1H), 7.26 (dd, 2H), 6.90 (t, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.62 (s, 4H), 3.34-2.95 (m, 6H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.77-1.28 (m, 12H)

APCI-MS m/z: 445.5 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.42 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 9.33 min

Ejemplo 16

Trifluoroacetato de ácido 2'-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)bifenil-2-carboxílico



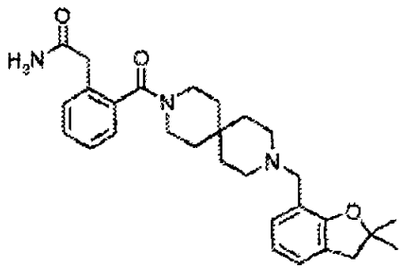
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento de síntesis del Ejemplo 8 usando el Intermediario A y ácido bifenil-2,2'-dicarboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (22 mg, 22%).

APCI-MS m/z: 539.2 [MH+]

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 8.52 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 4.01 min

Ejemplo 17

Trifluoroacetato de 2-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida



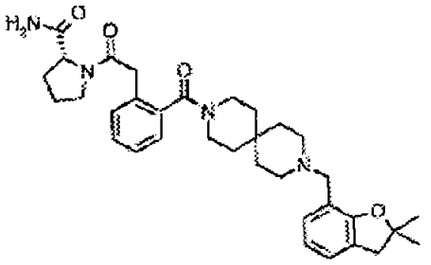
La sal de litio (51 mg, 0.11 mmol) del Ejemplo 4 se agitó con bicarbonato de sodio (121 mg, 1.44 mmol) en acetonitrilo (1 ml) y se agregó 1-metil-2-pirrolidona (0.5 ml) por 15 min. Se agregaron HBTU (60 mg, 0.18 mmol) y solución metanólica de NH_3 7M (200 µL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se agregó un lote adicional de HBTU (40 mg, 0.12 mmol) y solución metabólica de NH_3 7M (200 µL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h adicionales. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 a 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (19 mg, 29%).

RMN ^1H (499.881 MHz, DMSO-D6) δ 7.39 (s, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (t, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.34 (d, 2H), 3.09 (d, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.40-2.26 (m, 4H), 1.52-1.23 (m, 14H)

APCI-MS m/z: 476.4 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.48 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.10 min

Ejemplo 18

1-{[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetil}-D-prolinamida



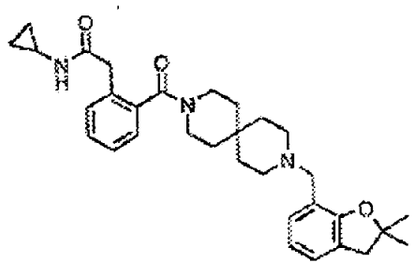
Una mezcla de la sal de ácido clorhídrico del Ejemplo 4 (92 mg, 0.18 mmol), HATU (71 mg, 0.19 mmol), D-prolinamida (31 mg, 0.27 mmol), trietilamina (150 µl, 1.0 mmol) y acetonitrilo (2ml) se agitó a temperatura ambiente por 1 h, luego se evaporó. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 10/90/0.1 y acetonitrilo/agua/NH_4OAc 10:90:0.1 a 95:5:0.1) para dar el producto como un sólido blanco (13 mg, 13%).

RMN ^1H (499.881 MHz, DMSO-D6) δ 7.42-6.85 (m, 7H), 4.20 (d, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.18-2.96 (m, 6H), 2.04-1.71 (m, 6H), 1.62-1.21 (m, 10H), 1.17 (q, 2H), 3.76-3.36 (m, 5H)

APCI-MS m/z: 573.5 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.56 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.88 min

Ejemplo 19

N-ciclopropil-2-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida



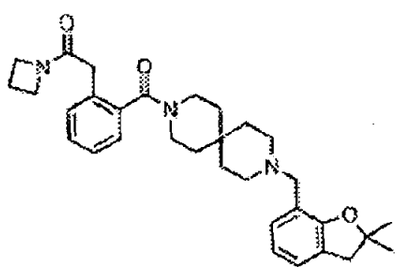
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento de síntesis del Ejemplo 18 usando la sal de ácido clorhídrico del Ejemplo 4 y ciclopropilamina como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (15 mg, 16%).

RMN ^{1}H (499.881 MHz, DMSO-D6) δ 8.06 (d, 1H), 7.35-7.23 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (dd, 2H), 6.74 (t, 1H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 6H), 1.38 (s, 6H), 1.34-1.27 (m, 2H), 0.60-0.55 (m, 2H), 0.38-0.34 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H)

APCI-MS m/z: [MH+] 516.5
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.35 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 9.16 min

Ejemplo 20

Acetato de 3-[2-(2-azetidin-1-il-2-oxoetil)benzoil]-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



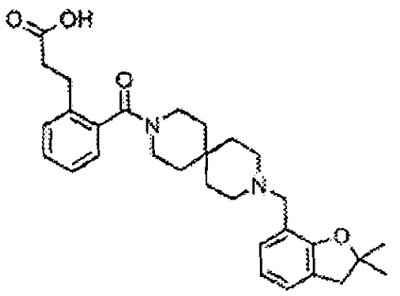
acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (32 mg, 40%).

RMN ^{1}H (499.881 MHz, DMSO-D6) δ 12.69-12.20 (m, 1H), 9.17 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H), 6.90 (td, 1H), 4.19 (dd, 2H), 3.74-3.50 (m, 4H), 3.29-3.19 (m, 2H), 3.18-2.97 (m, 6H), 1.96-1.74 (m, 2H), 1.72-1.31 (m, 12H)

APCI-MS m/z: [MH+] 511.1
HPLC (Método A) Tiempo de retención: min 9.34

Ejemplo 22

Trifluoroacetato del ácido 3-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]propanóico



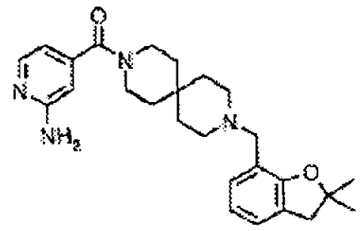
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento de síntesis del Ejemplo 21 usando el Intermediario A y ácido 2-(3-metoxi-3-oxopropil)benzóico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (29 mg, 37%).

RMN ^{1}H (499.881 MHz, DMSO-D6) δ 12.32-11.91 (m, 1H), 9.15 (d, 1H), 7.38-7.20 (m, 4H), 7.15 (dd, 1H), 6.90 (td, 1H), 4.19 (dd, 2H), 3.91-3.43 (m, 4H), 3.29-3.19 (m, 2H), 3.18-2.97 (m, 4H), 2.86-2.65 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.61-1.12 (m, 12H)

APCI-MS m/z: [MH+] 491.4
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.60 min

Ejemplo 23

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec- 3-il}carbonil)piridin-2-amina



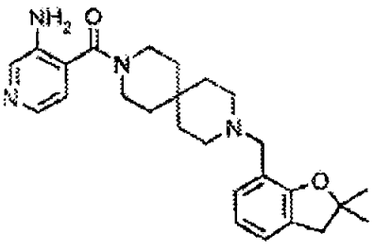
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 8 usando el Intermediario A y ácido 2-aminopiridin-4-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (5 mg, 5%).

RMN ^{1}H (499.881 MHz, DMSO-D6) δ 7.92 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.74 (t, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.40- 2.26 (m, 4H), 1.52-1.30 (m, 14H)

APCI-MS m/z: [MH+] 435.4
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.17 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.88 min

Ejemplo 24

Ditrifluoroacetato de 4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



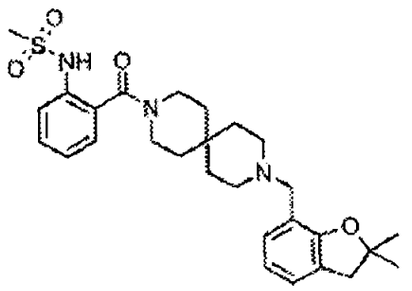
El Intermediario A (60 mg, 0.16 mmol), ácido 3-aminoisonicotínico (26 mg, 0.19 mmol), HBTU (72 mg, 0.19 mmol) y trietilamina (86 µl, 0.62 mmol) se disolvieron en diclorometano (3 ml) y se agitaron a temperatura ambiente por 1h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica fue evaporada y purificada mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 10/90/0.1 a 70/30/0.1) para dar el compuesto del título como una goma clara (20 mg, 20%).

RMN ^{1}H (499.881 MHz, CD3OD) δ 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 6.92 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 4.26 (d, J= 10.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.46-3.34 (m, 18H), 3.26-3.13 (m, 9H), 3.11 (s, 3H), 2.03 (d, J= 14.3 Hz, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.73-1.59 (m, 4H), 1.50 (d, J= 9.8 Hz, 7H)

APCI-MS m/z: 435.2 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.01 min

Ejemplo 25

Trifluoroacetato de N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]metanosulfonamida



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 24 usando el Intermediario A (60 mg, 0.16 mmol) y ácido 2-[(metilsulfonil)amino]benzóico (41 mg, 0.19 mmol) como materiales de partida. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente acetonitrilo/agua/TFA 10/90/0.1 a 80/20/0.1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (17mg, 17%).

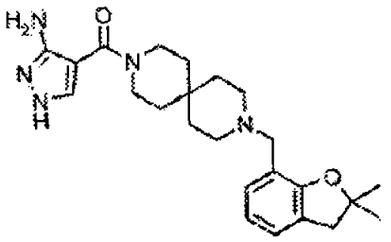
RMN ^{1}H (499.881 MHz, CD3OD) δ 7.48 (d, J= 2.5 Hz; 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.44-3.33 (m, 6H), 3.26- 3.13 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.04 (d, J= 14.5 Hz, 2H), 1.85-1.54 (m, 6H), 1.50 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 512.2 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.44 min

Los ejemplos 26-37 se sintetizaron de acuerdo con el ejemplo 24, usando ácidos apropiados y el Intermediario A, y se purificaron mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 10/90/0.1 a 70/30/0.1).

Ejemplo 26

Trifluoroacetato de 4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-1H-pirazol-3-amina



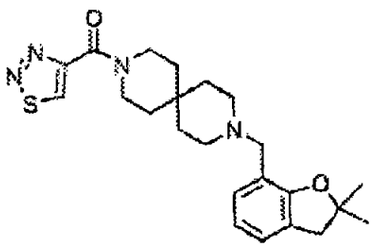
RMN ^{1}H (499.881 MHz, CD3OD) δ 7.72 (s, 1H), 7.30 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 6.93 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.70 (q, J= 5.9 Hz, 4H), 3.41 (d, J= 12.3 Hz, 2H), 3.23-3.15 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.03 (d, J= 15.5 Hz, 2H), 1.73 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 1.65 (dd, J= 28.1, 4.3 Hz, 3H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.51 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 524.2 [MH+]

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.07 min

Ejemplo 27

Trifluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



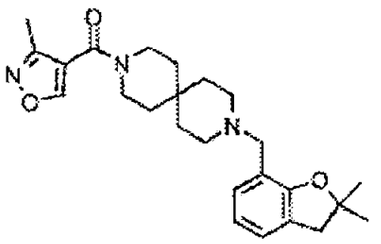
RMN ^{1}H (499.881 MHz, CD3OD) δ 9.34 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.93 (td, J= 7.5, 3.7 Hz, 1H), 4.27 (d, J= 11.4 Hz, 2H), 3.84 (dd, J= 11.9, 8.1 Hz, 2H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.42 (d, J= 12.5 Hz, 2H), 3.21 (dt, J= 25.1, 12.6 Hz, 4H), 3.11 (d, J= 5.7 Hz, 2H), 2.07 (d, J= 15.0 Hz, 2H), 1.84 (t, J= 5.8 Hz, 1H), 1.79 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.61 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 1.56 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 1.50 (d, J= 9.9 Hz, 6H) (rotámeros)

APCI-MS m/z: 427.1 [MH+]

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.81 min

Ejemplo 28

Trifluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-[(3-metilisoxazol-4-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano

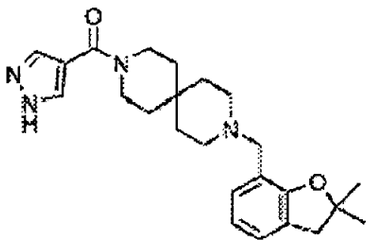


APCI-MS m/z: 424.2 [MH+]

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.28 min

Ejemplo 29

Trifluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-pirazol-4-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



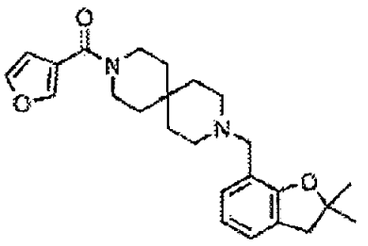
RMN ^{1}H (499.881 MHz, CD3OD) δ 7.89 (s, 2H), 7.30 (dd, J= 7.3, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.93 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.72 (dd, J= 11.6, 7.2 Hz, 4H), 3.41 (d, J= 13.1 Hz, 2H), 3.24-3.15 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.04 (d, J= 14.4 Hz, 2H), 1.74 (t, J= 5.3 Hz, 2H), 1.65 (dd, J= 28.1, 3.8 Hz, 3H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.50 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 409.2 [MH+]

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.69 min

Ejemplo 30

Trifluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(3-furoil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano

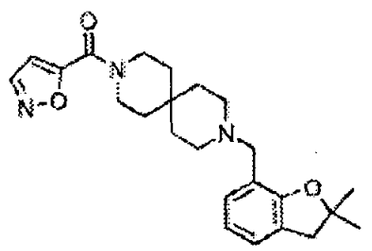


APCI-MS m/z: 409.2 [MH+]

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.98 min

Ejemplo 31

Trifluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(isoxazol-5-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



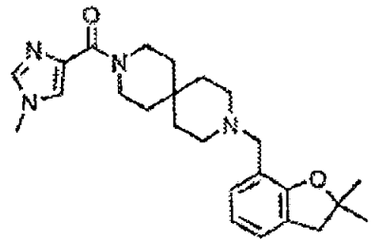
RMN ^{1}H (499.881 MHz, CD3OD) δ 8.51 (d, J= 4.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.93 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.27 (d, J= 6.1 Hz, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.41 (d, J= 13.3 Hz, 2H), 3.26-3.15 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.06 (d, J= 14.9 Hz, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 2H), 1.51 (d, J= 4.6 Hz, 6H)

APCI-MS m/z: 410.1 [MH+]

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.90 min

Ejemplo 32

Trifluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



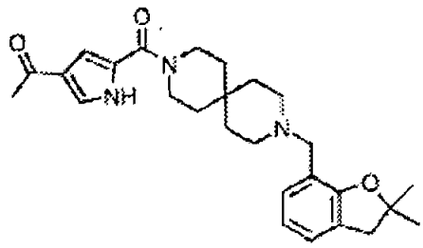
RMN ^{1}H (499.881 MHz, CD3OD) δ 8.70 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.30 (dd, J= 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 6.93 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (bs, 4H), 3.42 (d, J= 13.2 Hz, 2H), 3.19 (t, J= 12.6 Hz, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.04 (d, J= 14.0 Hz, 2H), 1.77 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 1.68 (dd, J= 28.2, 4.0 Hz, 2H), 1.55 (t, J= 5.8 Hz, 2H), 1.50 (s, 7H)

APCI-MS m/z: 423.2 [MH+]

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.96 min

Ejemplo 33

Trifluoroacetato de 1-[5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-1H-pirrol-3-il]etanona

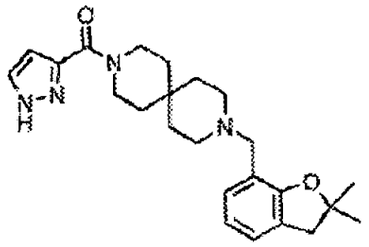


APCI-MS m/z: 450.2 [MH+]

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.67 min

Ejemplo 34

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-pirazol-3-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano

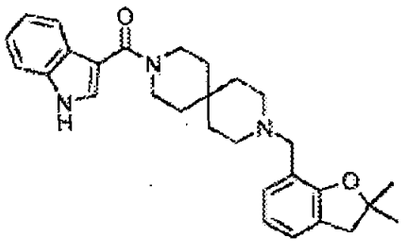


APCI-MS m/z: 409.2 [MH+]

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.73 min

Ejemplo 35

Trifluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-1,2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-indol-3-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



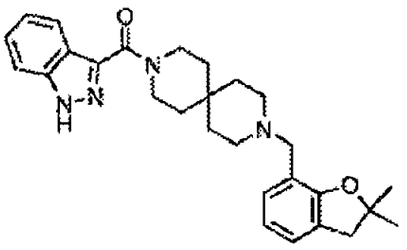
RMN ^{1}H (499.881 MHz, CD3OD) δ 7.64 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.14 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 6.93 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.75 (dd, J= 11.8, 8.2 Hz, 4H), 3.40 (d, J= 13.3 Hz, 2H), 3.23-3.15 (m, 4H), 3.11 (s, 2H), 2.07 (d, J= 14.1 Hz, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.50 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 458.2 [MH+]

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.86 min

Ejemplo 36

Trifluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-indazol-3-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



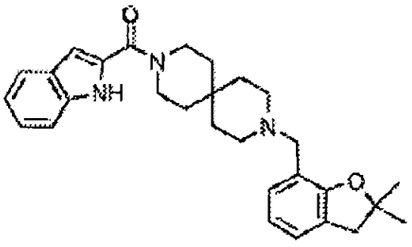
RMN ^{1}H (499.881 MHz, CD3OD) δ 7.92 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 7.43 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 7.24 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 7.21 (d, J= 7.4 Hz, 2H), 6.93 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J= 10.7 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.41 (d, J= 13.2 Hz, 2H), 3.28-3.15 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.08 (d, J= 15.0 Hz, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 4H), 1.51 (d, J= 7.7 Hz, 6H)

APCI-MS m/z: 459.2 [MH+]

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.50 min

Ejemplo 37

Trifluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



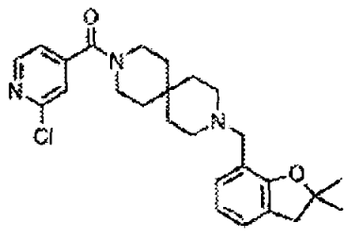
RMN ^{1}H (499.881 MHz, CD3OD) δ 7.60 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J= 0.5, 6.8 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.07 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 6.93 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.94-3.77 (m, 4H), 3.42 (d, J=

13.2 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.07 (d, J= 13.9 Hz, 2H), 1.79 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.57 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 1.51 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 458.2 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 8.36 min

Ejemplo 38

3-(2-cloroisonicotinoil)-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



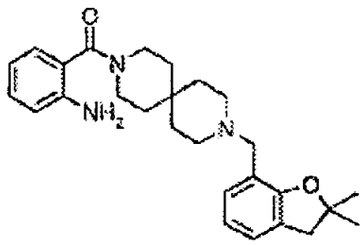
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 8 usando el Intermediario A y ácido 2-cloropiridin-4-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (53 mg, 55%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.24 (s, 1H), 8.50 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.31-2.97 (m, 8H), 1.89 (d, J= 14.0 Hz, 2H), 1.76-1.25 (m, 12H)

APCI-MS m/z: [MH+] 454.3
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.55 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 9.73 min

Ejemplo 39

Trifluoroacetato de [2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}carbonil)fenil]amina



AZ12426941, 793/2102

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento sintético del Ejemplo 8 usando el Intermediario A y ácido 2-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]benzóico como materiales de partida. La mezcla de reacción se eluyó a través de sílice con EtOAc/Et_2NH (95/5), se evaporó y trató con ácido clorhídrico metanólico 1M (50 ml) por 16 h. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 a 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (76 mg, 60%).

RMN ^1H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 7.36 (d, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.09- 7.02 (m, 1H), 6.98-6.84 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.97-3.30 (m, 4H), 3.21 (d, 2H), 3.12-2.96 (m, 6H), 1.84 (d, 2H), 1.74-1.57 (m, 4H), 1.49-1.33 (m, 8H)

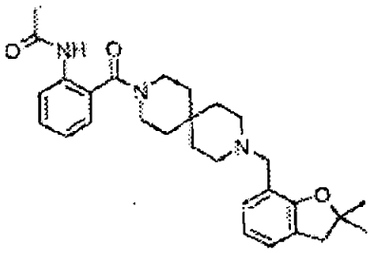
APCI-MS m/z: [MH+] 434.4

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.81 min

HPLC (Método B) Tiempo de retención: 9.65 min

Ejemplo 40

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida



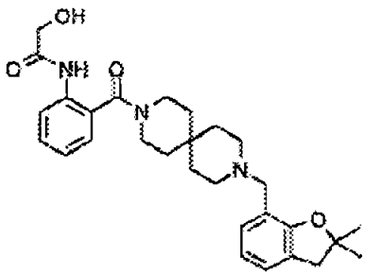
Una mezcla de la sal de diclorhidrato del Ejemplo 39 (70 mg, 0.14 mmol), cloruro de acetilo (13 µl, 0.17 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (100 µl, 0.58 mmol) y acetonitrilo (1 ml) se agitó a temperatura ambiente por 1 h, luego se acidificó con TFA. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_3 acuoso) desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (28 mg, 41%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.47 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.75 (q, 1H), 3.60-3.49 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 4H), 2.04-1.93 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 6H), 1.40-1.35 (m, 6H), 1.35-1.26 (m, 2H)

APCI-MS m/z: [MH+] 476.2
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.86 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.55 min

Ejemplo 41

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]-2-hidroxiacetamida



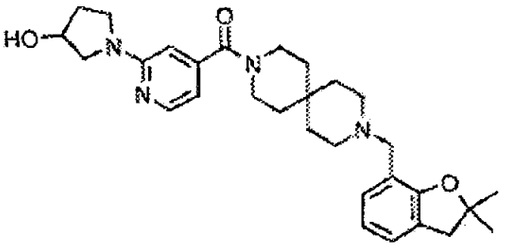
Una mezcla de la sal de diclorhidrato del Ejemplo 39 (70 mg, 0.14 mmol), 2-cloro-2-oxoetil acetato (13 µl, 0.17 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (100 µl, 0.58 mmol) y acetonitrilo (1 ml) se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se agregó 2-cloro-2-oxoetil acetato adicional (13 µl, 0.17 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60 °C por 2 h. A la mezcla de reacción enfriada se le agregó agua (1 ml) e hidróxido de litio (80mg, 3.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_3 acuoso desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (34 mg, 50%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 8.20 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.74 (t, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.33 (s, 4H), 1.55-1.28 (m, 14H)

APCI-MS m/z: [MH+] 491.4
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.82 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.58 min

Ejemplo 42

1-[4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-il]pirrolidin-3-ol



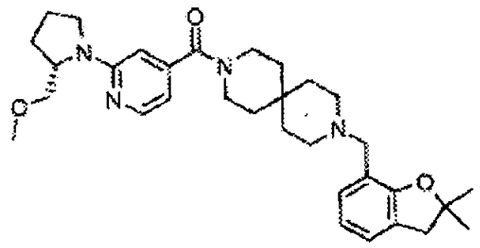
Se disolvieron 3-(2-cloroisonicotinoil)-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (68 mg, 0.15 mmol) y pirrolidin-3-ol (124 µl, 1.5 mmol) en NMP (1 ml) y se calentaron a 200 °C por 10 min en un aparato de microondas CEM. La mezcla se diluyó con CH_3CN y H2O y se purificó mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 10/90/0.1 a 60/40/0.1) luego se eluyó a través de una columna de intercambio iónico SCX para dar el compuesto del título como un sólido blanco (28 mg, 37%).

RMN ^{1}H (499.881 MHz, CD3OD) δ 8.07 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J= 7.7 Hz, 2H), 6.78 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J= 5.3, 1.1 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.53 (dt, J= 4.5, 2.2 Hz, 1H), 3.69 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.61-3.51 (m, 5H), 3.43 (d, J= 10.9 Hz, 1H), 3.36 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.56 (s, 4H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.61 (d, J= 5.4 Hz, 2H), 1.56 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.44 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 505.2 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.26 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.04 min

Ejemplo 43

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-{2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]isonicotinoil}-3,9-diazaespiro[5,5]undecano



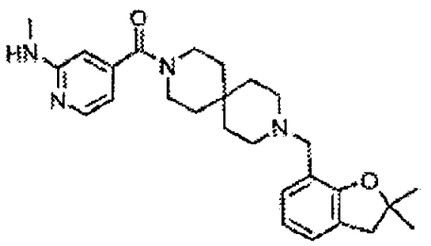
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 42 usando 3-(2-cloroisonicotinoil)-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (68 mg, 0.15 mmol) y (2S)-2-(metoximetil)pirrolidina (173 mg, 1.5 mmol) para producir el producto como un sólido blanco (12 mg, 15%).

RMN ^{1}H (499.881 MHz, CD3OD) δ 8.09 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J= 7.7 Hz, 2H), 6.78 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.76- 3.64 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.61-3.49 (m, 4H), 3.39-3.32 (m, 5H), 3.02 (s, 2H), 2.57 (s, 4H), 2.16-1.96 (m, 4H), 1.67-1.53 (m, 6H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.45 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 533.5 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.20 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 10.22 min

Ejemplo 44

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-N-metilpiridin-2-amina



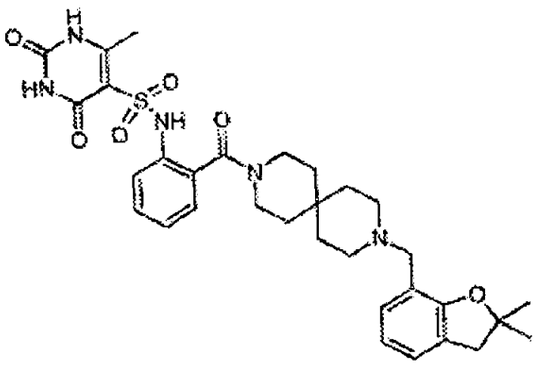
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 42 usando 3-(2-cloroisonicotinoil)-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (68 mg, 0.15 mmol) y metilamina (33% en EtOH) (1.41 ml, 15 mmol) para dar el producto como un sólido blanco (12 mg, 18%).

RMN ^{1}H (499.881 MHz, CD3OD) δ 8.00 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J= 7.2, 3.9 Hz, 2H), 6.79 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 6.47 (dd, J= 5.3, 1.3 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.68 (t, J= 5.9 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.36 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.59 (s, 4H), 1.68-1.58 (m, 6H), 1.55 (t, J= 5.7 Hz, 2H), 1.47-1.42 (m, 2H), 1.44 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 449.4 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.32 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.52 min

Ejemplo 45

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-sulfonamida



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 40 usando la sal de diclorhidrato del Ejemplo 39 y cloruro de 6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-sulfonilo como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (6 mg, 7%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 7.48-7.36 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.86-6.73 (m, 1H), 3.67-3.38 (m, 4H), 3.24-3.06 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.33 (s, 4H), 1.62-1.31 (m, 14H)

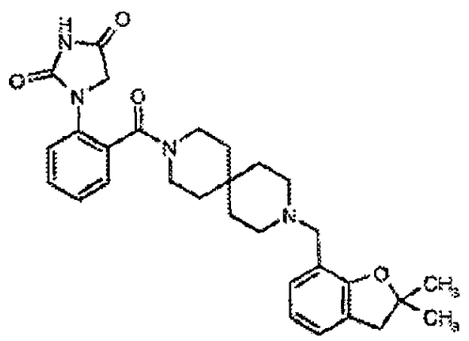
APCI-MS m/z: [MH+] 622.2

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.33 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 4.67 min

ABD

Ejemplo 46

1-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]imidazolidin-2,4-diona



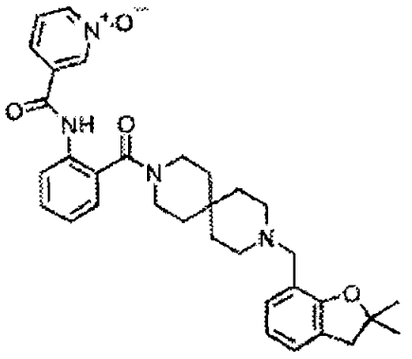
Una mezcla de la sal de diclorhidrato del Ejemplo 39 (70 mg, 0.14 mmol), isocianato de cloroacetilo (14 µl, 0.17 mmol), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (100 µl, 0.58 mmol) y tetrahidrofurano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se agregó hidruro de sodio (15 mg, 0.63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 1 h. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_3 acuoso desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (17 mg, 24%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 7.63-7.30 (m, 4H), 7.21-6.99 (m, 2H), 6.88-6.64 (m, 1H), 4.52-4.06 (m, 2H), 3.60-3.47 (m, 2H), 3.26-3.11 (m, 4H), 3.06-2.91 (m, 2H), 2.40- 2.21 (m, 4H), 1.62-1.24 (m, 14H)

APCI-MS m/z: [MH+] 517.2
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.81 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.63 min

Ejemplo 47

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}carbonil)fenil]nicotinamida 1-óxido



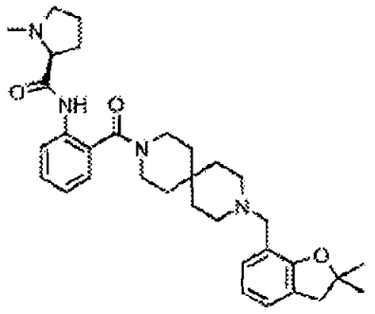
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 8 usando la sal de diclorhidrato del Ejemplo 39 y ácido nicotínico 1-óxido como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (8 mg, 9%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 8.60 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61-7.42 (m, 3H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.26-3.16 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 4H), 1.44-1.31 (m, 14H)

APCI-MS m/z: [MH+] 555.0
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.56 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.71 min

Ejemplo 48

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}carbonil)fenil]-1-metil-L-prolinamida



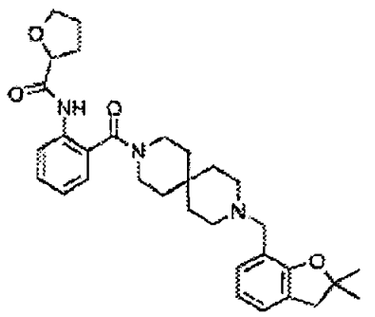
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 8 usando la sal de diclorhidrato del Ejemplo 39 y 1-metil-L-prolina como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (9 mg, 10%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.85 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 3.73-3.47 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.42-2.11 (m, 7H), 1.75 (s, 2H), 1.51-1.19 (m, 14H)

APCI-MS m/z: [MH+] 545.5
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.31 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 10.61 min

Ejemplo 49

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}carbonil)fenil]tetrahidrofuran-carboxamida



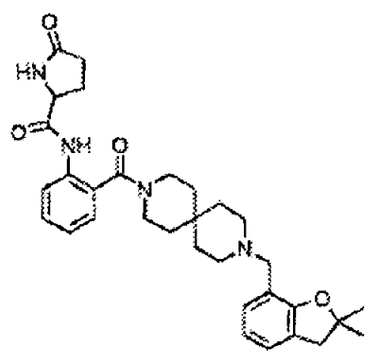
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 8 usando la sal de diclorhidrato del Ejemplo 39 y ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (17 mg, 19%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.61 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.27- 7.16 (m, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.74 (t, 1H), 3.86 (t, 1H), 3.77-3.64 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.15 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.33 (s, 4H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.53-1.21 (m, 14H)

APCI-MS m/z: [MH+] 532.4
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.17 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.89 min

Ejemplo 50

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]-5-oxoprolinamida



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 8 usando la sal de diclorhidrato del Ejemplo 39 y 5-oxoprolina como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (31 mg, 34%).

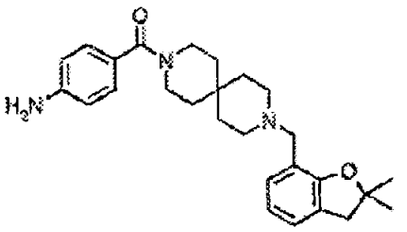
RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.62 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.32-7.17 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.79-6.69 (m, 1H),

4.22-4.14 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.41-2.24 (m, 5H), 2.17-2.06 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.55-1.27 (m, 14H)

APCI-MS m/z: [MH+] 545.2
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.51 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.93 min

Ejemplo 51

Trifluoroacetato de [4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]amina



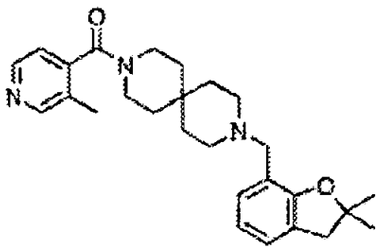
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 39 usando materiales de partida de diclorhidrato del Intermediario A y ácidos 4-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]benzóicos para dar el producto como un sólido blanco (88 mg, 80%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 7.29 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.68 (d, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.24 (d, 2H), 3.15-2.98 (m, 4H), 1.89 (d, 2H), 1.66-1.40 (m, 10H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 2H)

APCI-MS m/z: [MH+] 434.4
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.54 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.89 min

Ejemplo 52

Trifluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(3-metilisonicotinoil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



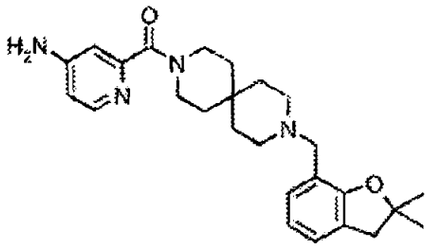
Una mezcla del Intermediario A (77 mg, 0.20 mmol), HBTU (83 mg, 0.22 mmol), ácido 3-metil-4-piridincarboxílico (30 mg, 0.22 mmol), trietilamina (140 µl, 1.0 mmol) y acetonitrilo (1 ml), se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción estaba completa, luego se acidificó con ácido acético. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (13 mg, 14%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.81-8.68 (m, 2H), 7.92-7.81 (m, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.92 (q, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.81 (d, 2H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.28-3.07 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.17-1.95 (m, 2H), 1.89-1.37 (m, 12H)

APCI-MS m/z: 434.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.30 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.34 min

Ejemplo 53

Trifluoroacetato de 2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4-amina



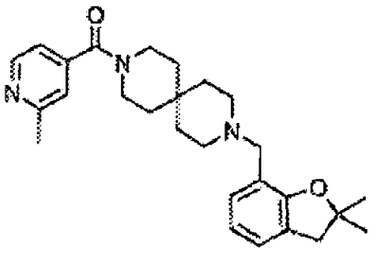
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento de síntesis del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y ácido 4-amino-2-piridincarboxílico como materiales de partida. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (6 mg, 6%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz3 CD3OD) δ 8.07 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.90-6.84 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.53-3.37 (m, 4H), 3.27-3.07 (m, 4H), 2.04 (d, 2H), 1.85-1.45 (m, 12H)

APCI-MS m/z: 435.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.09 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.62 min

Ejemplo 54

Trifluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(2-metilisonicotinoil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



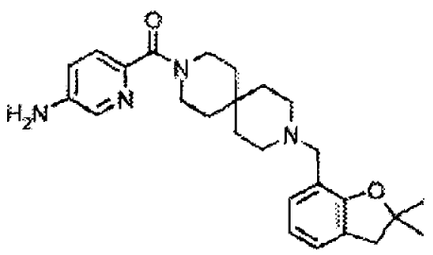
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y ácido 2-metil-4-piridincarboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (28 mg, 32%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.75 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.96-6.86 (m, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.47-3.32 (m, 4H), 3.27-3.04 (m, 4H), 2.79 (m, 3H), 2.03 (d, 2H), 1.87-1.54 (m, 6H), 1.49 (d, 6H)

APCI-MS m/z: 434.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.82 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.38 min

Ejemplo 55

Trifluoroacetato de 6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



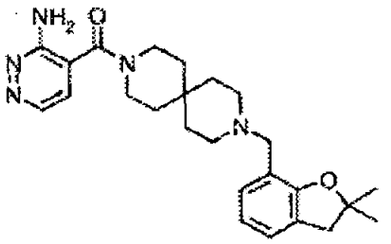
Una mezcla del Intermediario A (77 mg, 0.20 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (42 mg, 0.22 mmol), ácido 5-aminopicolínico (30 mg, 0.22 mmol), trietilamina (140 µl, 1.0 mmol) y acetonitrilo (1 ml), se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se acidificó con ácido acético. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (9 mg, 11%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.96 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.93 (t, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.75-3.52 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 3H), 3.25-3.13 (m, 2H), 3.11 (m, 3H), 2.04 (d, 2H), 1.78-1.58 (m, 6H), 1.54 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 435.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.34 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.75 min

Ejemplo 56

Trifluoroacetato de 4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridazin-3-amina



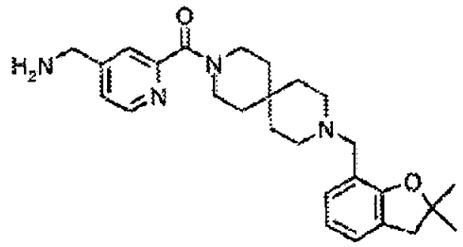
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y ácido 3-amino-4-piridazincarboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (40 mg, 46%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.53 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.47-3.36 (m, 3H), 3.27-3.14 (m, 2H), 3.11 (m, 3H), 2.03 (d, 2H), 1.89-1.56 (m, 6H), 1.50 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 436.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.04 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.17 min

Ejemplo 57

Trifluoroacetato de {[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4-il]metil}amina



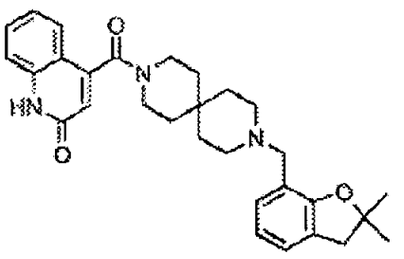
Una mezcla del Intermediario A (77 mg, 0.20 mmol), HBTU (83 mg, 0.22 mmol), ácido N-Boc-3-(aminometil)benzóico (56 mg, 0.22 mmol), trietilamina (140 µl, 1.0 mmol) y acetonitrilo (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente fue removido y se agregó una solución de metanol y cloruro de acetilo al aceite amarillo claro. Esta mezcla se agitó durante la noche, el solvente fue removido y el producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (9 mg, 10%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.66 (t, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.92 (td, 1H), 4.30-4.22 (m, 4H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 3H), 3.27-3.13 (m, 2H), 3.11 (m, 3H), 2.04 (d, 2H), 1.84-1.55 (m, 6H), 1.50 (d, 6H)

APCI-MS m/z: 449.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.04 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.17 min

Ejemplo 58

Trifluoroacetato 4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)quinolin-2-ol (sal)



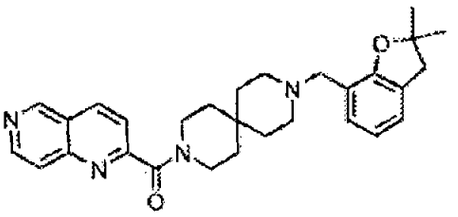
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y ácido 2-hidroxiquinolin-4-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (47 mg, 48%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.65-7.59 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.19 (t, 1H), 6.92 (q, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.93-3.77 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 3H), 3.28-3.15 (m, 2H), 3.11 (m, 3H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.93-1.54 (m, 6H), 1.54-1.30 (m, 6H)

APCI-MS m/z: 486.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.78 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.58 min

Ejemplo 59

Trifluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1,8-naftiridin-2-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



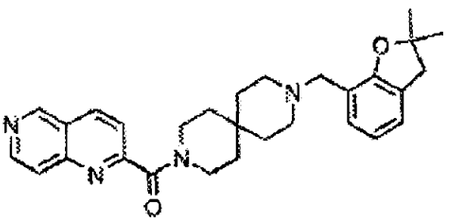
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y ácido 1,8-naftiridin-2-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (41 mg, 43%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 9.81 (d, 1H), 8.96 (dd, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.92 (q, 1H), 4.27 (d, 2H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.52-3.37 (m, 3H), 3.29-3.14 (m, 2H), 3.11 (m, 3H), 2.09 (d, 2H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.58- 1.45 (m, 6H)

APCI-MS m/z: 471.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.88 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.31 min

Ejemplo 60

Trifluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1,6-naftiridin-2-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



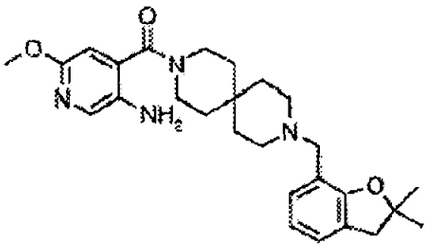
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y ácido 1,6-naftiridin-2-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (33 mg, 35%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 9.81 (d, 1H), 8.96 (dd, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.92 (q, 1H), 4.27 (d, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.53-3.37 (m, 3H), 3.29-3.14 (m, 2H), 3.11 (m, 3H), 2.09 (d, 2H), 1.90-1.59 (m, 6H), 1.58- 1.45 (m, 6H)

APCI-MS m/z: 471.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.35 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.44 min

Ejemplo 61

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-6-metoxipiridin-3-amina



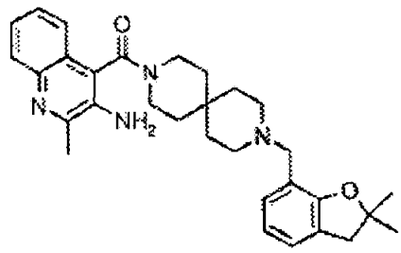
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y ácido 5-amino-2-metoxi-4-piridincarboxílico como materiales de partida. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_4OAc 10:90:0.1 a 95:5:0.1) para dar el producto como un sólido blanco (39 mg, 42%).

RMN ^1H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.71 (s, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.78 (t, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.56 (s, 4H), 1.66- 1.40 (m, 14H)

APCI-MS m/z: 465.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.98 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.59 min

Ejemplo 62

Trifluoroacetato de 4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-2-metilquinolin-3-amina



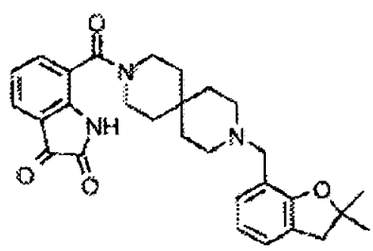
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y ácido 3-amino-2-metilquinolin-4-carboxílico como materiales de partida. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NBUOAc 10:90:0.1 y acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (12 mg, 12%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.00-7.93 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 3H), 7.32-7.14 (m, 2H), 6.92 (q, 1H), 4.25 (d, 2H), 4.08-3.81 (m, 2H), 3.46-3.34 (m, 3H), 3.28-3.17 (m, 2H), 3.10 (d, 3H), 2.82 (d, 3H), 2.12-1.95 (m, 2H), 1.90-1.57 (m, 6H), 1.55-1.26 (m, 6H)

APCI-MS m/z: 499.7 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.89 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 9.11 min

Ejemplo 63

Trifluoroacetato de 7-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-1H-indol-2,3-diona



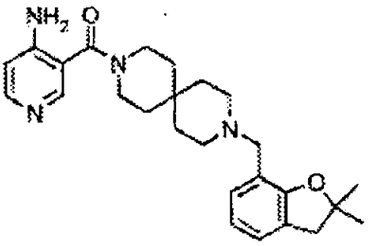
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y ácido 2,3-dioxoindolin-7-carboxílico como materiales de partida. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_4OAc 10:90:0.1 y acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido amarillo claro (19 mg, 13%).

RMN ^1H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.65 (d, 0.5 H), 7.54 (d, 0.5 H), 7.48 (d, 0.5 H) 7.32- 7.25 (m, 1.5 H), 7.23-7.11 (m, 2H), 6.92 (t, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.51-3.36 (m, 3H), 3.26-3.14 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.03 (d, 2H), 1.87-1.55 (m, 6H), 1.50 (s, 6H).

APCI-MS m/z: 488.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.11 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 5.24 min y 7.43 min

Ejemplo 64

Trifluoroacetato de 3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4-amina



Una mezcla del Intermediario A (77 mg, 0.20 mmol), PYBOP (114 mg, 0.22 mmol), ácido 4-aminonicotínico (37 mg, 0.22 mmol), trietilamina (140 µl, 1.0 mmol) y diclorometano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción estaba completa, y se acidificó con TFA. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de

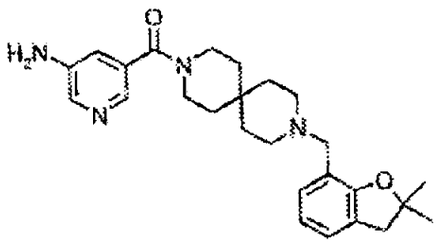
acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (41 mg, 31%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 8.13-8.01 (m, 2H), 7.22 (dd, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.55-3.22 (m, 6H), 3.04 (s, 4H), 1.74-1.36 (m, 14H)

APCI-MS m/z: 435.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.92 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.05 min

Ejemplo 65

5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



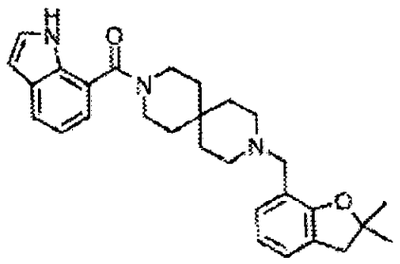
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y ácido 5-aminonicotínico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (14 mg, 16%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.58 (s, 4H), 1.66-1.49 (m, 7H), 1.43 (m, 7H)

APCI-MS m/z: 435.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.17 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.52 min

Ejemplo 66

Acetato de 3[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-indol-7-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



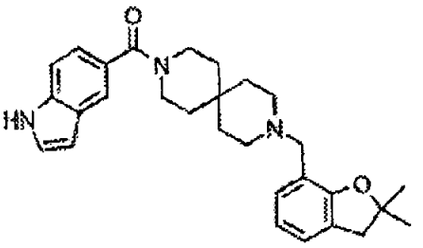
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y ácido 1H-indol-7-carboxílico como materiales de partida. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH4OAc 10:90:0.1 a 95:5:0.1) para dar el producto como un sólido blanco (60 mg, 58%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.66 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.18-7.05 (m, 3H), 6.87 (t, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.93-3.38 (m, 4H), 3.11-3.00 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.82-1.41 (m, 12H)

APCI-MS m/z: 458.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 8.81 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 11.00 min

Ejemplo 67

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-indol-5-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



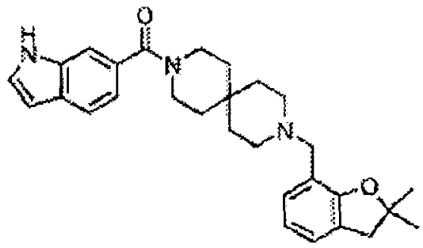
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y ácido indol-5-carboxílico como materiales de partida. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_4OAc 10:90:0.1 a 95:5:0.1) para dar el producto como un sólido blanco (63 mg, 69%).

RMN ^1H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.63 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.78 (t, 1H), 6.51 (d, 1H), 3.80-3.39 (m, 6H), 3.02 (s, 2H), 2.57 (s, 4H), 1.68- 1.39 (m, 14H)

APCI-MS m/z: 458.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.66 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 10.26 min

Ejemplo 68

Acetato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-indol-6-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y ácido indol-6-carboxílico como materiales de

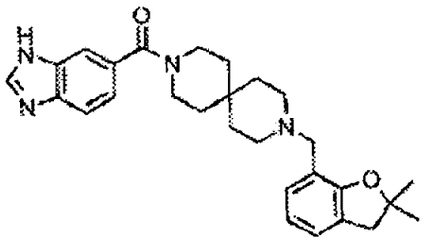
partida. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_4OAc 10:90:0.1 a 95:5:0.1) para dar el producto como un sólido blanco (58 mg, 56%).

RMN ^1H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.61 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.82-3.45 (m, 4H), 3.08 (s, 6H), 1.85-1.42 (m, 14H)

APCI-MS m/z: 458.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 8.35 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 10.51 min

Ejemplo 69

3-(1H-bencimidazol-6-ilcarbonil)-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y ácido 5-bencimidazolcarboxílico como materiales de partida. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_4OAc 10:90:0.1 a 95:5:0.1) para dar el producto como un sólido blanco (43 mg, 47%).

RMN ^1H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.78 (t, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.56 (s, 4H), 1.68-1.39 (m, 14H).

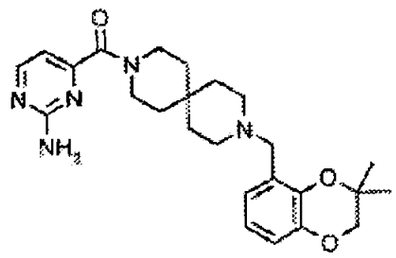
APCI-MS m/z: 459.6 [MH+]

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.52 min

HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.98 min

Ejemplo 70

Trifluoroacetato de 4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5,5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 77 usando el intermediario P y el intermediario Z como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (65 mg, 32%).

APCI-MS m/z: 452.2 [MH+]

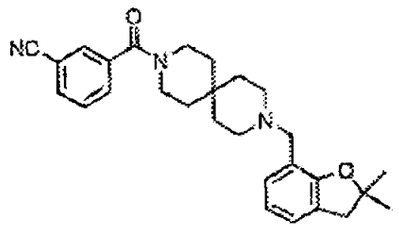
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.14 min

HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.82 min

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.38 (t, J= 4.8 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.78 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J= 7.7 Hz, 2H), 3.97 (d, J= 4.4 Hz, 2H), 3.75- 3.69 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 4H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 3H), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.39 (d, J= 7.7 Hz, 6H)

Ejemplo 71

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)benzonitrilo



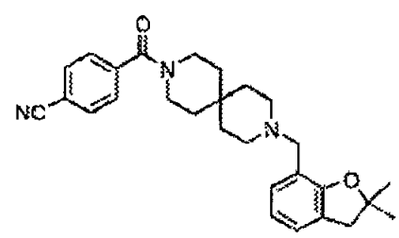
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y ácido 3-cianobenzóico como materiales de partida. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_4OAc 10:90:0.1 a 95:5:0.1) para dar el producto como un sólido blanco (54 mg, 61%).

RMN ^1H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.84-7.81 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.78 (t, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.55 (s, 4H), 1.67-1.52 (m, 6H), 1.44 (s, 8H)

APCI-MS m/z: 444.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.91 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 10.10 min

Ejemplo 72

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)benzonitrilo



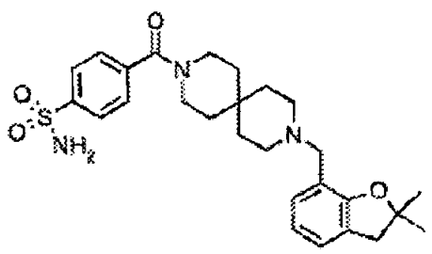
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y ácido 4-cianobenzóico como materiales de partida. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_4OAc 10:90:0.1 a 95:5:0.1) para dar el producto como un sólido blanco (53 mg, 60%).

RMN ^1H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.82 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.78 (t, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.35-3.33 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.54 (s, 4H), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.44 (s, 8H)

APCI-MS m/z: 444.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.91 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 10.12 min

Ejemplo 73

Trifluoroacetato de 4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)bencenisulfonamida



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 52 usando el Intermediario A y 4-carboxibencenosulfonamida como materiales de partida. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_4OAc 10:90:0.1 y acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (31 mg, 21%).

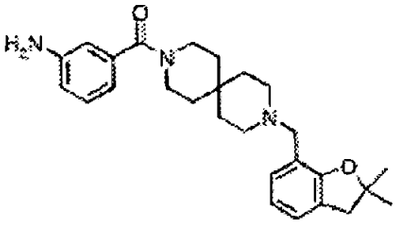
RMN ^1H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.98 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.20

(d, 1H), 6.92 (t, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.45-3.34 (m, 4H), 3.27-3.07 (m, 4H), 2.04 (d, 2H), 1.84-1.40 (m, 12H).

APCI-MS m/z: 498.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.67 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.78 min

Ejemplo 74

Trifluoroacetato de [3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]amina



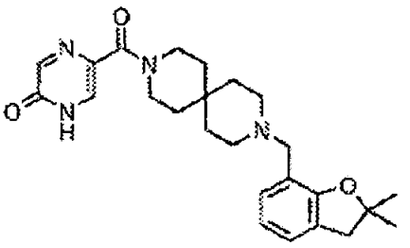
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 57 usando el Intermediario A y ácido Boc-3-aminobenzóico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (78 mg, 59%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.39 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.92 (t, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.49-3.36 (m, 4H), 3.27- 3.06 (m, 4H), 2.04 (d, 2H), 1.83-1.38 (m, 12H)

APCI-MS m/z: 434.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.48 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.93 min

Ejemplo 75

Trifluoroacetato de 5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirazin-2(lH)-ona



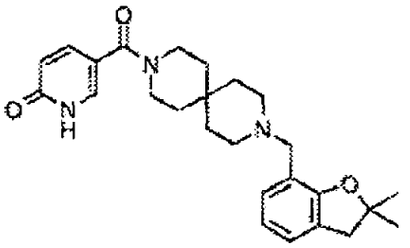
El compuesto se preparó mediante el procedimiento de acoplamiento de amida del Intermediario S, usando el Intermediario A y ácido 5-hidroxipirazin-2-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (25 mg, 23%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.30 (d, J= 6.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 6.93 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.77-3.67 (m, 4H), 3.45- 3.36 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.69- 1.60 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.50 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 437.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.55 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 4.90 min

Ejemplo 76

Trifluoroacetato de 5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2(1H)-ona



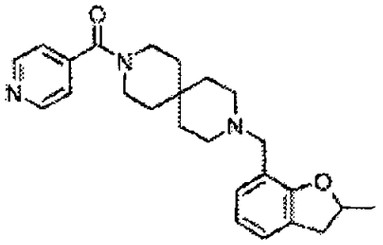
El compuesto se preparó mediante el procedimiento de acoplamiento de amida del Intermediario S, usando el Intermediario A y ácido 6-hidroxinicotínico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (65 mg, 61%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.74-7.58 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.01-6.84 (m, 1H), 6.61-6.41 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.74-3.52 (m, 4H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.27-3.06 (m, 6H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)

APCI-MS m/z: 436.6 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.39 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.08 min

Ejemplo 77

Trifluoroacetato de 3-isonicotinoil-9-[(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9- diazaespiro[5.5]undecano



Una mezcla del Intermediario D (66 mg, 0.41mmol), Intermediario S (106 mg, 0.41 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (174 mg, 0.81 mmol) y acetonitrilo (2 ml) se calentó a 40 °C por 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con hidrógeno carbonato de sodio acuoso, la capa orgánica fue evaporada

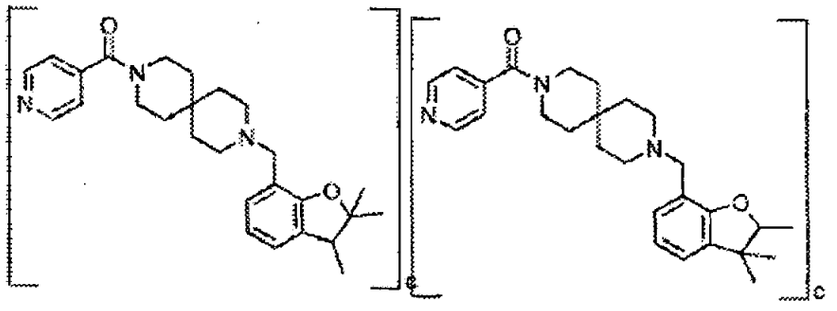
y el residuo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (40 mg, 19%)

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.88-8.74 (m, 2H), 7.81-7.64 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 1H), 5.10-4.96 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 2H), 3.78 (d, J= 4.6 Hz, 2H), 3.46-3.33 (m, 6H), 3.27-3.08 (m, 2H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.04 (d, J= 13.4 Hz, 2H), 1.82 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.51-1.43 (m, 3H)

APCI-MS m/z: 406.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.19 min

Ejemplo 78

3-isonicotinoil-9-[(2,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano y 3-isonicotinoil-9-[(2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



La mezcla del compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 77 usando el Intermediario T y el Intermediario S para dar un amezcla de producto isomérica 1:1 como un sólido blanco (130 mg, 45%).

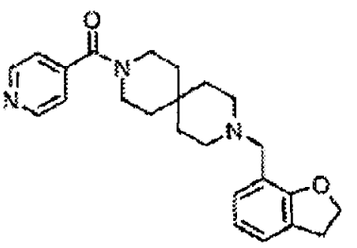
RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.79 (d, J= 4.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J= 5.9 Hz, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 4.54-4.44 (m,

0.5H), 4.32-4.23 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 4H), 3.28-3.08 (m, 2.5H), 2.04 (d, J= 13.9 Hz, 2H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.74-1.54 (m, 4H), 1.53-1.23 (m, 8.5H), 1.13 (d, J- 4.9 Hz, 1.5H)

APCI-MS m/z: 434.4 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.62/5.69 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.60/8.65 min

Ejemplo 79

Trifluoroacetato de 3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilmetil)-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 77 usando el 2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbaldehído y el Intermediario S para dar el producto como un sólido blanco (38 mg, 24%).

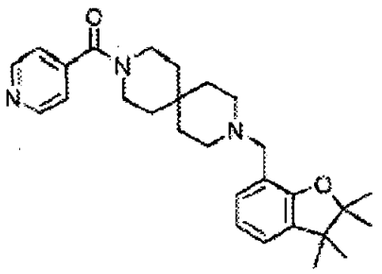
RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.88-8.74 (m, 2H), 7.84-7.65 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 6.99-6.89 (m, 1H), 4.65 (q, J= 8.7 Hz, 2H), 4.28 (d, J= 11.4 Hz, 2H), 3.78 (d, J= 4.2 Hz, 2H), 3.46-3.33 (m, 4H), 3.30-3.09 (m, 4H), 2.03 (d, J= 14.8 Hz, 2H), 1.82 (t, J= 5.3 Hz, 1H), 1.75-1.54 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 1H)

APCI-MS m/z: 392.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 3.93 min

HPLC (Método B) Tiempo de retención: 6.96 min

Ejemplo 80

Trifluoroacetato de 3-isonicotinoil-9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



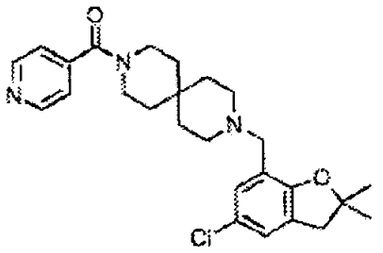
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 77 usando el Intermediario G y el Intermediario S para dar el producto como un sólido blanco (125 mg, 80%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.79 (d, J= 2.6 Hz, 2H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 1H), 4.27 (d, J= 11.5 Hz, 2H), 3.77 (d, J= 4.3 Hz, 2H), 3.44-3.33 (m, 4H), 3.26-3.07 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.74-1.54 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 1H), 1.36 (d, J= 11.4 Hz, 6H), 1.22 (d, J= 6.0 Hz, 6H)

APCI-MS m/z: 448.4 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.11 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.81 min

Ejemplo 81

Trifluoroacetato de 3-[(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



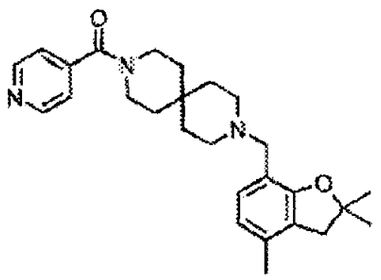
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 77 usando el Intermediario F y el Intermediario S para dar el producto como un sólido blanco (91 mg, 52%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.82 (d, J= 5.2 Hz, 2H), 7.79 (d, J= 6.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J= 11.2 Hz, 2H), 4.24 (d, J= 11.0 Hz, 2H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.45-3.32 (m, 4H), 3.28-3.09 (m, 5H), 2.04 (d, J= 14.9 Hz, 2H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.50 (d, J= 11.0 Hz, 6H)

APCI-MS m/z: 454.3/456.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.11 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 9.41 min

Ejemplo 82

Trifluoroacetato de 3-isonicotinoil-9-[(2,2,4-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9- diazaespiro[5.5]undecano



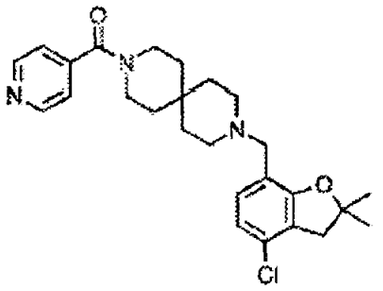
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 77 usando el Intermediario H y el Intermediario S para dar el producto como un sólido blanco (124 mg, 73%).

RMN ^{1}H NMR (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.80 (d, J= 5.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J= 4.7 Hz, 2H), 7.14-7.06 (m, 1H), 6.79-6.71 (m, 1H), 4.21 (d, J= 11.5 Hz, 2H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.43- 3.32 (m, 5H), 3.24-3.06 (m, 2H), 3.03 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 2.24 (d, J= 4.1 Hz, 3H), 2.08- 1.98 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 4H), 1.50 (d, J= 11.3 Hz, 6H)

APCI-MS m/z: 434.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.79 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.60 min

Ejemplo 83

Trifluoroacetato de 3-[(4-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 77 usando el Intermediario U y el Intermediario S para dar el producto como un sólido blanco (100 mg, 57%).

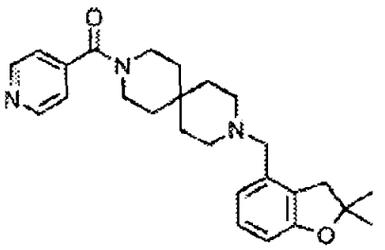
RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.84 (s, 2H), 7.88-7.77 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 4.24 (d, J= 10.9 Hz, 2H), 3.78 (d, J= 4.5 Hz, 2H), 3.45-3.32 (m, 4H), 3.25-3.07 (m, 4H), 2.03 (d, J= 14.7 Hz, 2H), 1.84-1.78 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 3H)3 1.62- 1.43 (m, 8H)

APCI-MS m/z: 454.1/456.1 [MH+]

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 9.07 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 9.17 min

Ejemplo 84

Trifluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9- diazaespiro[5.5]undecano



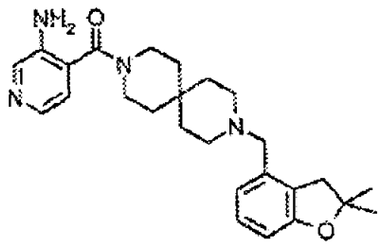
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 77 usando el Intermediario W y el Intermediario S para dar el producto como un sólido blanco (15 mg, 12%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.81-8.73 (m, 2H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.23 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.78 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 4.25 (d, J= 11.1 Hz, 2H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 4H), 3.29-3.11 (m, 5H), 2.05 (d, J= 14.8 Hz, 2H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.48 (d, J= 6.1 Hz, 6H)

APCI-MS m/z: 420.4 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.87 min

Ejemplo 85

Trifluoroacetato de 4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



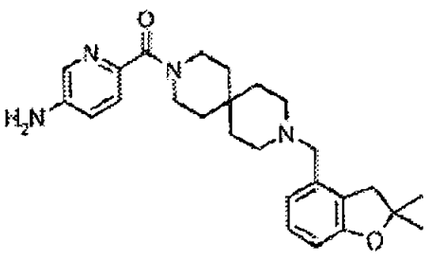
El compuesto se preparó mediante el procedimiento de acoplamiento de amida del Intermediario S y usando el Intermediario C y ácido 3-aminoisonicotínico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (60 mg, 41%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.48-3.34 (m, 4H), 3.26-3.12 (m, 5H), 2.03 (d, J= 14.3 Hz, 2H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.78-1.55 (m, 4H), 1.48 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 435.4 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.81 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.79 min

Ejemplo 86

Trifluoroacetato de 6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



El compuesto se preparó mediante el procedimiento de acoplamiento de amida del Intermediario S y usando el Intermediario C y ácido 5-ammopiridin-

carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (38 mg, 26%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.98 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.23 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.74-3.57 (m, 4H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.28-3.13 (m, 4H), 2.04 (d, J= 14.6 Hz, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 2H), 1.48 (s, 6H)

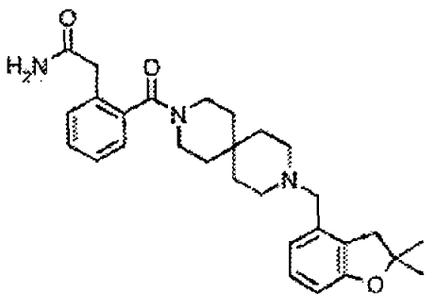
APCI-MS m/z: 435.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.03 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.68 min

La sal de bencenosulfonato correspondiente se preparó por calentamiento de una solución 20 mM (307.18 ml) de 6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina en i-PrOH hasta 40 °C y agregando una solución 80 mM (76.79 ml) de Ácido Benceno Sulfónico en i-PrOH. La solución combinada se agitó a 40 °C por 1h y luego durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales fueron entonces filtrados y secados bajo vacío. Rendimiento 2.7 g (73%)

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.03 (s, 1H), 7.85 (d, J= 1.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.19 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 6.78 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 4H), 3.27 - 3.07 (m, 6H), 1.90 (d, J= 14.3 Hz, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.54 (t, J= 12.0 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.39 - 1.31 (m, 2H)

Ejemplo 87

Trifluoroacetato de 2-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida



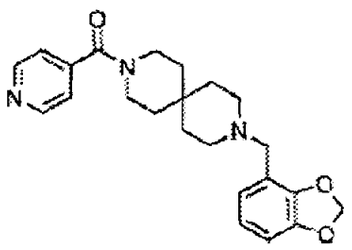
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 77 usando el Intermediario W y el Intermediario V para dar el producto como un sólido blanco (90 mg, 49%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.45-7.38 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 6.96 (t, J= 6.7 Hz, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 4.24 (d, J= 14.0 Hz, 2H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.16 (d, J= 13.1 Hz, 2H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 4H)3 1.56 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 1.48 (d, J= 7.7 Hz, 6H)

APCI-MS m/z: 476.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.04 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.21 min

Ejemplo 88

Trifluoroacetato de 3-(1,3-benzodioxol-4-ilmetil)-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



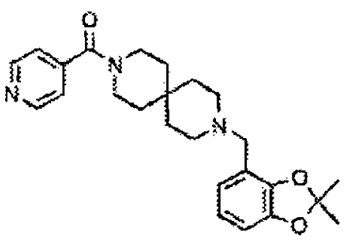
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 usando el 1,3-benzodioxol-4-carbaldehído y el Intermediario S para dar el producto como un sólido blanco (68 mg, 35%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.86 (d, J= 5.1 Hz, 2H), 7.98-7.74 (m, 2H), 6.95 (d, J = 3.0 Hz, 3H), 6.05 (d, J= 8.9 Hz, 2H), 4.31 (d, J= 10.4 Hz, 2H), 3.78 (d, J= 4.6 Hz, 2H), 3.51-3.39 (m, 2H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.29-3.10 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.77-1.61 (m, 3H), 1.61-1.54 (m, 1H), 1.50-1.42 (m, 1H)

APCI-MS m/z: 394.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 3.25 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 6.68 min

Ejemplo 89

3-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



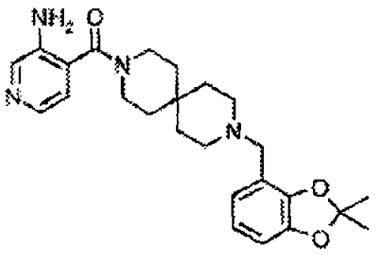
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento sintético del Intermediario A, usando el Intermediario S y 2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído como materiales de partida. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_3 acuoso desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (26 mg, 32%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.32 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.41 (s, 2H), 6.93 (s, 3H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.33-2.97 (m, 6H), 1.90 (d, J= 14.0 Hz, 2H), 1.78-1.23 (m, 12H)

APCI-MS m/z: [MH+] 422.3
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.51 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.44 min

Ejemplo 90

4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



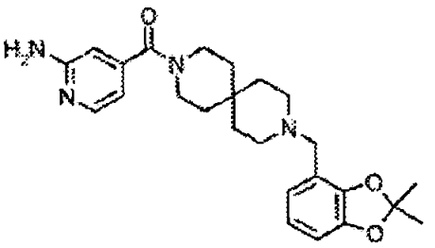
Preparada de acuerdo con el Ejemplo 24 usando el Intermediario B (78 mg, 0.20 mmol) y ácido 3-aminoisonicotínico (33 mg, 0.24 mmol) y purificada mediante cromatografñia de intercambio iónico SCX para dar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 57%).

RMN ^{1}H NMR (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.82 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J= 4.9 Hz, 1H), 6.81-6.72 (m, 2H), 6.65 (dd, J= 7.0, 1.9 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.52 (s, 4H), 1.64 (s, 6H), 1.62-1.42 (m, 8H)

APCI-MS m/z: 437.1 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.79 min

Ejemplo 91

4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina



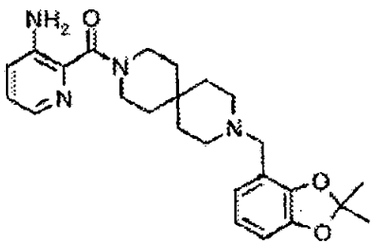
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento sintético del Intermediario A, usando el Intermediario L y 2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído como materiales de partida. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_3 acuoso desde 10:90:0.1 hasta 95:5:0.1) para dar el producto como un sólido blanco (30 mg, 15%).

RMN ^1H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 7.93 (d, 1H), 6.80-6.65 (m, 2H), 6.37 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.07 (d, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.33 (s, 4H), 1.61 (s, 6H), 1.51-1.27 (m, 8H)

APCI-MS m/z: [MH+] 437.1
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.81 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.63 min

Ejemplo 92

2-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



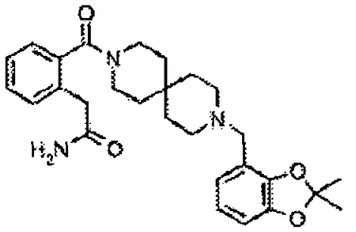
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 24, usando el Intermediario B (78 mg, 0.20 mmol) y ácido 3-aminopiridin-2-carboxílico (33 mg, 0.24 mmol) y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico SCX para dar el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg, 46%)

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.82 (dd, J= 3.9, 1.9 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.81-6.73 (m, 2H), 6.69-6.64 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.38- 3.32 (m, 2H), 2.57 (s, 4H), 1.64 (s, 6H), 1.63-1.57 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 2H)

APCI-MS m/z: 437.1 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.82 min

Ejemplo 93

Trifluoroacetato de 2-[2-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento sintético del Intermediario A, usando el Intermediario V y 2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído como materiales de partida. El producto crudo fue purificado

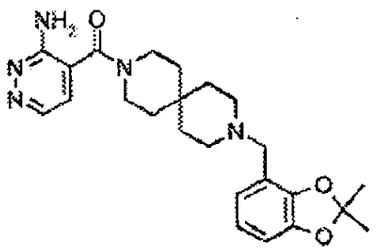
mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (43 mg, 28%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.44 (s, 1H), 7.47-7.22 (m, 3H), 7.16 (t, J= 7.1 Hz, 1H), 6.97-6.81 (m, 3H), 4.23 (dd, 2H), 4.11-2.94 (m, H20, 12H), 1.97-1.75 (m, 2H), 1.74- 1.14 (m, 12H)

APCI-MS m/z: [MH+] 478.3
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.96 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.30 min

Ejemplo 94

Trifluoroacetato de 4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridazin-3-amina



La 4-(3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-ilcarbonil)piridazin-3-amina se preparó usando el procedimiento de acoplamiento de amida del Ejemplo 8 y el procedimiento de clivado de Boc del Intermediario A, usando la sal de ácido clorhídrico de *ter*-butil 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato y ácido 3-aminopiridazin-4-carboxílico como materiales de partida. Este intermediario reaccionó con 2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-carbaldehído, usando el procedimiento sintético del Intermediario A. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA dede

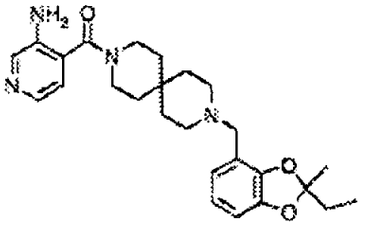
10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (268 mg, 75%).

RMN ^{1}H NMR (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.55 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.83-7.49 (m, 3H), 7.06- 6.78 (m, 3H), 4.93-3.66 (m, 4H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.35-2.96 (m, 6H), 1.95-1.27 (m, 14H)

APCI-MS m/z: [MH+] 438.3
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.41 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.24 min

Ejemplo 95

Trifluoroacetato de 4-({9-[(2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



(a) 2-etil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol

Una mezcla de 3-metilbenceno-1,2-diol (4.73 g, 38.3 mmol), pentóxido de fósforo (6.00 g, 42.3 mmol), 2-butanona (5 ml, 55.4 mmol) y tolueno se agitó a 75 ºC por 16 h y se filtró a través de sílice. El producto crudo fue purificado mediante destilación para dar el producto como un aceite amarillo (6.16 g, 91%)

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 6.70-6.57 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.90 (q, 2H), 1.56 (s, 3H), 0.92 (t, 3H)

GC-MS m/z: [M+] 178.1

(b) 4-(bromometil)-2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol

Una mezcla de 2-etil-2,4-dimetil-1,3-benzodioxol (0.59 g, 3.33 mmol), N-bromosuccinimida (580 mg, 3.26 mmol), AIBN (30 mg, 0.18 mmol) y tetraclorometano (10 ml) se calentó bajo una fuerte irradiación UV a 60 °C por 1 h, se filtró y evaporó. El producto crudo se usó directamente en el siguiente paso.

GC-MS m/z: [M+] 255.9

(c) Trifluoroacetato de 4-({9-[(2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina

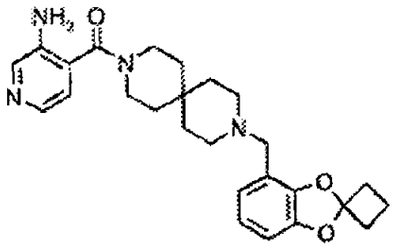
Una mezcla del Intermediario M (89mg, 0.35 mmol), carbonato de potasio (91 mg, 0.66 mmol) y DMF se agitó a temperatura ambiente y se agregó 4-(bromometil)-2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol crudo por porciones hasta que la LC-MS mostró el consumo completo del Intermediario M. La mezcla fue acidificada y purificada mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 hasta 95/5/0.1) para dar el producto como un sólido blanco (48 mg, 34%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 8.12 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.98-6.84 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 3.72-3.00 (m, 8H), 2.03-1.80 (m, 4H), 1.79-1.20 (m, 9H), 0.94 (s, 3H)

APCI-MS m/z: [MH+] 451.4
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.72 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.20 min

Ejemplo 96

Trifluoroacetato de 4-{[9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclobutan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il]carbonil}piridin-3-amina

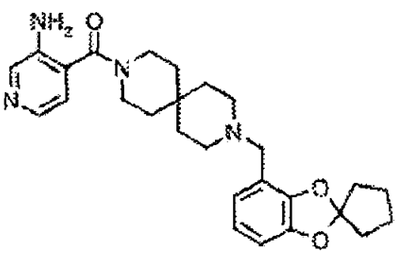


El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento sintético del ejemplo 95 usando ciclobutanona para dar el producto como un sólido blanco (26 mg, 32%).

APCI-MS m/z: [MH+] 449.3
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.21 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.58 min

Ejemplo 97

4-{[9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il]carbonil}piridin-3-amina



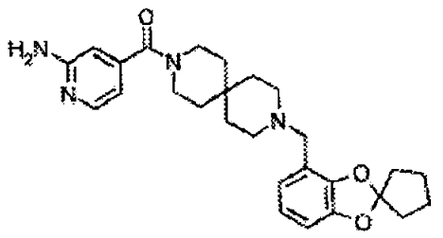
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento sintético del Intermediario A, usando el Intermediario M y espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentan]-4-carbaldehído. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_3 acuoso desde 10:90:0.1 hasta 95:5:0.1) para dar el producto como un sólido blanco (30 mg, 15%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.92 (d, H), 6.79-6.69 (m, 3H), 3.65-3.46 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.26-3.09 (m, 2H), 2.42-2.27 (m, 4H), 2.09-1.94 (m, 4H), 1.81-1.70 (m, 4H), 1.53-1.26 (m, 8H)

APCI-MS m/z: [MH+] 463.4
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.98 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.65 min

Ejemplo 98

Trifluoroacetato de 4-{[9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il]carbonil}piridin-2-amina



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento sintético del Intermediario A, usando el Intermediario L y espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentan]-4-carbaldehído. El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_3 acuoso desde 10:90:0.1 hasta 95:5:0.1) para dar el producto como un sólido blanco (45 mg, 22%).

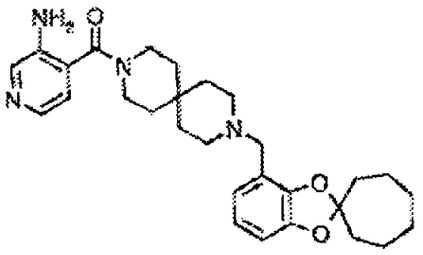
RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 8.03-7.95 (m, 1H), 7.00-6.86 (m, 3H), 6.79-6.68 (m, 2H), 4.26 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.30-2.99 (m, 6H), 2.08 (d, 4H), 1.90 (d, 2H), 1.84-1.75 (m, 4H), 1.68 (s, 1H), 1.62-1.47 (m, 3H), 1.41 (s, 1H), 1.34-1.27 (m, 1H)

APCI-MS m/z: [MH+] 434.2

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.11 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.67 min

Ejemplo 99

Trifluoroacetato de 4-{[9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-cicloheptan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il]carbonil}piridin-3-amina



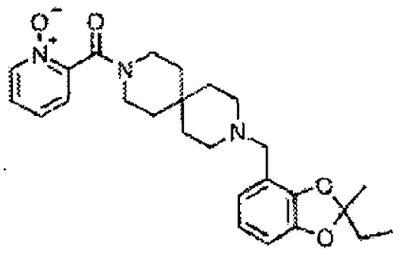
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento sintético del ejemplo 95 usando el Intermediario M y cicloheptanona para dar el producto como un sólido blanco (70 mg, 33%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.53 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.96-6.84 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 3.99-3.35 (m, H20, 2H), 3.32-2.99 (m, 6H), 2.09 (s, 4H), 1.86 (d, 2H), 1.77-1.26 (m, 14H)

APCI-MS m/z: [MH+] 491.4
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.70 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 10.10 min

Ejemplo 100

Trifluoroacetato de 3-[(2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-9-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



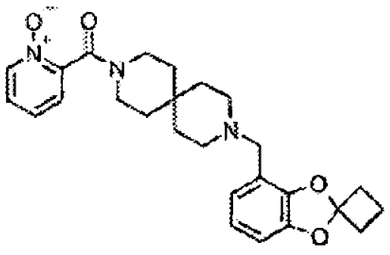
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento sintético del ejemplo 95 usando el Intermediario N para dar el producto como un sólido blanco (18 mg, 16%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.40 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 7.51-7.35 (m, 3H), 6.96- 6.84 (m, 3H), 4.29-4.19 (m, 2H), 3.72-2.96 (m, 8H), 2.02-1.89 (m, 4H), 1.89-1.19 (m, 9H), 0.94 (dd, 3H)

APCI-MS m/z: [MH+] 452.3
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.68 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.67 min

Ejemplo 101

Trifluoroacetato de 3-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclobutan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



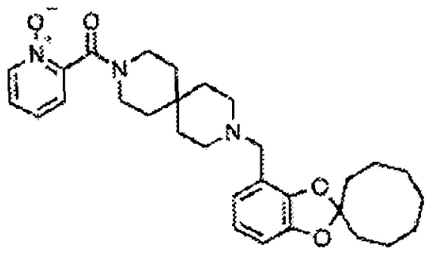
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento sintético del ejemplo 95 usando el Intermediario N y ciclobutanona para dar el producto como un sólido blanco (22 mg, 20%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.39 (d, 1H), 8.27 (t, 1H), 7.53-7.37 (m, 3H), 7.03- 6.87 (m, 3H), 4.27 (dd, J= 13.0, 4.4 Hz, 2H), 3.73-2.94 (m, 8H), 2.62 (q, 4H), 2.01-1.17 (m, 10H)

APCI-MS m/z: [MH+] 450.3
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.47 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.55 min

Ejemplo 102

Trifluoroacetato de 3-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclooctan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



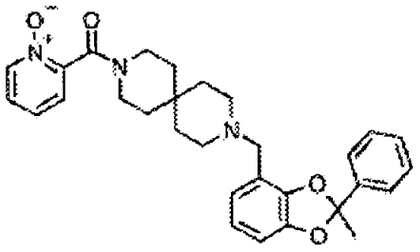
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento sintético del ejemplo 95 usando el Intermediario N y ciclooctanona para dar el producto como un sólido blanco (73 mg, 58%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.35 (s, 1H), 8.30-8.23 (m, 1H), 7.51-7.36 (m, 3H), 6.95-6.85 (m, 3H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.71-3.18 (m, 8H), 3.19-2.91 (m, 4H), 2.14-2.00 (m, 4H), 2.00-1.20 (m, 14H)

APCI-MS m/z: [MH+] 506.4
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.93 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 9.66 min

Ejemplo 103

Acetato de 3-[(2-metil-2-fenil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-9-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



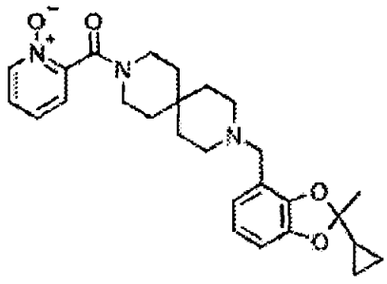
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento sintético del ejemplo 95 usando el Intermediario N y acetofenona y se convirtió a un asal de ácido acético para dar el producto como un sólido blanco (6 mg, 5%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 8.26 (d, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 7.51-7.34 (m, 6H), 6.77 (s, 3H), 3.69-3.44 (m, 2H), 3.15-2.91 (m, 4H), 2.44-2.25 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.54-1.20 (m, 8H)

APCI-MS m/z: [MH+] 500.4
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.90 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.68 min

Ejemplo 104

Trifluoroacetato de 3-[(2-ciclopropil-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-9-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



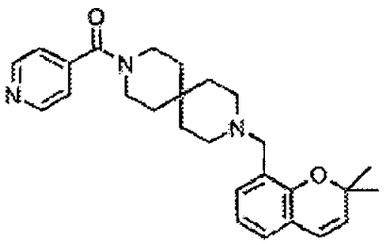
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento sintético del ejemplo 95 usando el Intermediario N y 1-ciclopropiletanona para dar el producto como un sólido blanco (9 mg, 10%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.29 (s, 1H), 8.27 (t, 1H), 7.52-7.37 (m, 3H), 6.95- 6.83 (m, 3H), 4.29-4.20 (m, 2H), 3.72-2.95 (m, 6H), 2.00-1.79 (m, 2H), 1.77-1.16 (m, 12H), 0.61-0.43 (m, 4H)

APCI-MS m/z: [MH+] 464.2
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.82 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 5.90 min

Ejemplo 105

Trifluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-2H-cromen-8-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



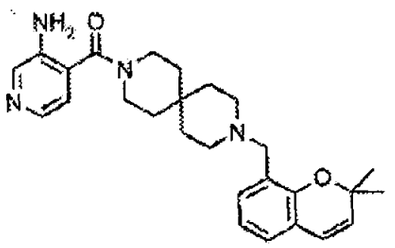
Se disolvieron 3-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (52 mg, 0.20 mmol), 2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-carbaldehído (41 mg, 0.22 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0.40 mmol) en diclorometano (5 ml) y se agregó ácido acético (300 µl). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después de lo cual se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se evaporó y el producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 10/90/0.1 a 70/30/0.1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 66%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.77 (d, J= 5.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J= 6.3 Hz, 2H), 7.27 (t, J= 6.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.43 (dd, J= 9.8, 3.7 Hz, 1H), 5.79 (dd, J= 9.8, 5.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J= 11.3 Hz, 2H), 3.78 (t, J= 9.8 Hz, 2H), 3.47-3.33 (m, 4H), 3.26-3.11 (m, 2H), 2.04 (d, J= 15.1 Hz, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.75- 1.56 (m, 5H), 1.48 (d, J= 11.8 Hz, 6H)

APCI-MS m/z: 432.2 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.91 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.96 min

Ejemplo 106

Trifluoroacetato de 4-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



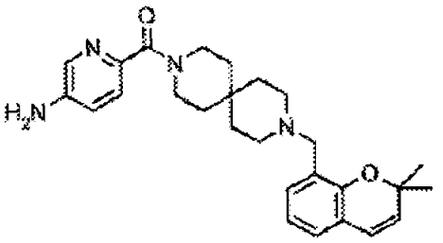
El compuesto se preparó mediante el procedimiento de acoplamiento de amida del Intermediario S, usando el Intermediario K y ácido 3-aminoisonicotínico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (27 mg, 23%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.98 (d, J= 4.9 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 6.96 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 5.79 (d, J= 9.5 Hz, 1H), 4.37-4.26 (m, 2H), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.50- 3.33 (m, 4H), 3.28-3.13 (m, 4H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.91-1.56 (m, 6H), 1.51 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 447.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.67 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 9.00 min

Ejemplo 107

Trifluoroacetato de 6-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



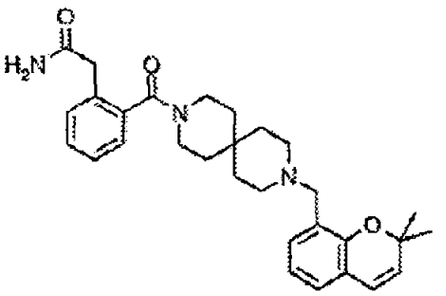
El compuesto se preparó mediante el procedimiento de acoplamiento de amida del Intermediario S, usando el Intermediario K y ácido 5-aminopiridin-2-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (10 mg, 8%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.99 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.27 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 6.96 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 5.80 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.66 (bs, 4H), 3.43 (d, > J= 13.4 Hz, 2H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.05 (d, J= 14.7 Hz, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.71-1.61 (m, 3H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.50 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 447.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.96 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.57 min

Ejemplo 108

Acetamida de 2-[2-({9-[(2,2-dimetil-2H-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida



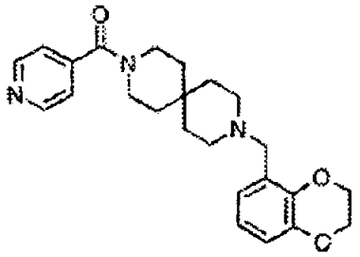
Se disolvieron 2-[2-(3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-ilcarbonil)fenil]acetamida (80 mg, 0.25 mmol), 2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-carbaldehído (53 mg, 0.28 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (106 mg, 0.50 mmol) en CH_3CN (5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se disolvió en diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodi oacuoso saturado. La capa orgánica fue evaporada y el producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 10/90/0.1 a 70/30/0.1) luego se eluyó a través de una columna de intercambio iónico SCX para producir el compuesto del título como un sólido blanco (45 mg, 37%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.41-7.37 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.23 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.16 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 6.81 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J= 9.8 Hz, 1H), 5.68 (d, J= 9.7 Hz, 1H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.57 (s, 4H), 1.65-1.54 (m, 6H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.40 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 488.4 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.97 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 9.38 min

Ejemplo 109

Trifluoroacetato de 3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilmetil)-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



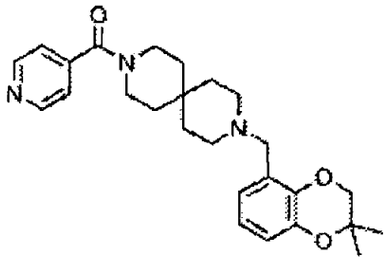
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 usando el 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbaldehído y el Intermediario S para dar el producto como un sólido blanco (85 mg, 42%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.79 (d, J= 4.7 Hz, 2H), 7.71 (d, J= 6.1 Hz, 2H), 7.05-6.88 (m, 3H), 4.43-4.23 (m, 4H), 3.85-3.71 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 6H), 3.28-3.10 (m, 4H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.75-1.42 (m, 5H)

APCI-MS m/z: 408.4 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 3.74 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 6.79 min

Ejemplo 110

Trifluoroacetato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano

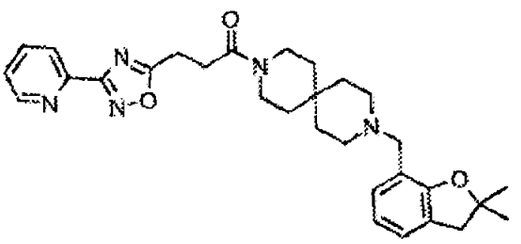


El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 77 usando el Intermediario J y el Intermediario S para dar el producto como un sólido blanco (120 mg, 70%).

APCI-MS m/z: 436.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.71 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.78 min

Ejemplo 111

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-[3-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Ejemplo 24, usando el diclorhidrato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (60 mg, 0.16 mmol) y ácido 3-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanóico (42 mg, 0.19 mmol). El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 10/90/0.1 a 70/30/0.1), luego se eluyó a través de una columna de intercambio iónico SCX para producir el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg, 31%).

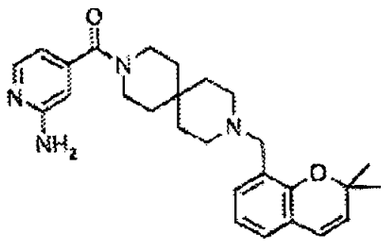
RMN ^{1}H (499.881 MHz, CD3OD) δ 8.70 (d, J- 4.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 8.02 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J= 6.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, J= 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.2, 3.8 Hz, 1H), 6.93 (td, J= 7.5, 3.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J= 6.6 Hz, 2H), 3.62-3.52 (m, 4H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 3.23-3.15 (m,

2H), 3.13-3.05 (m, 4H), 2.01 (d, J= 15.7 Hz, 2H), 1.76 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 1.67-1.58 (m, 3H), 1.54 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 1.50 (d, J= 5.3 Hz, 6H), 1.42 (t, J= 5.7 Hz, 1H)

APCI-MS m/z: 516.2 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.20 min

Ejemplo 112

4-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina (trifluoroacetato)



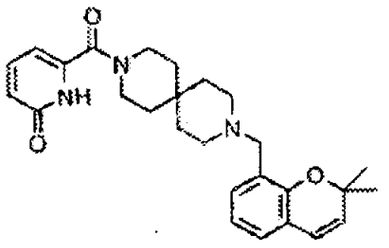
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento de acoplamiento de amida del Intermediario S, usando el Intermediario K y ácido 2-aminoisonicotínico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (46 mg, 33%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.97-7.89 (m, 1H), 7.27 (d, J= 7.5 Hz3 1H), 7.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.85 (t, J= 5.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J= 10.0 Hz, 1H), 5.84-5.74 (m, 1H), 4.32 (d, J= 7.8 Hz, 2H), 3.74 (bs, 2H), 3.52-3.35 (m, 4H), 3.27-3.11 (m, 4H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.76-1.53 (m, 4H), 1.53 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 447.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.85 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.99 min

Ejemplo 113

6-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2(1*H*)-ona



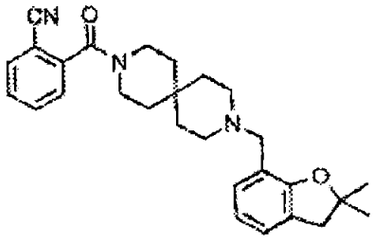
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento de acoplamiento de amida del Intermediario S, usando el Intermediario K y ácido 6-hidroxipiridin-2-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (15 mg, 13%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.67-7.57 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.27 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J= 6.9 Hz, 1H), 6.43 (d, J= 9.8 Hz, 1H), 5.80 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.82-3.35 (m, 2H), 3.27-3.15 (m, 4H), 2.11-1.92 (m, 4H), 1.84-1.59 (m, 4H), 1.55 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 448.2 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.29 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.92 min

Ejemplo 114

Trifluoroacetato de 2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)benzonitrilo



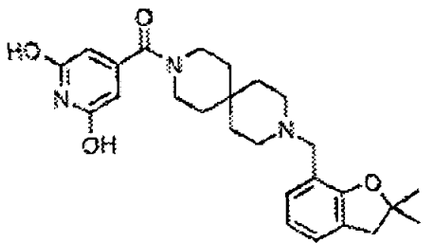
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento de acoplamiento de amida del Intermediario S, usando el Intermediario A y ácido 2-cianobenzóico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (63 mg, 58%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.89-7.82 (m, 1H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 4.26 (d, J= 14.4 Hz, 2H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.28-3.06 (m, 6H), 2.12-1.98 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 5H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 444.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 7.69 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 10.38 min

Ejemplo 115

Trifluoroacetato de 4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2,6-diol



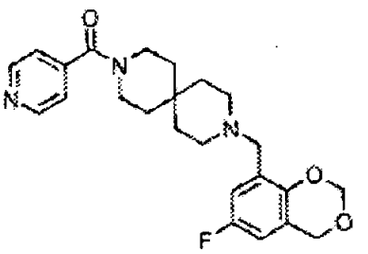
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento de acoplamiento de amida del Intermediario S, usando el Intermediario A y ácido 2,6-dihidroisonicotínico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (10 mg, 10%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.30 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 6.93 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 5.74 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 4.26 (d, J- 8.5 Hz, 2H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.51-3.35 (m, 4H), 3.26-3.05 (m, 4H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.71- 1.43 (m, 5H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 453.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.36 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 5.05 min

Ejemplo 116

Trifluoroacetato de 3-[(6-fluoro-4*H*-1,3-benzodioxin-8-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 usando el 6-fluoro-4H-1,3-benzodioxin-8-carbaldehído y el Intermediario S para dar el producto como un sólido blanco (58 mg, 28%).

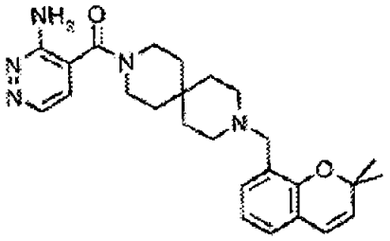
RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.88 (s, 2H), 7.90 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 5.46-5.16 (m, 2H), 4.92-4.89 (m, 2H),

4.32 (m, 2H), 3.78 (bs, 2H), 3.51-3.07 (m, 8H), 2.13-1.93 (m, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.79-1.65 (m, 3H), 1.59 (s, 1H), 1.47 (s, 1H)

APCI-MS m/z: 426.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 3.47 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.09 min

Ejemplo 117

4-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridazin-3-amina



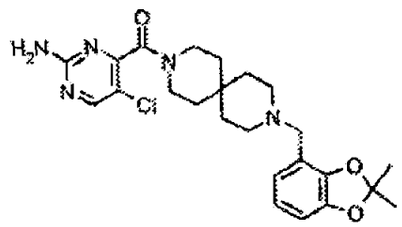
Se disolvieron diclorhidrato de 3-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (75 mg, 0.19 mmol), ácido 3-aminopiridazin-4-carboxílico (32 mg, 0.23 mmol), PYBOP (120 mg, 0.23 mmol) y trietilamina (106 µl, 0.76 mmol) en diclorometano (5 ml) y se agitaron a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica fue evaporada y el producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 5/95/0.1 a 60/40/0.1), luego se eluyó a través de una columna de intercambio iónico SCX para producir el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 24%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.52 (d, J= 4.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J= 6.4 Hz, 1H), 6.82 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J= 9.9 Hz, 1H), 5.68 (d, J= 9.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.59 (s, 4H), 1.67-1.54 (m, 6H), 1.49 (s, 2H), 1.41 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 448.2 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.48 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.55 min

Ejemplo 118

5-cloro-4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina



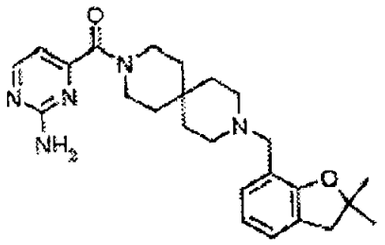
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 64, usando el Intermediario B y ácido 2-amino-5-cloropirimidin-4-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (18 mg, 14%).

RMN ^{1}H NMR (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 8.34 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.80-6.65 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 4H), 1.61 (s, 6H), 1.53-1.31 (m, 8H)

APCI-MS m/z: [MH+] 472.4
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.15 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.68 min

Ejemplo 119

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina



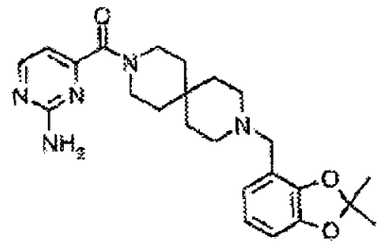
El compuesto del título se preparó con el procedimiento del Ejemplo 64, usando el Intermediario A y ácido 2-aminopirimidin-4-carboxílico como materiales de partida y THF/NMP (10:1) como un solvente, para dar el producto como un sólido blanco (38 mg, 28%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.17 (s, 1H), 8.33 (t, 1H), 7.26 (dd, 2H), 6.97-6.79 (m, 2H), 6.57 (t, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.32-2.97 (m, 10H), 1.88 (d, 2H), 1.68-1.26 (m, 12H)

APCI-MS m/z: 436.2 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.20 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.58 min

Ejemplo 120

4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina



El compuesto del título se preparó con el procedimiento del Ejemplo 119 usando el Intermediario B y ácido 2-aminopirimidin-4-carboxílico como

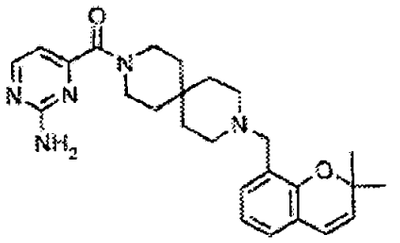
materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (106 mg, 27%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.29 (s, 1H), 8.34 (t, 1H), 6.98-6.80 (m, 3H), 6.60 (t, 1H), 4.25 (d, 2H)3 3.62-3.47 (m, 4H), 3.20-2.99 (m, 4H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.75-1.44 (m, 10H), 1.43-1.24 (m, 2H)

APCI-MS m/z: 438.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.00 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.55 min

Ejemplo 121

4-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin~2-amina



El compuesto del título se preparó con el procedimiento del Ejemplo 119 usando el Intermediario K y ácido 2-aminopirimidin-4-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (14 mg, 8%).

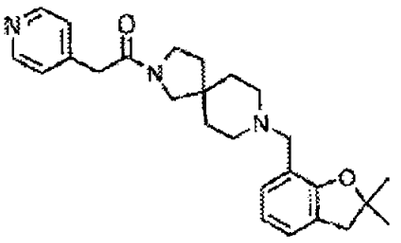
RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.20-8.94 (m, 1H), 8.33 (t, 1H), 7.30 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.89-6.78 (m, 1H), 6.57 (t, 1H), 6.45 (dd, 1H), 5.82 (dd, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.64-3.51 (m, 4H), 3.31-2.95 (m, 4H), 1.89 (d, 2H), 1.78-1.11 (m, 12H)

APCI-MS m/z: 448.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.06 min

HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.70 min

Ejemplo 122

8-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2-(piridin-4-ilacetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano



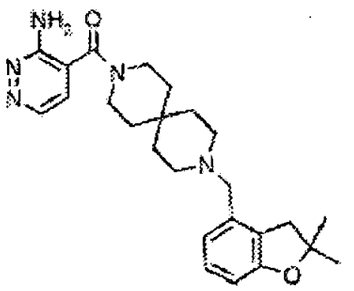
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 64 usando 8-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]decano y ácido piridin-4-ilacético como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (5 mg, 5%)

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.77 (s, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.25 (dd, 2H), 6.96-6.89 (m, 1H), 4.28 (d, 2H), 4.17-4.05 (m, 2H), 3.83-3.64 (m, 2H), 3.62-3.44 (m, 4H), 3.25-3.04 (m, 4H), 2.18-1.78 (m, 4H), 1.56-1.44 (m, 6H)

APCI-MS m/z: 420.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.91 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.08 min

Ejemplo 123

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridazin-3-amina



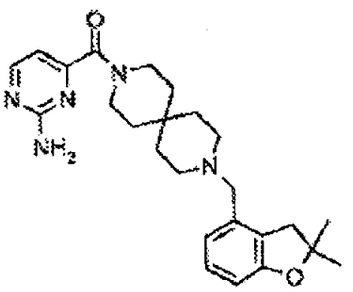
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 64 usando el Intermediario C y ácido 3-aminopiridazin-4-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (34 mg, 13%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.53 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.42 (d, 4H), 3.27-3.11 (m, 4H), 2.05 (d, 2H), 1.93-1.57 (m, 6H), 1.48 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 436.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.83 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.54 min

Ejemplo 124

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina



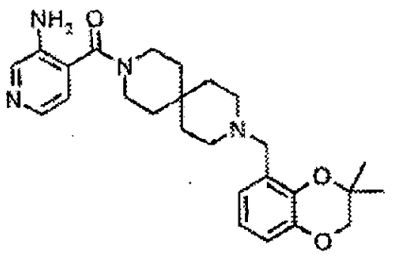
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 64 usando el Intermediario C y ácido 2-aminopirimidin-4-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (40 mg, 15%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.39 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.51-3.37 (m, 4H), 3.28-3.10 (m, 4H), 2.05 (d, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.73-1.41 (m, 10H)

APCI-MS m/z: 436.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.15 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.83 min

Ejemplo 125

Trifluoroacetato de 4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



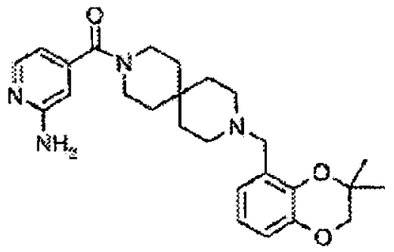
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 77 usando el intermediario M y el intermediario Z como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (120 mg, 60%).

APCI-MS m/z: 451.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.71 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.13 min

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.17 (s, 1H), 8.00 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.92 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.48-3.33 (m, 4H), 3.28-3.09 (m, 2H), 2.02 (d, J= 14.5 Hz, 2H), 1.89-1.56 (m, 5H), 1.52-1.44 (m, 3H), 1.39 (s, 6H)

Ejemplo 126

Trifluoroacetato de 4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina



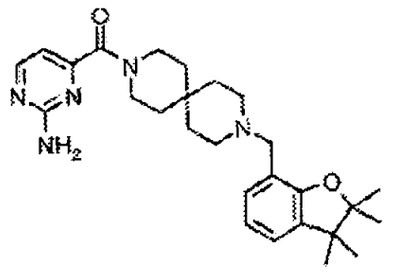
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 77 usando el intermediario L y el intermediario Z como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (102 mg, 58%).

APCI-MS m/z: 451.0 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.81 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.16 min

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.92 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.92 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 4.31 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 3.96 (d, J= 3.6 Hz, 2H), 3.78- 3.69 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 5H), 3.27-3.10 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 5H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)

Ejemplo 127

Trifluoroacetato de 4-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina



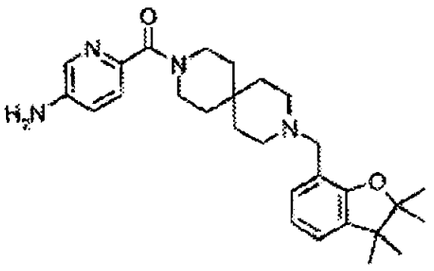
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 119 usando el intermediario Q y ácido 2-aminopirimidin-4-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (50mg, 36%).

APCI-MS m/z: 464.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.43 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.89 min

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.39 (t, J= 5.2 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 4.28 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 4H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.81-1.48 (m, 6H), 1.36 (d, J= 7.4 Hz, 6H), 1.23 (d, J= 4.2 Hz, 6H)

Ejemplo 128

Trifluoroacetato de 6-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



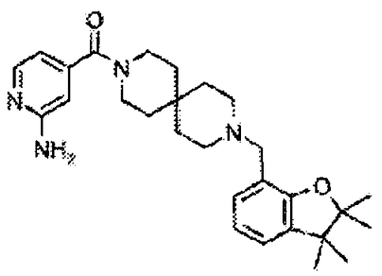
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 64 usando el intermediario Q y ácido 5-aminopiridin-2-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (60mg, 43%).

APCI-MS m/z: 463.1 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.23 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.98 min

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 6.98 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.82-3.52 (m, 4H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.25-3.10 (m, 2H), 2.04 (d, J= 14.4 Hz, 2H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.23 (s, 6H)

Ejemplo 129

Trifluoroacetato de 4-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina



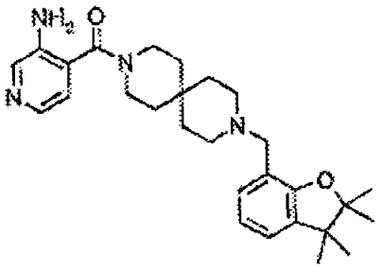
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 64 usando el intermediario Q y ácido 2-aminoisonicotínico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (90 mg, 65%).

APCI-MS m/z: 463.4 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.07 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 9.26 min

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.90 (t, J= 5.4 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.01-6.93 (m, 2H), 6.86 (t, J= 5.1 Hz, 1H), 4.27 (d, J= 9.2 Hz, 2H), 3.77-3.68 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 4H), 3.26-3.09 (m, 2H), 2.05 (d, J= 14.9 Hz, 2H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 3H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 1H), 1.36 (d, J= 8.3 Hz, 6H); 1.22 (d, J= 4.2 Hz, 6H)

Ejemplo 130

Trifluoroacetato de 4-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



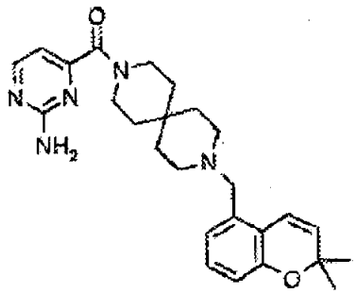
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 64 usando el intermediario Q y ácido 3-aminoisonicotínico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (55 mg, 44%).

APCI-MS m/z: 463.1 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.99 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 9.24 min

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 6.97 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 4.32-4.23 (m, 2H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 4H), 3.27-3.08 (m, 2H), 2.04 (d, J= 14.4 Hz, 2H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.74- 1.56 (m, 4H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.36 (d, J= 5.0 Hz, 6H), 1.23 (s, 6H)

Ejemplo 131

4-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina



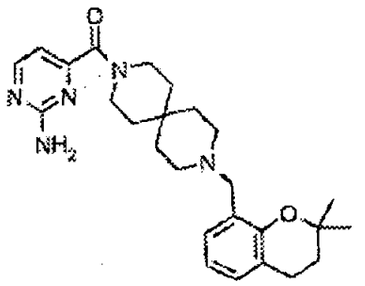
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 usando el Intermediario X y el Intermediario P como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (8 mg, 3%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.00 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.25-7.13 (m, 1H), 7.10-6.98 (m, 1H)3 6.93-6.75 (m, 3H), 6.57 (dd, H), 5.93 (dd, 1H), 4.42-4.28 (m, 2H), 3.63- 3.50 (m, 4H), 3.29-3.06 (m, 4H), 2.00-1.76 (m, 2H), 1.74-1.17 (m, 12H)

APCI-MS m/z: 448.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.83 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.93 min

Ejemplo 132

4-({9-[(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina



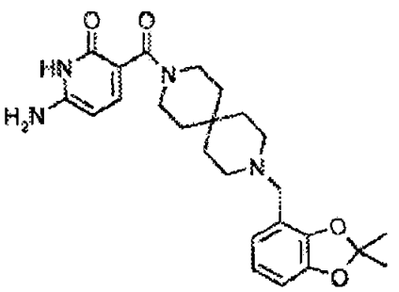
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 1 usando el Intermediario Y y el Intermediario P como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (49 mg, 21%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 8.94 (d, 1H), 8.33 (t, 1H), 7.27 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.92-6.78 (m, 3H), 6.60-6.50 (m, 1H), 4.22 (dd, 2H), 3.62-3.49 (m, 4H), 3.31- 2.99 (m, 4H), 2.83-2.72 (m, 2H), 1.89 (d, J= 14.5 Hz, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.67-1.46 (m, 4H), 1.43-1.22 (m, 8H)

APCI-MS m/z: 450.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.11 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.85 min

Ejemplo 133

6-amino-3-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2(1*H*)-ona



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 119 usando el Intermediario B y ácido 6-amino-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico

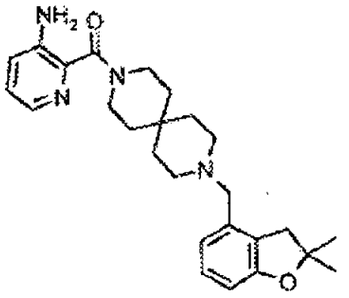
como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (36 mg, 28%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 11.36-10.24 (m, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.29 (d, H), 7.01-6.83 (m, 3H), 6.62-6.10 (m, 2H), 5.44-5.29 (m, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.42-3.19 (m, 6H), 3.17-3.01 (m, 2H), 1.87 (d, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.61-1.45 (m, 4H), 1.31 (s, 2H)

APCI-MS m/z: 453.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.97 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 6.67 min

Ejemplo 134

2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 119 usando el Intermediario C y ácido 3-aminopiridin-2-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (38 mg, 30%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.18 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.40-2.98 (m, 8H), 1.89 (d, 2H), 1.78-1.24 (m, 12H)

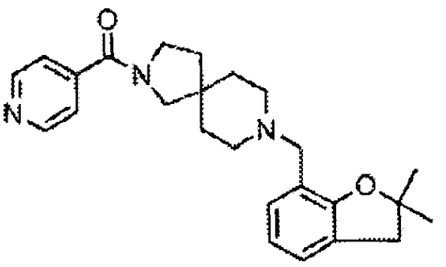
APCI-MS m/z: 435.3 [MH+]

HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.55 min

HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.33 min

Ejemplo 135

8-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2-isonicotinoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano



a) Sal de ácido clorhídrico de 8-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]decano

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del intermediario A usando la sal de ácido clorhídrico de *ter*-butil 2,8-diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato y 2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbaldehído como material de partida para dar el producto (0.2 g, 42%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z 301 (M + 1).

b) 8-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2-isonicotinoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano

A una solución de la sla de ácido clorhídrico de 8-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]decano (0.1 g, 0.3 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se le agregó ácido isonicotínico (0.04 g, 0.33 mmol), EDCI (0.057 g, 0.036 mmol), HOBT (0.006 g, 0.04 mmol) y Et_3N (0.061 g, 0.6 mmol) bajo N_2.

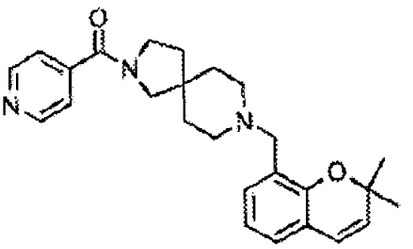
La mezcla de reacción se agitó a TA por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ seguida por agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4. El filtrado fue concentrado y el crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el producto (0.02 g, 15%) como un líquido amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.27 (s, 6H), 1.46 (m, 3H), 1.82 (m, 3H), 2.64 (brs, 3H), 3.02 (m, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.37 (brs, 2H), 8.72 (brs, 2H).

LCMS (ESI): m/z 406 (M + 1).
HPLC (Método C) TR: 2.65 min

Ejemplo 136

8-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2-isonicotinoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano



a) Sal de ácido clorhídrico de 8-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]decano

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del intermediario A usando la sal de ácido clorhídrico de *ter*-butil 2,8- diazaespiro[4.5]decano-2-carboxilato y 2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-carbaldehído como material de partida para dar el producto (0.05 g, 34 %) como un sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z 313 (M + 1).

b) 8-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2-isonicotinoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano

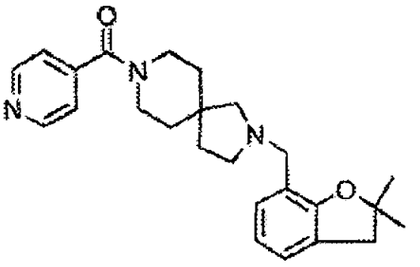
A una solución de la sal clorhídrica de 8-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]decano (0.05 g, 0.14 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se le agregó ácido isonicotínico (0.02 g, 15 mmol), EDCI (0.032 g, 16 mmol), HOBt (0.003 g, 0.2 mmol) y Et_3N (0.028 g, 28 mmol) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a TA por 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ seguida por agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4. El filtrado fue concentrado y el crudo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando metanol y diclorometano como eluyente para dar el producto (0.05 g, 84%) como líquido amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.41 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.79 (m, 3H), 3.21 (s, 1H), 3.46 (t, 2H, J - 7.0 Hz), 3.53 (s, 1H), 3.71 (t, 2H, J - 7.3 Hz), 5.63 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 6.35 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.88 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 8.72 (m, 2H).

LCMS (ESI): m/z 418 (M + 1).
HPLC (Método C) TR: 6.46 min

Ejemplo 137

2-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-8-isonicotinoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano



a) Sal de ácido clorhídrico de 2-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]decano

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del intermediario A usando la sal de ácido clorhídrico de *ter*-butil 2,8- diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato y 2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbaldehído como material de partida para dar el producto (0.26 g, 57%) como líquido amarillo.

LCMS (ESI): m/z 401 (M + 1).

b) 2-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-8-isonicotinoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano

A una solución de la sal de ácido clorhídrico de 2-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzoruran-7-il)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]decano (0.05 g, 0.14 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se le agregó ácido isonicotínico (0.02 g, 15 mmol), EDCI (0.032 g, 16 mmol), HOBt (0.003 g, 0.2 mmol) y Et_3N (0.028 g, 28 mmol) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a TA por 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ seguida por agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4. El filtrado fue concentrado y el crudo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando metanol y diclorometano como eluyente para dar el producto (0.05 g, 84%) como líquido amarillo pálido.

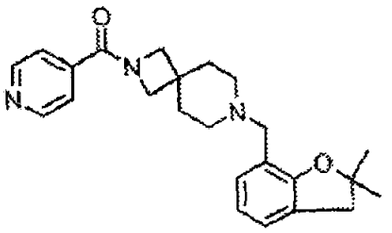
RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.47 (s, 6H), 1.55 (brs, 2H),1.69 (m, 2H), 2.4 - 2.9 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 3.36 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 3.57 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 6.81 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.55 (brs, 2H).

LCMS (ESI): m/z 420 (M + 1).

HPLC (Método C) TR: 5.56 min

Ejemplo 138

7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2-isonicotinoil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano



a) 7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano ácido clorhídrico

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del intermediario A, la sal de ácido clorhídrico de *ter*-butil 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato y 2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbaldehído como material de partida para dar el producto (0.2 g, 57%) como un sólido blanco.

b) 7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2-isonicotinoil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

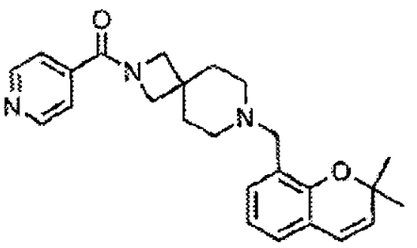
A una solución de 7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano ácido clorhídrico (0.1 g, 0.3 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se le agregó ácido isonicotínico (0.042 g, 0.33 mmol), EDCI (0.069 g, 0.36 mmol), HOBt (0.006 g, 0.04 mmol) y Et_3N (0.06 g, 0.6 mmol) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a TA por 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ seguida por agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4. El filtrado fue concentrado y el crudo fue purificado mediante HPLC preparativa para dar el producto (40 mg) como líquido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.47 (s, 6H), 1.87 (brs, 4H), 3.04 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 6.83 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.12 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 7.50 (d, 2H, J = 5.2 Hz), 8.73 (d, 2H, J = 5.7 Hz).

LCMS (ESI): m/z 392 (M + 1).
HPLC (Método C) TR: 7.25 min

Ejemplo 139

7-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2-isonicotinoil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano



a) sal de clorhidrato de 7-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del intermediario A, sal de ácido clorhídrico de *ter*-butil 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato y 2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-carbaldehído como material de partida paradar el producto (0.3 g, 57%) como sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z 299 (M + 1).

b) 7-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2-isonicotinoil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano

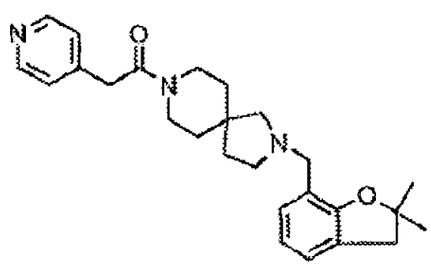
A una solución de la sal de clorhidrato de 7-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano (0.15 g, 0.44 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se le agregó ácido isonicotínico (0.06 g, 0.48 mmol), EDCI (0.1 g, 0.52 mmol), HOBt (0.008 g, 0.06 mmol) y Et_3N (0.089 g, 0.88mmol) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a TA por 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ seguida por agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4. El filtrado fue concentrado y el crudo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando metanol y diclorometano como eluyente para dar el producto (50 g, 28%) como líquido amarillo pálido.

RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.44 (s, 6H), 2.44 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 5.62 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 6.34 (d, 1H, J = 9.S Hz), 6.83 (t, 1H, J = 7.52 Hz), 6.92 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 8.55 (m, 2H).

LCMS (ESI): m/z 390 (M + 1).
HPLC (Método C) TR: 7.44 min

Ejemplo 140

2-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-8-(piridin-4-ilacetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 137 usando la sal de ácido clorhídrico de 2-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]decano (0.1 g, 0.29 mmol) y ácido 2-(4-piridil)

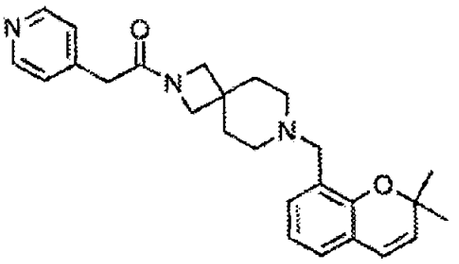
acético (0.053 g, 0.31 mmol) para dar el producto (0.01 g, 8%) como líquido amarillo.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.47 (s, 6H), 1.54 (br, 2H), 2.20 (br, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 3.27 (brs, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 6.80 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.27 (d, 2H, J = 5.6 Hz), 8.69 (d, 2H, J = 5.3 Hz).

LCMS (ESI): m/z 406 (M + 1).
HPLC (Método C) TR: 5.68 min

Ejemplo 141

7-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2-(piridin-4-ilacetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano



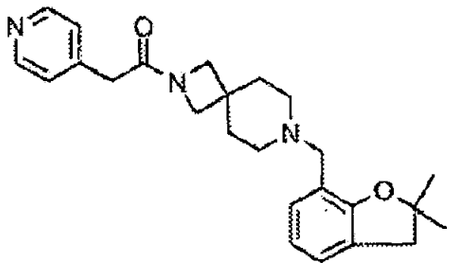
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 139 usando la sal de clorhidrato de 7-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano (0.1 g, 0.29 mmol) y ácido 2-(4-piridil) acético (0.053 g, 0.31 mmol) para dar el producto (0.05 g, 28%) como líquido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.43 (s, 6H), 2.53 (m, 4H), 3.52 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 5.63 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 6.34 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 6.84 (t, 1H, J = 7.52 Hz), 6.93 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.74 (m,, 2H).

LCMS (ESI): m/z 404 (M + 1).
HPLC (Método C) TR: 7.65 min

Ejemplo 142

7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2-(piridin-4-ilacetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano



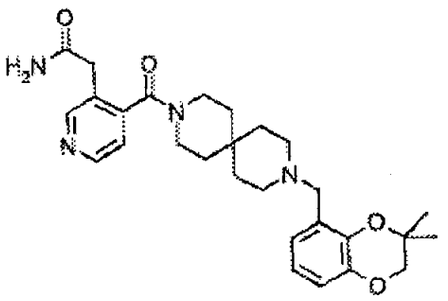
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 138 usando 7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2,7-diazaespiro[3.5]nonano ácido clorhídrico (0.1 g, 0.3 mmol) y ácido 2-(4-piridil) acético (0.057 g, 0.33 mmol) para dar el producto (40 g, 31%) como líquido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.47 (s, 6H), 1.77 (m, 4H), 2.42 (brs, 3H), 3.02 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 6.81 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.23 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 8.56 (d, 2H, J = 5.9 Hz).

LCMS (ESI): m/z 406 (M + 1).
HPLC (Método C) TR: 7.51 min

Ejemplo 143

Ditrifluoroacetato de 2-[4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-illacetamida



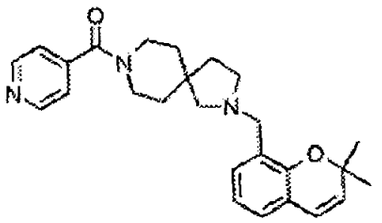
Se disolvieron ácido [4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acético (Ejemplo 162) (90 mg, 0.18 mmol), HBTU (76 mg, 0.20 mmol) y Trietilamina (50 µl, 0.36 mmol) en NMP (10 ml). La mezcla se agitó a ta por 1 hr, después de lo cual fue enfriada hasta 0 °C en un baño de hielo. Se burbujeó amoníaco a través de la mezcla y se agitó por 15 min adicionales. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con H_2O. La capa orgánica fue evaporada y purificada mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 5/95/0.1 a 60/40/0.1) para dar 55 mg (42%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (299.945 MHz, CD3OD) δ 8.69 (s, 1H), 8.64 (dd, J= 5.3, 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.05 - 7.02 (m, 1H), 7.01 (d, J= 3.7 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 4.31 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 3.97 (d, J= 5.0 Hz, 2H), 3.84 - 3.69 (m, 4H), 3.47 - 3.36 (m, 4H), 3.26 - 3.10 (m, 2H), 2.12 - 1.95 (m, 2H), 1.86 - 1.42 (m, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 493.4 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 4.50 min
HPLC (Método B) TR: 7.19 min

Ejemplo 144

2-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-8-isonicotinoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano



a) 2-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]decano ácido clorhídrico

El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del intermediario A, sal de ácido clorhídrico de *ter*-butil 2,8- diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato y 2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-carbaldehído como material de partida para dar el producto (0.2 g, 53%) como sólido blanco.

LCMS (ESI): m/z 313 (M + 1).

b) 2-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-8-isonicotinoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano

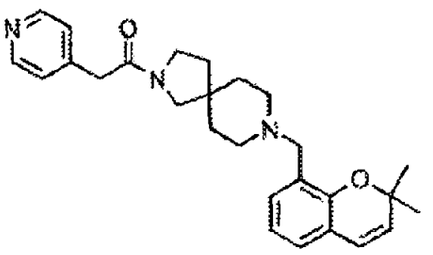
A una solución de 2-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]decano ácido clorhídrico (0.1 g, 0.28 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) se le agregó ácido isonicotínico (0.04 g, 0.31 mmol), EDCI (0.06 g, 0.33 mmol), HOBt (0.005 g, 0.04 mmol) y Et_3N (0.056 g, 0.56 mmol) bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a TA por 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ seguida por agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4. El filtrado fue concentrado y el crudo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando metanol y diclorometano como eluyente para dar el producto (0.06 g, 51%) como líquido amarillo.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.41 (s, 6H), 3.29 (brs, 2H), 3.75 (m, 4H), 5.62 (d, 1H, J = 9.78 Hz), 6.34 (d, 1H, J = 9.78 Hz), 6.84 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 6.92 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 8.71 (m, 2H).

LCMS (ESI): m/z 418 (M + 1).
HPLC (Método C) TR: 7.59 min

Ejemplo 145

8-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2-(piridin-4-ilacetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano



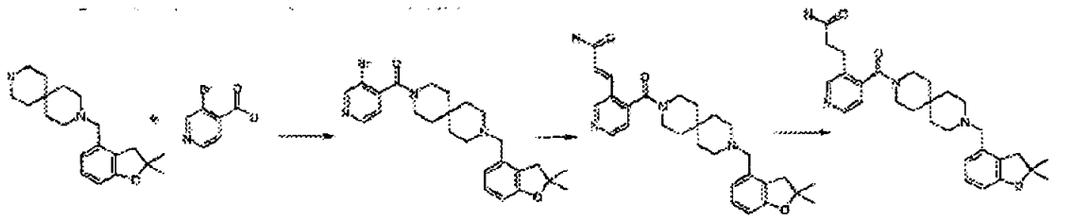
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 136 usando 8-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]decano ácido clorhídrico (0.1 g, 0.28 mmol) y clorhidrato de ácido 2-(4-piridil) acético (0.06 g, 0.34 mmol) para dar el producto (0.06 g, 50%) como líquido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.44 (s, 6H), 1.55 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 3.26 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.64 (s, 1H), 5.64 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 6.34 (d, 1H, 9.8 Hz), 6.85 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 7.23 (s, 2H), 8.56 (m, 2H)

LCMS (ESI): m/z 432 (M + 1).
HPLC (Método C) TR: 7.56 min

Ejemplo 146:

Trifluoroacetato de 3-[4-{9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]propanamida



a) 3-(3-bromoisonicotinoil)-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano

Se disolvieron 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (Intermediario C) (200 mg, 0.64 mmol), ácido 3-bromoisonicotínico (156 mg, 0.77 mmol), HBTU (292 mg, 0.77 mmol) y trietilamina (178 µl, 1.28 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó por 1 hr, después de lo cual se lavó con $NaHCO_3$ (sat.) y la capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y se evaporó, produciendo 400 mg de un aceite amarillo que se usó directamente en el siguiente paso.

APCI-MS m/z: 498.2, 500.2 [MH+]

b) (2*E*)-3-[4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5.]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acrilamida

Se disolvieron 3-(3-bromoisonicotinoil)-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (todo el material del paso anterior, 0.64 mmol), acrilamida (136 mg, 1.92 mmol), y trietilamina (267 µl, 1.92 mmol) en CH_3CN seco (4 ml). Se burbujeó Argón a través de la mezcla y se agregaron Acetato de Paladio (II) (7 mg, 0.03 mmol) y tri-o-tolilfosfina (18 mg, 0.06 mmol).

La mezcla se calentó en un horno microondas (CEM Explorer) a 100 °C por 10 minutos. Se agregó Silca-SH (Pd limpiador) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos adicionales. La mezcla fue filtrada a través de celite, el filtrado se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con H_2O y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y evaporada produciedno 400 mg de un aceite amarillo, que se usó directamente en el siguiente paso.

APCI-MS m/z: 489.4 [MH+]

c) Trifluoroacetato de 3-[4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]propanamida

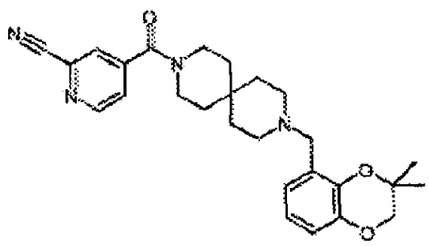
La (2*E*)-3-[4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acrilamida (del paso anterior, 0.64 mmol) se disolvió en Metanol (10 ml) y se agregó 10% de Pd/C (40 mg). La mezcla fue hidrogenada durante la noche a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador fue filtrado usando celite y el filtrado fue evaporado. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 5/95/0.1 a 60/40/0.1) para producir 240 mg (62%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.78 (s, 1H), 8.69 (dd, J= 5.3, 3.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.22 (td, J= 7.9, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (t, J= 7.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, J= 8.0, 2.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J= 12.2 Hz, 2H), 3.97 - 3.68 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 4H), 3.24 - 2.88 (m, 8H), 2.64 (t, J= 7.0 Hz, 2H), 2.17 - 1.56 (m, 8H), 1.47 (d, J= 7.8 Hz, 6H)

APCI-MS m/z: 491.4 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 4.46 min
HPLC (Método B) TR: 7.49 min

Ejemplo 147:

Trifluoroacetato de 4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-carbonitrilo



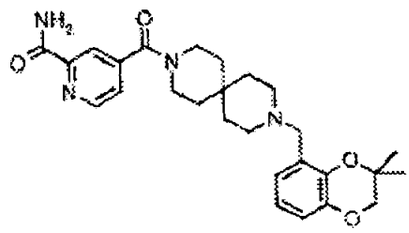
Se disolvieron 3-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (Intermediario AA) (75 mg, 0.23 mmol), ácido 2-cianoisonicotínico (38 mg, 0.27 mmol), HBTU (102 mg, 0.27 mmol) y trietilamina (62 µl, 0.45 mmol) en diclorometano (10 ml) y NMP (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se diluyó con diclorometano adicional (10 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (sat.) y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4, evaporada y purificada dos veces mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 5/95/0.1 a 65/35/0.1) para producir 50 mg (41%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^1H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.80 (d, J= 4.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J= 3.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.93 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J= 10.1 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 2H), 3.28 - 3.09 (m, 2H), 2.10 - 1.97 (m, 3H), 1.88 - 1.44 (m, 7H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 461.2 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 6.74 min
HPLC (Método B) TR: 9.47 min

Ejemplo 148:

Trifluoroacetato de 4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-carboxamida



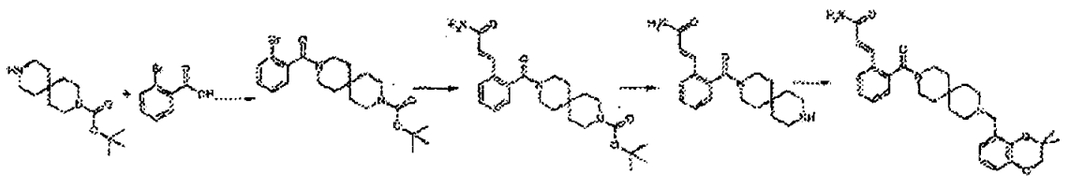
El trifluoroacetato de 4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-carbonitrilo (Ejemplo 147) (100 mg, 0.22 mmol) se disolvió en DMSO (2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó carbonato de potasio (36 mg, 0.26 mmol) seguido por la adición gota a gota de Peróxido de Hidrógeno (35% en H2O) (24 µl, 0.24 mmol). El baño frío fue removido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso (10%) y salmuera. La capa orgánica fue evaporada y purificada mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 5/95/0.1 a 65/35/0.1) para producir 60 mg (46%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 4.31 (d, J= 12.9 Hz, 2H), 3.97 (d, J= 6.4 Hz, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 4H), 3.28 - 3.11 (m, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.74 - 1.55 (m, 4H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 479.3 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 4.97 min
HPLC (Método B) TR: 7.98 min

Ejemplo 149:

Trifluoroacetato (2*E*)-3-[2-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acrilamida



a) *ter*-butil 9-(2-bromobenzoil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato

Se disolvieron clorhidrato de *ter*-butil 3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato (1.0 g, 3.44 mmol), ácido 2-bromobenzóico (0.83 g, 4.13 mmol), HBTU (1.57 g, 4.13 mmol) y trietilamina (1.44 ml, 10.3 mmol) en diclorometano (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (sat.). La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo fue purificado usando cromatografía de columna sobre SiO_2 eluyendo con Heptano:EtOAc 10:1 a 1:2 produciendo 1.38g (92%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN ^1H (299.944 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.47 - 3.31 (m, 4H), 3.31 - 3.10 (m, 2H), 1.71 - 1.33 (m, 17H)

b) *ter*-butil 9-{2-[(1*E*)-3-amino-3-oxoprop-1-en-1-il]benzoil}-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato

Se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 146b a partir del producto del Ejemplo 149a y se purificó mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de

acetonitrilo/agua/TFA 15/85/0.1 a 90/10/0.1) para producir 120 mg (61%) del compuesto del título como un aceite amarillo.
APCI-MS m/z: 428.2 [MH+]

c) (2*E*)-3-[2-(3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-ilcarbonil)fenil]acrilamida

Se disolvió *ter*-butil 9-{2-[(1*E*)-3-amino-3-oxoprop-1-en-1-il]benzoil}-3,9-diazaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato (120 mg, 0.28 mmol) en Metanol (10 ml) y se agregó HCl conc. (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se evaporó. El residuo fue neutralizado en una columna de intercambio iónico SCX produciendo 34 mg (37%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

APCI-MS m/z: 328.1 [MH+]

d) Trifluoroacetato de (2*E*)-3-[2-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acrilamida

Se disolvieron (2*E*)-3-[2-(3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-ilcarbonil)fenil]acrilamida (34 mg, 0.10 mmol), 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carbaldehído (Intermediario Z) (21 mg, 0.11 mmol) en CH_3CN seco (3 ml) y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (42 mg, 0.20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (sat.), se evaporó y purificó mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 5/95/0.1 a 75/25/0.1) para producir 8 mg (13%) del compuesto del título como un sólido blanco.

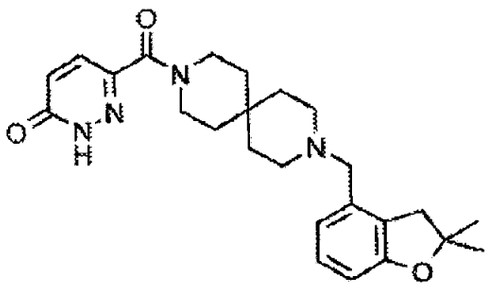
RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.82 - 7.77 (m, 1H), 7.56 (d, J= 15.6 Hz, 1H),

7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.70 (dd, J= 15.7, 3.1 Hz, 1H), 4.29 (d, J= 20.0 Hz, 2H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.97 (d, J= 9.7 Hz, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.26 - 3.06 (m, 4H), 2.14 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.73 - 1.53 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 504.2 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 6.71 min
HPLC (Método B) TR: 8.75 min

Ejemplo 150:

Trifluoroacetato de 6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridazin-3(2*H*)-ona



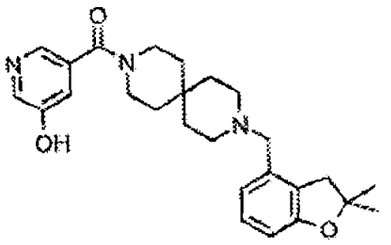
Se disolvieron 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (Intermediario C) (72 mg, 0.23 mmol), ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-carboxílico (44 mg, 0.28 mmol), HBTU (106 mg, 0.28 mmol) y trietilamina (64 µl, 0.46 mmol) en THF (3 ml) y NMP (0.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se diluyó con diclorometano y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (sat.), se evaporó y purificó mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 5/95/0.1 a 65/35/0.1) para producir 55 mg (43%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.64 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 7.04 (dd, J= 9.7, 3.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 4.26 (d, J= 3.9 Hz, 2H), 3.81 - 3.63 (m, 4H), 3.42 (d, J= 13.4 Hz, 2H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.05 (d, J= 15.4 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.48 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 437.2 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 5.31 min
HPLC (Método B) TR: 7.07 min

Ejemplo 151

Trifluoroacetato de 5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-ol



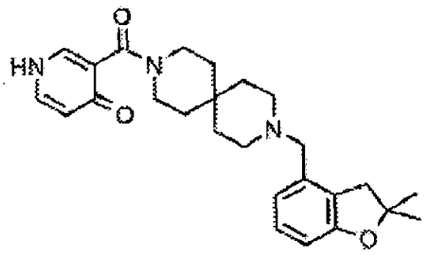
Se disolvieron diclorhidrato de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (Intermediario C) (77 mg, 0.20 mmol), ácido 5-hidroxinicotínico (33 mg, 0.22 mmol), PyBOP (125 mg, 0.24 mmol) y trietilamina (111 µl, 0.80 mmol) en THF (3 ml) y NMP (0.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después de lo cual se diluyó con diclorometano y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (sat.), se evaporó y purificó mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 5/95/0.1 a 75/25/0.1) para producir 65 mg (59%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^{1}H NMR (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 4H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.05 (d, J= 15.4 Hz, 2H), 1.91 - 1.53 (m, 6H), 1.44 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 436.3 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 4.89 min
HPLC (Método B) TR: 5.29 min

Ejemplo 152

Trifluoroacetato de 3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4(1*H*)-ona



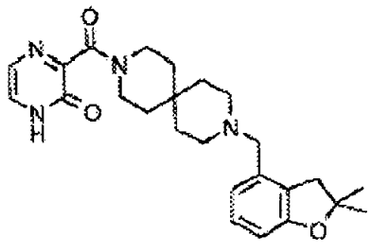
Sintetizada de acuerdo con el Ejemplo 151 usando el Intermediario C (72 mg, 0.23 mmol) y ácido 4-oxo-1,4-dihidropiridin-3-carboxílico (39 mg, 0.28 mmol). El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 5/95/0.1 a 65/35/0.1) para producir 17 mg (13%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^{1}H NMR (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.98 (d, J= 1.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 7.23 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J= 8.1 Hz, 1H), 6.59 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J= 4.4 Hz, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 4H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 2H), 1.48 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 436.2 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 4.75 min
HPLC (Método B) TR: 6.18 min

Ejemplo 153

Trifluoroacetato de 3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirazin-2(1*H*)-ona



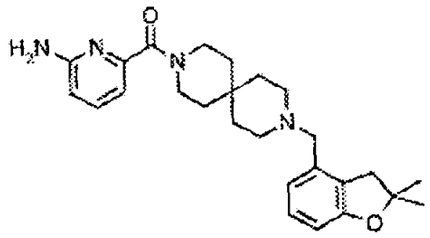
Sintetizada de acuerdo con el Ejemplo 150 usando el Intermediario C (63 mg, 0.20 mmol) y ácido 3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-carboxílico (34 mg, 0.24 mmol). El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP- 18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 5/95/0.1 a 65/35/0.1) para producir 55 mg (50%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.48 (s, 2H), 7.23 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 4.25 (d, J= 9.1 Hz, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 4H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.15 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 2.05 (d, J= 12.7 Hz, 2H), 1.88 - 1.53 (m, 6H), 1.48 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 437.2 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 4.95 min
HPLC (Método B) TR: 4.48 min

Ejemplo 154

Trifluoroacetato de 6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina



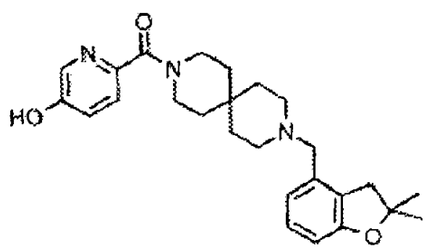
Sintetizada esencialmente de acuerdo con el Ejemplo 150 usando el Intermediario C (diclorhidrato) (77 mg, 0.20 mmol) y ácido 6-aminopiridin-2-carboxílico (33 mg, 0.24 mmol). El producto crudo fue purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA 5/95/0.1 a 60/40/0.1) para producir 24 mg (22%) del compuesto del título como un sólido blanco.

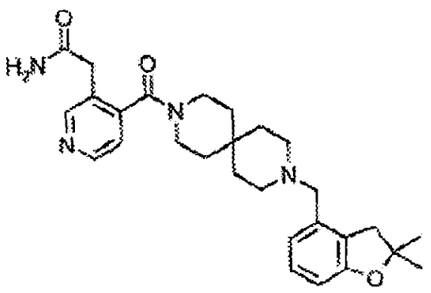
RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.78 (dd, J= 8.7, 7.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.80 - 3.63 (m, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.48 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 435.3 [MH+]
HPLC (Método B) TR: 8.41 min

Ejemplo 155

Trifluoroacetato de 6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il} carbonil)piridin-3-ol





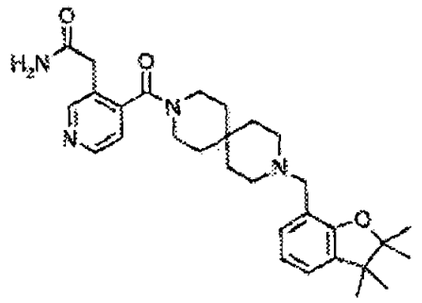
Sintetizada de acuerdo con el Ejemplo 143 usando ácido [4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuxan-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acético (Ejemplo 164) para producir 15 mg (15%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.56 (s, 1H), 8.51 (d, J= 5.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 3.77 - 3.57 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.55 - 2.39 (m, 4H), 1.66 - 1.55 (m, 6H), 1.51 - 1.46 (m, 2H), 1.43 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 477.3 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 4.59 min
HPLC (Método B) TR: 6.97 min

Ejemplo 160

2-[4-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida



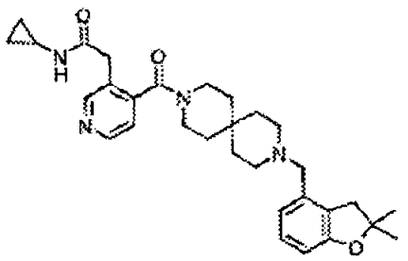
Sintetizada de acuerdo con el Ejemplo 143 usando ácido [4-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acético (Ejemplo 183) para producir 25 mg (25%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 8.49 (s, 1H), 8.46 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.20 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 2H), 6.78 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.32 (s, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.12 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 505.2 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 5.94 min
HPLC (Método B) TR: 7.90 min

Ejemplo 161

***N*-ciclopropil-2-[4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida**



Se disolvieron ácido [4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acético (Ejemplo 164) (75 mg, 0.16 mmol), HBTU (68 mg, 0.18 mmol), ciclopropilamina (17 µl, 0.24 mmol) y trietilamina (45 µl, 0.32 mmol) en CH_3CN (4 ml) y NMP (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (sat.). La capa orgánica fue evaporada y purificada mediante HPLC preparativa (XTerra, gradiente de

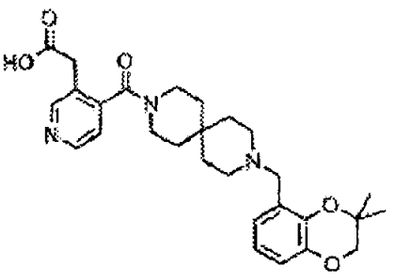
acetonitrilo/agua/NH_4OH 20/80/0.2 a 55/45/0.2) para producir 25 mg (30%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^1H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.50 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.50 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.66 (dquinteto, J= 7.2, 3.7 Hz, 1H), 2.54 - 2.40 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.49 (t, J= 5.3 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H), 0.71 (td, J= 6.9, 5.3 Hz, 2H), 0.51 - 0.46 (m, 2H)

APCI-MS m/z: 517.2 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 5.24 min
HPLC (Método B) TR: 5.56 min

Ejemplo 162

Ácido [4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acético



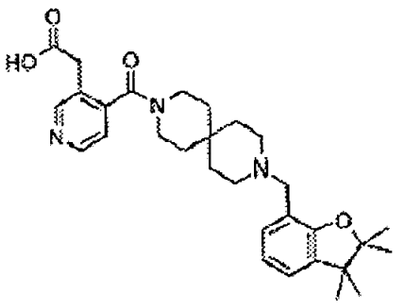
Se disolvieron 3-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (Intermediario AA) (200 mg, 0.60 mmol), ácido 3-[2-etoxi-1-(etoxicarbonil)-2-oxoetil]isonicotínico (Intermediario AB) (185 mg, 0.66 mmol), HBTU (250 mg, 0.66 mmol) y trietilamina (167 µl, 1.20 mmol) en diclorometano (10 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso (sat.), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se disolvió en Metanol (20 ml) y H2O (5 ml) y se agregó hidróxido de litio monohidrato (125

mg, 3.00 mmol) y se sometió a reflujo por 2 hrs. Después de enfriamiento los sólidos fueron filtrados y el filtrado fue evaporado y purificado mediante HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/NH_4OAc (2 g/L) 5/95 a 55/45) para producir 90 mg (30%) del compuesto del título como un sólido blanco opaco.

APCI-MS m/z: 494.3 [MH+]

Ejemplo 163

Ácido [4-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acético



Sintetizado de acuerdo con el ejemplo 164 a partir de 3-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (Intermediario Q) y ácido 3-[2-etoxi-1-(etoxicarbonil)-2-oxoetil]isonicotínico (Intermediario AB) para producir 190 mg (43%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

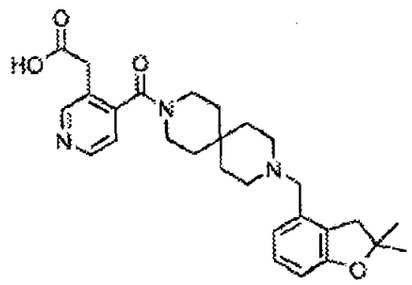
RMN ^1H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 6.78 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 4H), 1.47 - 1.38 (m, 6H), 1.31 (s, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.12 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 506.3 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 6.19 min

HPLC (Método B) TR: 5.84 min

Ejemplo 164

Ácido [4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acético



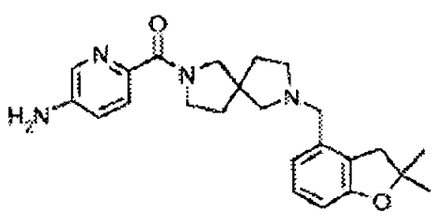
Sintetizado de acuerdo con el ejemplo 164 a partir de 3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4- il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (Intermediario C) y ácido 3-[2-etoxi-1-(etoxicarbonil)-2-oxoetil]isonicotínico (Intermediario AB) para producir 250 mg (41%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 8.50 (s, 1H), 8.44 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 7.00 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.38 (s, 6H), 1.33 (s, 2H)

APCI-MS m/z: 478.3 [MH+]

Ejemplo 165

Di trifluoroacetato de 6-({7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-il}carbonil)piridin-3-amina



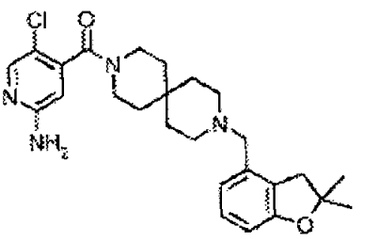
Sintetizada de acuerdo con el Ejemplo 151 usando el Intermediario AC (80 mg, 0.28 mmol) y ácido 5-aminopiridin-2-carboxílico (47 mg, 0.34 mmol) para producir 110 mg (62%) del compuesto del título como un sólido blanco.

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.99 (d, J= 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 6.95 (dd, J= 17.5, 8.0 Hz, 1H), 6.77 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J= 21.9 Hz, 2H), 3.98 - 3.85 (m, 2H), 3.78 - 3.58 (m, 4H), 3.16 (d, J= 15.9 Hz, 2H), 2.37 - 1.99 (m, 6H), 1.48 (d, J= 7.6 Hz, 6H)

APCI-MS m/z: 407.2 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 4.68 min
HPLC (Método B) TR: 7.67 min

Ejemplo 166

Di trifluoroacetato de 5-cloro-4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina



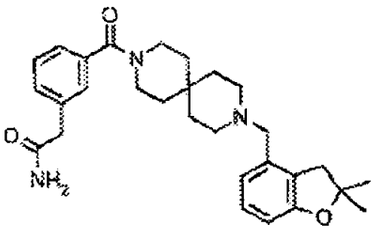
Sintetizada de acuerdo con el Ejemplo 151 usando el Intermediario C (100 mg, 0.32 mmol) y ácido 2-amino-5-cloroisonicotínico (66 mg, 0.38 mmol) para producir 150 mg (67%) del compuesto del título como un sólido amarillento.

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.01 (d, J= 3.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J= 7.4, 3.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.25 (d, J= 9.9 Hz, 2H), 3.85 - 3.66 (m, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 6H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.87 - 1.53 (m, 6H), 1.48 (d, J= 5.1 Hz, 6H)

APCI-MS m/z: 469.2 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 5.42 min
HPLC (Método B) TR: 9.22 min

Ejemplo 167

Trifluoroacetato de 2-[3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida



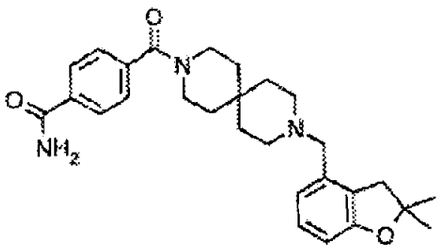
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 119 usando el Intermediario C y el Intermediario AF como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (60 mg, 44%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.42 (d, J= 4.0 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.22 (t, J= 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.50 - 3.36 (m, 4H), 3.28 - 3.11 (m, 4H), 2.03 (d, J= 14.6 Hz, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 1H), 1.75 - 1.59 (m, 3H), 1.58 - 1.39 (m, 8H)

APCI-MS m/z: 476.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.80 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.29 min

Ejemplo 168

Trifluoroacetato de 4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)benzamida



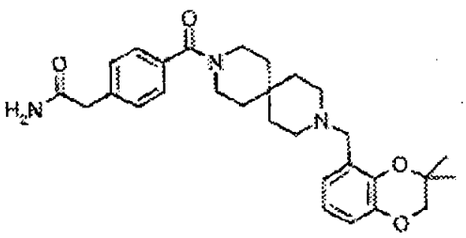
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 119 usando el Intermediario C y ácido 4-(aminocarbonil)benzóico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (60 mg, 45%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.96 (d, J= 7.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.22 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 4H), 3.29 - 3.08 (m, 4H), 2.05 (d, J= 14.2 Hz, 2H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.53 (m, 4H), 1.52 - 1.38 (m, 7H)

APCI-MS m/z: 462.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.59 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.13 min

Ejemplo 169

Trifluoroacetato de 2-[4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 119 usando el Intermediario AA y el Intermediario AG como materiales de partida y

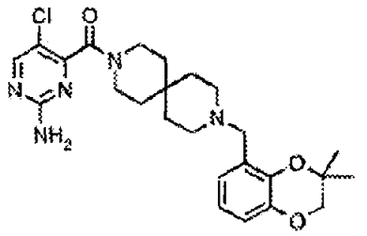
DCM/NMP (5:2) como solvente para dar el producto como un sólido blanco (50 mg, 31%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.38 (q, J= 8.2 Hz, 4H), 7.01 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 6.92 (t, J= 7.8 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.52 - 3.35 (m, 4H), 3.29 - 3.09 (m, 2H), 2.03 (d, J= 14.3 Hz, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.74 - 1.59 (m, 3H), 1.59 - 1.51 (m, 1H), 1.48 - 1.34 (m, 7H)

APCI-MS m/z: 492.2 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.73 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.03 min

Ejemplo 170

Trifluoroacetato de 5-cloro-4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina



El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 64 usando el Intermediario AA y ácido 2-amino-5-cloropirimidin-4-carboxílico como materiales de partida y THF como solvente para dar el producto como un sólido blanco (30 mg, 17%).

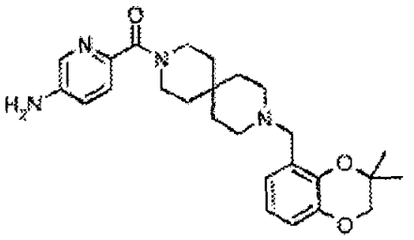
RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.32 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 4.30 (d, J= 9.7 Hz, 2H), 3.97 (d, J= 4.9 Hz, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.28 - 3.11 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.97 -

1.91 (m, 2H), 1.79 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 3H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 486.3 / 488.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 6.45 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 8.66 min

Ejemplo 171

Trifluoroacetato de 6-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



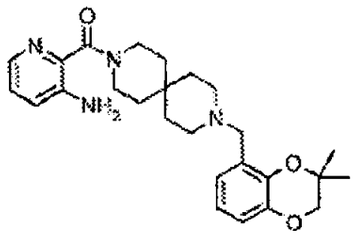
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 64 usando el Intermediario AA y ácido 5-aminopiridin-2-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (97 mg, 57%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.00 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 8.8 Hz3 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.73 - 3.59 (m, 4H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 2.04 (d, J= 14.9 Hz, 2H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.52 (m, 2H), 1.39 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 451.3 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.02 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.66 min

Ejemplo 172

Trifluoroacetato de 2-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



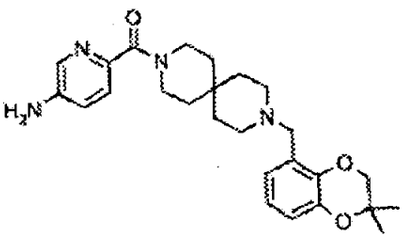
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 64 usando el Intermediario AA y ácido 3-aminopiridin-2-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (111 mg, 66%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.97 - 7.95 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 6.93 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.73 - 3.49 (m, 4H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 2.03 (d, J= 14.9 Hz, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.59 - 1.51 (m, 2H), 1.39 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 451.1 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.96 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.97 min

Ejemplo 173

Trifluoroacetato de 6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



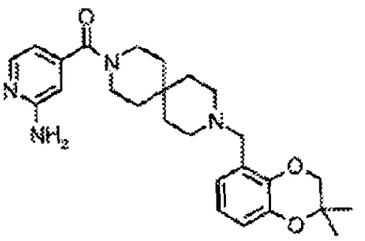
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 64 usando el Intermediario AH y ácido 5-aminopiridin-2-carboxílico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (70 mg, 41%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.00 (d, J= 2.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 3H), 4.35 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.75 - 3.55 (m, 4H), 3.46 - 3.36 (m, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.59 - 1.51 (m, 2H), 1.37 - 1.32 (m, 6H)

APCI-MS m/z: 451.0 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.15 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.61 min

Ejemplo 174

Trifluoroacetato de 4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina



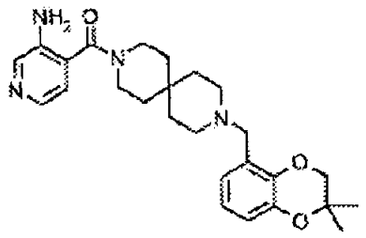
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 64 usando el Intermediario AH y ácido 2-aminoisonicotínico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (50 mg, 30%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 7.91 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.90 (m, 4H), 6.85 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J= 8.3 Hz, 2H), 4.03 (d, J= 5.3 Hz, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 4H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 2.03 (d, J= 14.7 Hz, 2H), 1.85 - 1.62 (m, 4H), 1.61 - 1.45 (m, 2H), 1.34 (d, J= 2.6 Hz, 6H)

APCI-MS m/z: 451.0 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.09 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.77 min

Ejemplo 175

Trifluoroacetato de 4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina



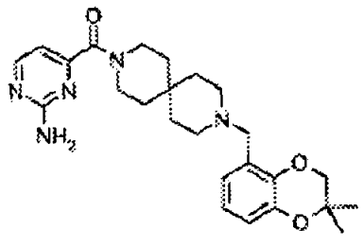
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 64 usando el Intermediario AH y ácido 3-aminoisonicotínico como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (120 mg, 71%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, J= 3.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.02 - 6.90 (m, 3H), 4.34 (d, J= 9.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.45 - 5 3.33 (m, 4H), 3.29 - 3.10 (m, 2H), 2.02 (d, J- 14.8 Hz, 2H), 1.89 - 1.63 (m, 4H), 1.63 - 1.44 (m, 2H), 1.34 (s, 6H)

APCI-MS m/z: 451.0 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 4.97min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.68min

Ejemplo 176

Trifluoroacetato de 4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina



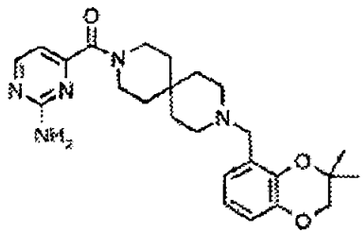
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 64 usando el Intermediario AH y ácido 2-aminopirimidin-4-carboxílico como materiales de partida y THF como solvente para dar el producto como un sólido blanco (60 mg, 35%).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.39 (t, J= 5.3 Hz, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 3H), 6.86 - 6.79 (m, 1H), 4.34 (d, J= 7.9 Hz, 2H), 4.03 (d, J= 5.4 Hz, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.47 - 3.36 (m, 4H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 2.03 (d, J= 15.0 Hz, 2H), 1.83 - 1.61 (m, 4H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.35 (d, J= 3.1 Hz, 6H)

APCI-MS m/z: 452.0 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.37 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.40 min

Ejemplo 177

Trifluoroacetato de 4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina



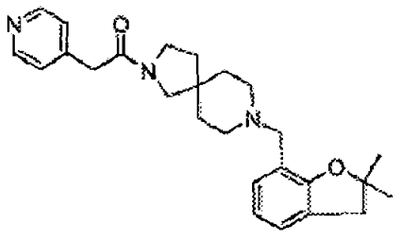
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 77 usando el Intermediario P y el Intermediario Z como materiales de partida para dar el producto como un sólido blanco (65 mg, 32%).

RMN ^{1}H NMR (399.99 MHz, CD3OD) δ 8.38 (t, J= 4.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 6.96 - 6.89 (m, 1H), 6.78 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J= 7.7 Hz, 2H), 3.97 (d, J= 4.4 Hz, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.48 - 3.37 (m, 4H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 2.03 (d, J= 14.9 Hz, 2H), 1.81 - 1.61 (m, 4H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)

APCI-MS m/z: 452.2 [MH+]
HPLC (Método A) Tiempo de retención: 5.15 min
HPLC (Método B) Tiempo de retención: 7.82 min

Ejemplo 178

8-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2-(piridin-4-ilacetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano



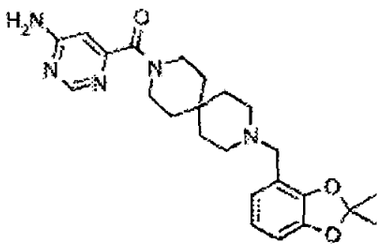
El compuesto del título se preparó mediante el procedimiento del ejemplo 135 usando 8-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2,8-diazaespiro[4.5]decano ácido clorhídrico (0.1 g, 0.3 mmol) y ácido 2-(4-piridil) acético (0.057 g, 0.33 mmol) para dar el producto (0.05 g, 41%) como líquido amarillo pálido.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.43 (s, 6H), 1.88 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.54 (m, 3H), 3.65 (s, 2H), 6.85 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.0 - 7.25 (m, 4H), 8.56 (m, 2H).

LCMS (ESI): mix 420 (M + 1).
HPLC (Método C) TR: 6.23 min

Ejemplo 179

6-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-4-amina



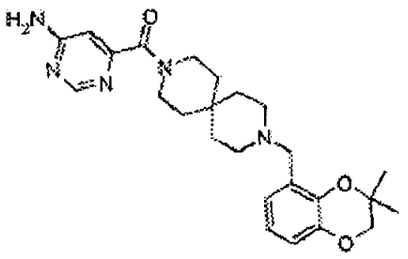
Una mezcla de 3-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano (100 mg, 0.32 mmol), hexafluoroafosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PYBOP, 165 mg, 0.32 mmol), 6-aminopirimidin-4-carboxílico (56 mg, 0.33 mmol), trietilamina (200 µl, 1.4 mmol), THF (3 ml) y NMP (0.5 ml) se agitó a temperatura ambiente por una hora, evaporada y acidificada con TFA. El producto fue purificado con HPLC preparativa (RP-18, gradiente de acetonitrilo/agua/TFA desde 10/90/0.1 hasta 60/40/0.1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (29 mg, 17 %).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.30 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.99 - 6.83 (m, 3H), 6.49 (d, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 2H), 3.40 - 2.96 (m, 8H), 1.90 (d, 2H), 1.68 (d, 6H), 1.53 (dd, 4H), 1.36 (d, 2H)

APCI-MS m/z: 438.0 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 4.78 min
HPLC (Método B) TR: 7.32 min

Ejemplo 180

6-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-4-amina



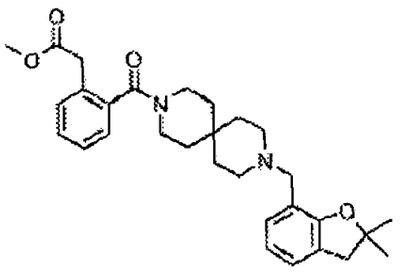
El compuesto del título se preparó con el procedimiento del Ejemplo 181 usando 3-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano como material de partida para dar el producto como un sólido blanco. (38 mg, 28 %).

RMN ^{1}H (399.99 MHz, DMSO-D6) δ 9.09 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.24 (dd, 2H), 3.97 (d, 2H), 3.39 - 2.96 (m, 8H), 1.89 (d, 2H), 1.72 - 1.46 (m, 4H), 1.44 - 1.28 (m, 8H)

APCI-MS m/z: 452.0 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 5.54 min
HPLC (Método B) TR: 7.14 min

Ejemplo 181

metil [2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetato



El compuesto del título se preparó con el procedimiento del Ejemplo 194 para dar el producto como un sólido blanco (24 mg, 35 %).

RMN ^{1}H (499.881 MHz, DMSO-D6) δ 9.18 (s, 1H), 7.41 - 7.18 (m, 6H), 6.90 (td, 1H), 4.19 (dd, 2H), 3.82 - 3.54 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.23 (d, 2H), 3.18 - 2.98 (m, 8H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.68 - 1.21 (m, 12H)

APCI-MS m/z: 491.1 [MH+]
HPLC (Método A) TR: 8.13 min
HPLC (Método B) TR: 10.04 min

Ensayo SPA de Unión a CCL1

Se compraron membranas de células CHO-K1 transfectadas con el receptor CCR8 de quimioquina recombinante humano (ES-136-M) en Euroscreen. Las preparaciones de membrana son almacenadas a -70C en Tris-Cl 7.5mM pH 7.5, $MgCl_2$ 12.5 mM, EDTA 0.3 mM, EGTA 1mM, sacarosa 250 mM hasta su uso.

Las membranas de CCR8 (50.6 mg/ml) fueron preincubadas con perlas SPA de Aglutinina de Germen de Trigo (4.05 mg/ml) en amortiguador de ensayo (HEPES 50 mM, $CaCl_2x2H_2O$ 1 mM, $MgCl_2x6H_2O$ 5 mM, NaCl 75 mM, 0.1% de BSA) a pH=7.4 por 2 horas sobre hielo. Se preparó una curva de respuesta a la dosis de 10 puntos (concentraciones finales 50 μM, 16.7 μM, 5.6 μM, 1.9 μM,

0.62 μM, 0.21 μM, 0.069 μM, 0.023 μM) diluyendo los compuestos mediante dilución seria 1:3 en DMSO. En la placa de selección (placas de NBS poiestireno, Costar Corning 3604) se transfirió 1 μl de las solciones en DMSO de compuestos en cada pozo, se agregó 1 μl de DMSO a los pozos de control eb blanco y se agregó 1 μl de CCL1 no marcado (300 nM) a los pozos de control de fondo. Se agregaron 50 μl de una mezcla de perla SPA-membrana en cada pozo. Finalmente, se agregaron μl (30 pM) de ^{125}I CCL1 (2000Ci/mM) a cada pozo. Las placas fueron entonces incubadas a TA con agitación (700 rpm) por 90 minutos seguido por 30 minutos a TA sin agitación. La placa se leyó en un contador Wallac MicroBeta por 2 minutos/pozo.

Todos los compuestos de los ejemplos (con excepción de los ejemplos 162 y 164 para los cuales no se determinaron valores IC50) tienen un IC50 de menos de 2 μM. Los resultados obtenidos para una selección representativa de los compuestos de los Ejemplos se muestran en la Tabla 1 siguente.

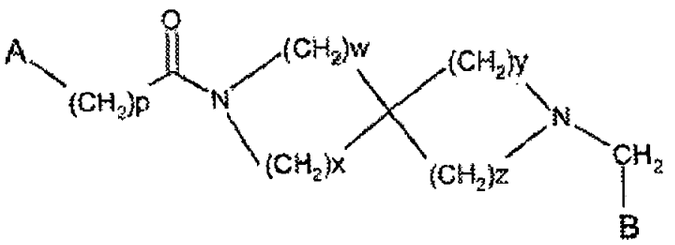
Tabla 1

Número de Ejemplo	IC_{60} (nM)
1	12
5	9
18	57
31	10
49	38
63	143
68	8
86	8
92	23
110	53
111	104

124	12
133	84
139	70
143	32
157	50
159	87
173	21
181	72

Reivindicaciones

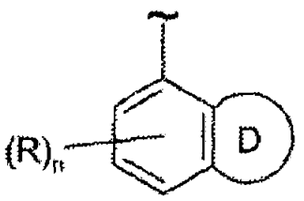
1. Un compuesto de formula general



(I)

en donde

B representa el grupo



el anillo D, junto con los dos átomos de carbono del benceno al cual está fusionado, es un anillo no aromático de 5 o 6 miembros, que contiene uno o dos átomos de oxígeno del anillo, y que contiene opcionalmente un enlace doble carbono-carbono entre los dos átomos de carbono del anillo diferentes de dichos átomos de carbono del benceno, estando el anillo D opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o fenilo (estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo o alcoxi C_1-C_4);

y en donde adicionalmente, cuando el anillo D es un anillo no aromático de 5 miembros, que contiene dos átomos de oxígeno de anillo que están dispuestos 1,3, el anillo D puede estar opcionalmente sustituido con el grupo E, en donde

el grupo E junto con un solo átomo de carbono sobre el anillo D, representa un anillo cicloalquilo de 4 a 8 miembros, de forma que el grupo E forma una estructura espiro con D;

w, x, y y z son independientemente 1, 2 o 3;

Cada R representa un grupo seleccionado independientemente de halógeno o alquilo C_1-C_4;

n es 0, 1 o 2;

A representa un grupo seleccionado de fenilo, un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o piridin-N-óxido, estando cada grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, -CN, halógeno, oxo (=O), aminoalquilo C_1-C_6, alquilaminoC_1-C_6-alquiloC_1-C_6, *N,N*-dialquilamino(C_1-C_6)-alquiloC_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquilcarboniloC_1-C_6, -NR^1R^2, -C(O)-NR^3R^4, -alquenilC_1-C_6-C(O)-NR^3R^4, -alquilC_1-C_4-C(O)-NR^5R^6, -$NHSO_2$-R^7, -$NHC(O)R^8$, -SO_2NH_2, carboxilo, carboxil-alquiloC_1-C_6, alcoxicarbonilC_1-C_6, alcoxicarbonilC_1-C_4-alquiloC_1-C_4, cicloalquilamino C_3-C_6, fenilo, piridilo (estando dichos fenilo y piridilo opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, carboxi o alquilo C_1-C_4), alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 (estando estos dos últimos sustituyentes alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente adicionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, o -CN);

o A representa un sistema de anillo bicíclico de 9 o 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados independientemente

de nitrógeno, oxígeno o azufre y que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, -CN, halógeno, oxo, alcoxi C_1-C_6, -NR^9R^{10}, carboxilo, o alquilo C_1-C_6;

p es 0, 1 o 2;

R^1 y R^2 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6 o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo hidantoína o forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi C_1-C_4, o alcoxi C_1-C_4-alquiloC_1-C_4;

R^3 y R^4 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6, o R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con aminocarbonilo;

R^5 y R^6 representa cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6, o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con aminocarbonilo;

R^7 representa alquilo C_1-C_6, o un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 6 miembros, el anillo contiene al menos un átomo de nitrógeno, estando el anillo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, oxo, alcoxi C_1-C_6, o alquilo C_1-C_6;

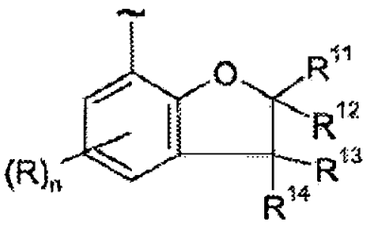
R^8 representa piridina-N-óxido opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, o alquilo C_1-C_6, o R^8 representa alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, o un anillo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno y oxígeno, cuyo anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C_1-C_6, oxo, o alquilo C_1-C_6;

R^9 y R^{10} cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

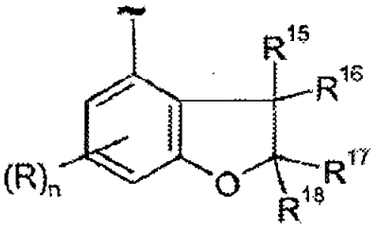
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo D está sustituido con uno o más grupos alquilo C_1-C_4.

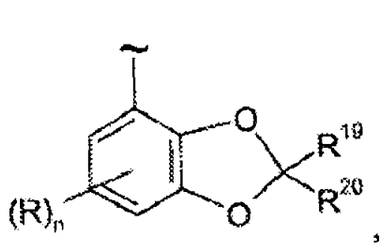
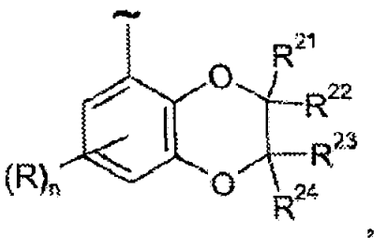
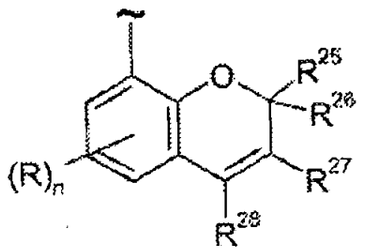
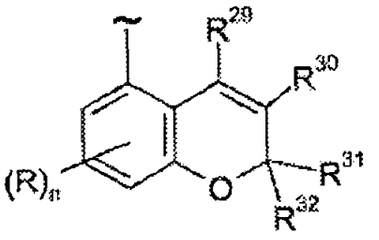
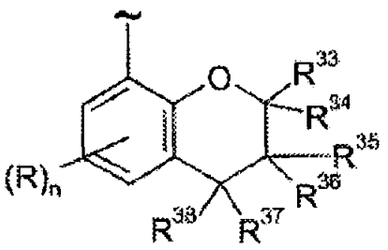
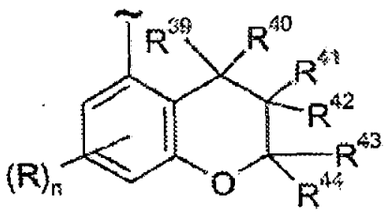
3. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde B representa el grupo



,



,

o

en donde cada uno de R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{22}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43} y R^{44} representa independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

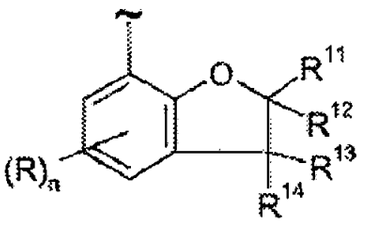
R^{19} y R^{20} cada uno representa independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o fenilo; o R^{19} y R^{20} junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo cicloalquilo de 4 a 8 miembros;

n es 0, 1 o 2 y cada R representa un grupo seleccionado independientemente de halógeno o alquilo C_1-C_4.

4. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 3, en donde cada uno de R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{22}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43} y R^{44} representa independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_4.

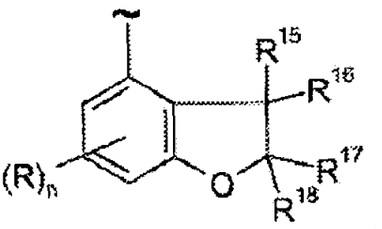
5. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 4, en donde cada uno de R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{22}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43} y R^{44} representa independientemente hidrógeno o metilo.

6. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde B representa el grupo



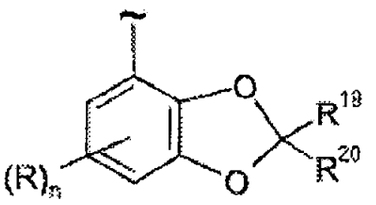
en donde n es 0, 1, o 2 y cada R representa un grupo seleccionado independientemente de halógeno o alquilo C_1-C_4, y R^{11}, R^{12}, R^{13}, y R^{14} son como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5.

7. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, B representa el grupo



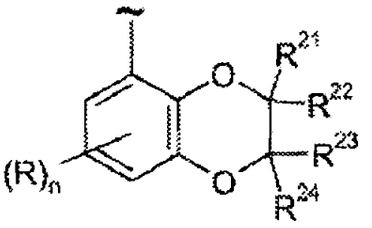
en donde n es 0, 1, o 2 y cada R representa un grupo seleccionado independientemente de halógeno o alquilo C_1-C_4, y R^{15}, R^{16}, R^{17}, y R^{18} son como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5.

8. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, B representa el grupo



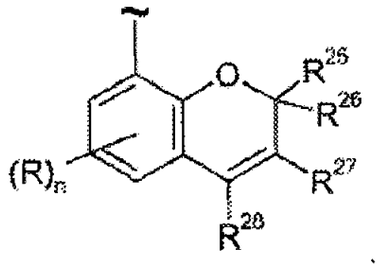
en donde n es 0, 1, o 2 y cada R representa un grupo seleccionado independientemente de halógeno o alquilo C_1-C_4, y R^{19} y R^{20} son como se definió en la reivindicación 3.

9. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, B representa el grupo



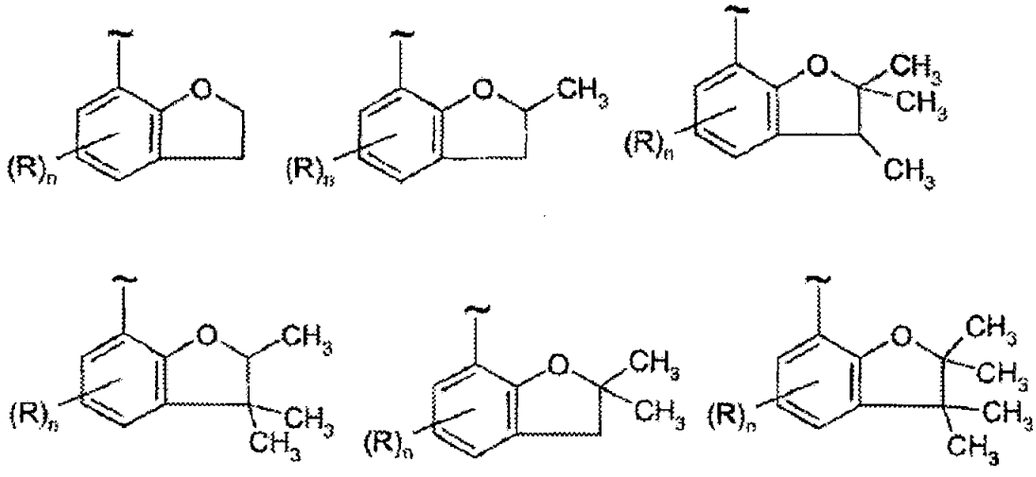
en donde n es 0, 1, o 2 y cada R representa un grupo seleccionado independientemente de halógeno o alquilo C_1-C_4, y R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} son como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5.

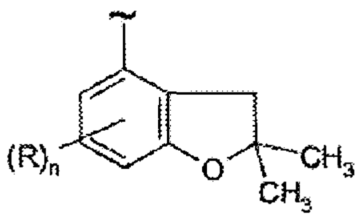
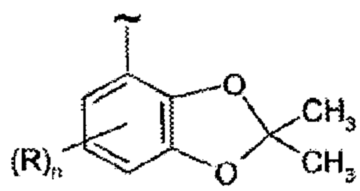
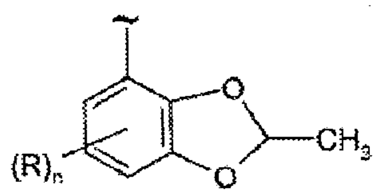
10. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, B representa el grupo

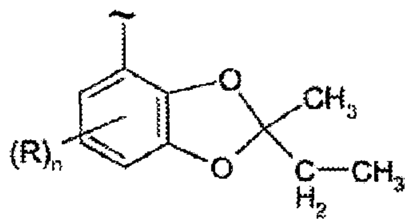
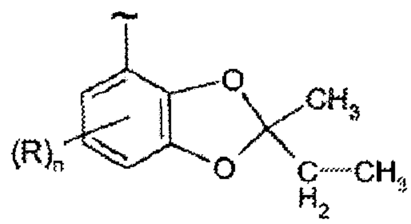


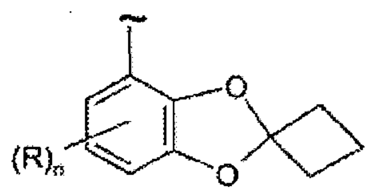
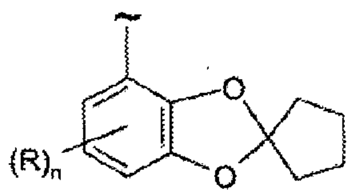
en donde n es 0, 1, o 2 y cada R representa un grupo seleccionado independientemente de halógeno o alquilo C_1-C_4, y R^{25}, R^{26}, R^{27}, y R^{28} son como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5.

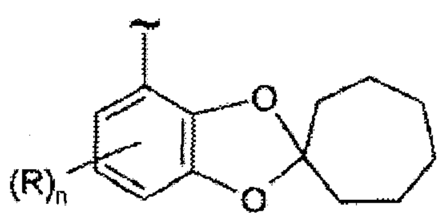
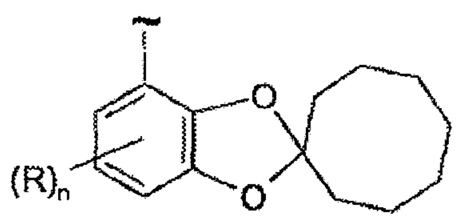
11. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el grupo B se selecciona de los siguientes:

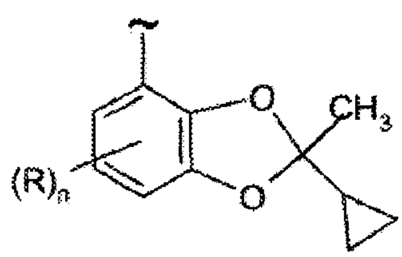


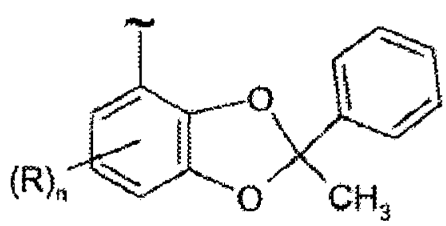
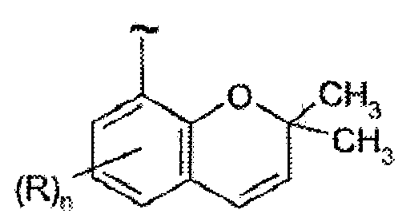




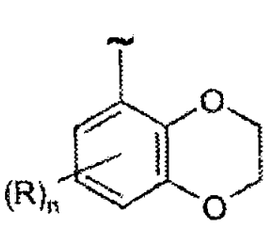



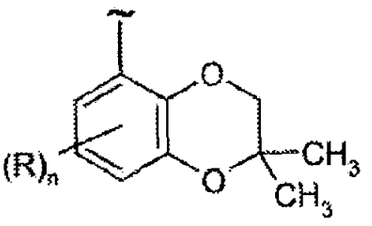



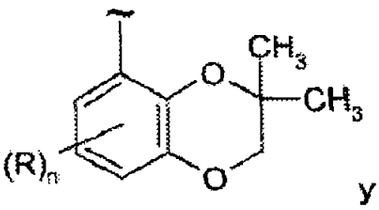


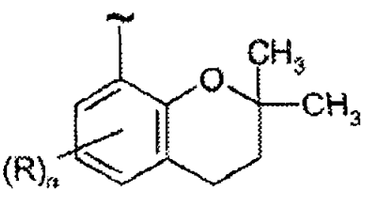


,



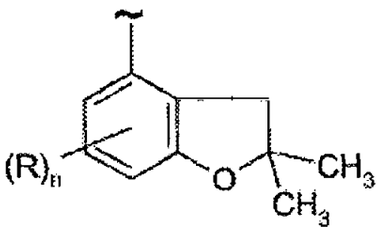


y

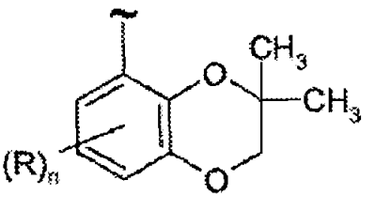


y en donde n es 0, 1, o 2 y cada R representa un grupo seleccionado independientemente de halógeno o alquilo C_1-C_4.

12. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el grupo B es:



o



y en donde n es 0, 1, o 2 y cada R representa un grupo seleccionado independientemente de halógeno o alquilo C_1-C_4.

13. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde n es 0.

14. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la w+x no es mayor de 5 y *y*+z no es mayor de 5, y w+x+*y*+z es mayor de 5.

15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde cada uno de w, x, *y* y z es igual a 2.

16. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde w y x son cada uno igual a 1, y *y* y z son cada uno igual a 2.

17. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde p es 0.

18. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde A es fenilo, piridilo, o pirimidinilo, estando cada uno sustituido con 0, 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, -CN, halógeno, oxo (=O), aminoalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, alquilcarbonilo C_1-C_6, -NR^1R^2, -C(O)-NR^3R^4, -alquilo C_1-C_4-C(O)-NR^5R^6, -$NHSO_2$-R^7, -NHC(O)R^8, -SO_2NH_2, carboxilo, carboxil-alquilo C_1-C_6, alcoxicarbonilo C_1-C_6, alcoxicarbonil C_1-C_4-alquilo C_1-C_4, cicloalquilamino C_3-C_6, fenilo, piridilo (estando dichos fenilo y piridilo además opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, carboxi o alquilo C_1-C_4), alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6; estando los dos últimos sustituyentes alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6 además opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, o -CN, y en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, y R^8 son como se definió en la reivindicación 1.

19. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 18, en donde A es fenilo, piridilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, ciano, halógeno, alquilo C_1-C_6, NH_2, alcoxicarbonilo C_1-C_4, alcoxicarbonil C_1-C_4-alquilo C_1-C_4, -C(O)-NR^3R^4; -alquilo C_1-C_4-C(O)-NR^5R^6, o -NHC(O)R^8, y en donde R^3, R^4, R^5, R^6, y R^8 son como se definió en la reivindicación 1.

20. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 18, en donde A es piridilo o pirimidinilo, cada uno sustituido con NH_2.

21. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde A es piridilo sustituido con al menos un grupo seleccionado independientemente de NR^1R^2, o –alquilo C_1-C_2-C(O)-NR^3R^4; R^1 y R^2 representa cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo C_1-C_4; R^3 y R^4 representa cada uno independientemente hidrógeno o -alquilo C_1-C_4.

22. Un compuesto como se definió en la reivindicación 1 que se seleccionado de los siguientes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-

diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2(1*H*)-ona;

ácido [2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acético;

metil [2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9- diazaespiro[5,5] undec-3-il}carbonil)fenil]acetato;

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(pirimidin-4-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-ol;

2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro [5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-ol;

5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4-ol;

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-

diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4-ol;

3-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-ilcarbonil)-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-carbonitrilo;

ácido 2'-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro [5.5]undec-3-il}carbonil)bifenil-2-carboxílico;

2-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro [5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

1-{[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro [5.5]undec-3 -il}carbonil)fenil]acetil}-D-prolinamida;

N-ciclopropil-2-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

3-[2-(2-azetidin-1-il-2-oxoetil)benzoil]-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

ácido [5-cloro-2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acético;

Ácido 3-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]propanóico;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-

diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]metanosulfonamida;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-1*H*-pirazol-3-amina;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-[(3-metilisoxazol-4-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1*H*-pirazol-4-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(3-furoil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(isoxazol-5-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

1-[5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-1H-pirrol-3-il]etanona;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-pirazol-3-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-indol-3-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-indazol-3-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzoruran-7-il)metil]-9-(1H-indol-2-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-(2-cloroisonicotinoil)-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzoruran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]amina;

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]-2-hidroxiacetamida;

1-[4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-il]pirrolidin-3-ol;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-{2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]isonicotinoil}-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-N-metilpiridin-2-amina;

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]-6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-sulfonamida;

1-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]imidazolidin-2,4-diona;

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]nicotinamida 1-óxido;

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]-1-metil-L-prolinamida;

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]-5-oxoprolinamida;

[4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]amina;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(3-metilisonicotinoil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4-amina;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(2-metilisonicotinoil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridazin-3-amina;

{[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4-il]metil}amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)quinolin-2-ol;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1,8-naftiridin-2-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1,6-naftiridin-2-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-6-metoxipiridin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-2-metilquinolin-3-amina;

7-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)-1H-indol-2,3-diona;

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4-amina;

5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-indol-7-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-indol-5-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-(1H-indol-6-ilcarbonil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-(1H-bencimidazol-6-ilcarbonil)-9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)benzonitrilo;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)benzonitrilo;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)bencenosulfonamida;

[3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]amina;

5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirazin-2(1*H*)-ona;

5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2(1*H*)-ona;

3-isonicotinoil-9-[(2-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-isonicotinoil-9-[(2,3,3-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-isonicotinoil-9-[(2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-ilmetil)-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-isonicotinoil-9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-isonicotinoil-9-[(2,2,4-trimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(4-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

2-[2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

3-(1,3-benzodioxol-4-ilmetil)-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;.

3-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

2-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

2-[2-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridazin-3-amina;

4-({9-[(2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-{[9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclobutan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il]carbonil}piridin-3-amina;

4-{[9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il]carbonil}piridin-3-amina;

4-{[9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclopentan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il]carbonil}piridin-2-amina;

4-{[9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-cicloheptan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il]carbonil}piridin-3-amina;

3-[(2-etil-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-9-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclobutan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-9-(espiro[1,3-benzodioxol-2,1'-ciclooctan]-4-ilmetil)-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2-metil-2-fenil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-9-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2-ciclopropil-2-metil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-9-[(1-oxidopiridin-2-il)carbonil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2H-cromen-8-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

6-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

2-[2-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-ilmetil)-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

3-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-9-[3-(3-piridin-2-il-1,2,4-oxadiazol-5-il)propanoil]-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

6-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2(1*H*)-ona;

2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)benzonitrilo;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2,6-diol;

3-[(6-fluoro-4*H*-1,3-benzodioxin-8-il)metil]-9-isonicotinoil-3,9-diazaespiro[5.5]undecano;

4-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridazin-3-amina;

5-cloro-4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

8-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2-(piridin-4-ilacetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridazin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

4-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

6-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzoforan-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

4-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*-cromen-8-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

6-amino-3-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2(1*H*)-ona;

2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

8-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro--benzofuran-7-il)metil]-2-isonicotinoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano;

8-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2-isonicotinoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano;

2-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-8-isonicotinoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano;

7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2-isonicotinoil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;

7-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2-isonicotinoil-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;

2-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-8-(piridin-4-ilacetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano;

7-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2-(piridin-4-ilacetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;

7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2-(piridin-4-ilacetil)-2,7-diazaespiro[3.5]nonano;

2-[4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida;

2-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-8-isonicotinoil-2,8-diazaespiro[4.5]decano;

8-[(2,2-dimetil-2*H*-cromen-8-il)metil]-2-(piridin-4-ilacetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano;

3-[4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]propanamida;

4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-carbonitrilo;

4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-carboxamida;

(2*E*)-3-[2-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acrilamida;

6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridazin-3(2*H*)-ona;

5-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-ol;

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-4(1*H*)-ona;

3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirazin-2(1*H*)-ona;

6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-ol;

6-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

4-({7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-2,7-diazaespiro[3.5]non-2-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

6-({7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-2,7-diazaespiro[3.5]non-2-il}carbonil)piridin-3-amina;

2-[4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida;

2-[4-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida;

N-ciclopropil-2-[4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acetamida;

Ácido [4-({9-[3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acético;

Ácido [4-({9-[(2,2,3,3-tetrametil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acético;

Ácido [4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-il]acético;

6-({7-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-2,7-diazaespiro[4.4]non-2-il}carbonil)piridin-3-amina;

5-cloro-4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

2-[3-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)benzamida;

2-[4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetamida;

5-cloro-4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

6-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

2-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

6-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-2-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)piridin-3-amina;

4-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

4-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-2-amina;

8-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-2-(piridin-4-ilacetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano;

6-({9-[(2,2-dimetil-1,3-benzodioxol-4-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-4-amina;

6-({9-[(3,3-dimetil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)pirimidin-4-amina; o

metil [2-({9-[(2,2-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]-3,9-diazaespiro[5.5]undec-3-il}carbonil)fenil]acetato.

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 23, que comprende mezclar un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

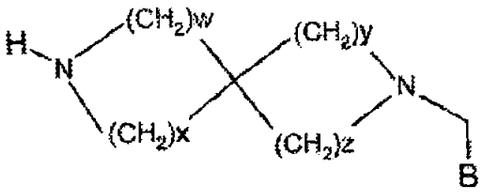
25. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindicó en una cualquiera de las reivindiciaciones 1 a 22 para uso en terapia.

26. Uso de un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindiciaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria.

27. Uso de un compuesto como se reivindicó en una cualquiera de las reivindiciaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del asma, COPD o rinitis.

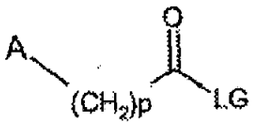
28. Un proceso para la preparación de un compuesto como de definió en la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

(a) la reacción de un compuesto de formula (II):



(II)

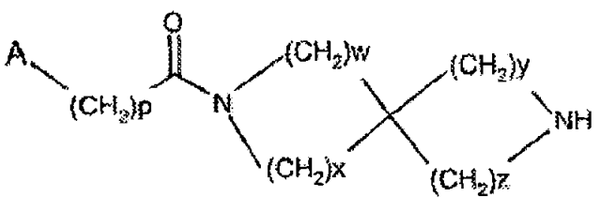
en donde w, x, *y*, z y B son como se definió en la reivindicación 1, con un compuesto de formula (III)



(III)

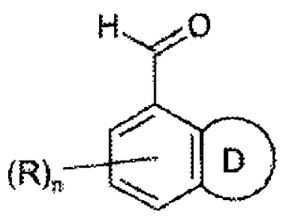
en donde p es como se definió en la reivindicación 1 y A es como se definió en la reivindicación 1 o un derivado protegido del mismo, y LG es un grupo saliente, o

(b) la reacción de un compuesto de formula (IV):



(IV)

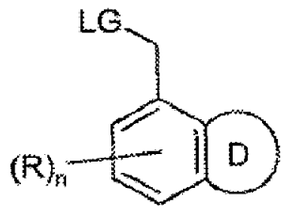
en donde p, w, x, *y*, y Z son como se definió en la reivindicación 1 y A es como se definió en la reivindicación 1 o un derivado protegido del mismo, con un compuesto aldehído de formula (V):



(V)

en donde D, n, y R son como se definió en la reivindicación 1, o

(c) la reacción de un compuesto de formula (IV) definido anteriormente, con un compuesto de formula (VI)

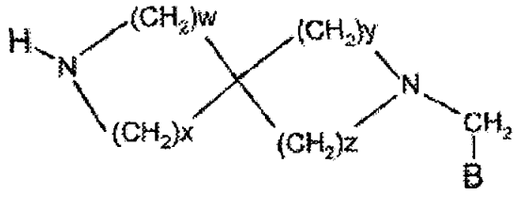


(VI)

en donde D, n y R son como se definió en la reivindicación 1, y LG es un grupo saliente adecuado y opcionalmente posterior a (a), (b) o (c):

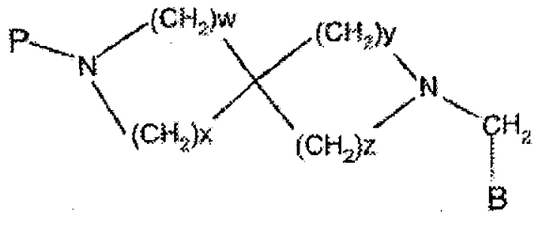
- convertir un compuesto de formula (I) en otro compuesto de formula (I),
- remover cualquier grupo protector, y/o
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

29. Un compuesto de formula (II) o sal del mismo



(II)

o un compuesto de formula (II)' o sal del mismo



(II)'

en donde B, w, x, *y* y z son como se definió en la reivindicación 1, y P es un grupo protector de amina.

331

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-024556- -00000-0000

Fecha: 2008-03-07 16:29:10 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 330

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 30
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Edgar Naranjo
Firma Responsable

Fecha 07-03-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co