Derivados de ciclohexano sustituido con amido

La presente invención se refiere a compuestos de ciclohexano sustituido con amido de fórmula general **(I)** según lo descrito y definido en la presente, a métodos para preparar dichos compuestos, a compuestos intermedios útiles para preparar dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos para la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, en particular de neoplasias, como un único agente o en combinación con otros ingredientes activos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El cáncer es la causa principal de muerte en los países desarrollados y la segunda causa principal de muerte en los países en desarrollo. Se proyecta que las muertes a causa de cáncer en el mundo entero seguirán aumentando, con una estimación de 12 millones de muertes en 2030. Si bien se ha logrado un sustancial progreso en el desarrollo de terapias efectivas, existe la necesidad de modalidades terapéuticas adicionales que se dirigen al cáncer y enfermedades relacionadas.

La complejidad de la enfermedad de cáncer surge después de un proceso de selección de células con capacidades funcionales adquiridas para aumentar la supervivencia y/o resistencia hacia apoptosis y un potencial proliferativo sin límites. Adicionalmente, la interacción bidireccional de células cancerígenas y células estromales proporciona una ventaja adicional de la supervivencia de células cancerígenas y metástasis distante a los órganos y tejidos secundarios *[Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface. Nature 2001, 411:375]*. Por añadidura, las células madre cancerígenas (CSCs, por sus siglas en inglés) representan el ápice en el modelo jerárquico de la génesis tumoral, heterogeneidad y metástasis. CSCs poseen la capacidad de auto-renovarse ilimitadamente, la capacidad de dar origen a células progenie, y también una resistencia innata a agentes terapéuticos citotóxicos *[Meacham CE y Morrison*

SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature 2013, 501:328]*. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar fármacos para la terapia anticancerígena que aborden distintas características de tumores establecidos.

El descubrimiento de que el gen de polaridad de segmento de Drosophila Wingless tenía un origen común con el oncogén murino Int-1 condujo a estudios intensivos sobre la ruta de señalización Wnt y la identificación de 19 Wnts de mamífero y 10 receptores Wnt *[Rijsewijk F, Schuermann M, Wagenaar E, Parren P, Weigel D, Nusse R. The Drosophila homolog of the mouse mammary oncogene int-1 is identical to the segment polarity gene wingless. Cell. 1987, 50: 649]*. Wnts son glucoproteínas secretadas las cuales se unen a receptores de superficie celular para iniciar las cascadas de señalamiento. Las cascadas de señalamiento de Wnt han sido clasificadas en dos categorías: canónicas y no canónicas, diferenciadas por su dependencia de β-catenina. Las rutas de Wnt no canónicas, tal como la ruta de polaridad de células planas (PCP, por sus siglas en inglés) y la ruta de Ca^{2+}, funcionan a través de los mecanismos independientes de β-catenina. El señalamiento de Wnt canónico es iniciado cuando un ligando de Wnt se acopla a co-receptores de las familias de proteínas relacionadas con receptores de lipoproteínas de baja densidad (LRP, por sus siglas en inglés) y Frizzled (Fzd), conduciendo finalmente a la estabilización de β-catenina, la translocación nuclear y la activación de genes objetivo *[Angers S, Moon RT. Proximal events in Wnt signal transduction. Nat Rev Mol Cell Biol. 2009, 10: 468. Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: complexity at the surface. J Cell Sci. 2006, 119: 395. Gordon MD, Nusse R. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. J Biol Chem. 2006, 281: 22429. Huang H, He X. Wnt/beta-catenin signaling: new (and old) players and new insights. Curr Opin Cell Biol. 2008, 20: 119. Polakis P. The many ways of Wnt in cancer. Curr Opin Genet Dev. 2007, 17: 45. Rao TP, Kuhl M. An updated overview on Wnt signaling pathways: a prelude for more. Circ Res. 2010, 106: 1798]*.

En ausencia de estímulo de Wnt, β-catenina se mantiene en un estado inactivo por medio de un complejo multimérico de “destrucción” compuesto por poliposis adenomatosa coli (APC), Axina, glucógeno sintasa quinasa 3β (GSK3β) y caseína quinasa 1α (CK1α). APC y Axina funcionan como un andamio, permitiendo la

fosforilación mediada por GSK3β y CK1α de residuos críticos dentro de β-catenina. Estos eventos de fosforilación marcan β-catenina para el reconocimiento por ubiquitinación por la E3 ubiquitina ligasa proteína que contiene repetición de β-transducina y conducen a la posterior degradación proteosómica *[He X, Semenov M, Tamai K, Zeng X. LDL receptor-related proteins 5 and 6 in Wnt/beta-catenin signaling: arrows point the way. Development.2004, 131:1663. Kimelman D, Xu W. beta-catenin destruction complex: insights and questions from a structural perspective. Oncogene 2006, 25: 7482]*.

En presencia de estímulo de Wnt, Axina, GSK3β y Dvl son reclutados al complejo de co-receptores Fzd y LRP5/6 y conducen a la disrupción del complejo de destrucción de β-catenina. Por consiguiente, β-catenina es estabilizada y translocada al núcleo. Una vez en el núcleo, β-catenina forma un complejo con miembros de la familia del factor de células T/ factor potenciador linfoide (TCF/LEF) de factores de transcripción, reclutando cofactores tales como CBP, p300, TNIK, Bcl9 y Pygopus, y finalmente activando la transcripción de genes objetivo incluyendo c-myc, Oct4, ciclina D, survivina*. [Curtin JC and Lorenzi MV. Drug Discovery Approaches to Target Wnt Signaling in Cancer Stem Cells. Oncotarget 2010, 1: 552].*

Las tanquirasas juegan un rol clave en el complejo de destrucción regulando la estabilidad de las proteínas AXINA limitadoras de la velocidad, RNF146 y tanquirasa misma. La E3 ubiquitina ligasa RNF146 reconoce PARsilación mediada por tanquirasa y etiquetas de identificación en las orejas (“eartags”) AXINA, tanquirasa y la ligasa misma para la degradación mediada por proteasoma. Por ende, las tanquirasas controlan la estabilidad de proteínas y el recambio (turnover) de los componentes clave del complejo de destrucción, y por consiguiente los niveles celulares de β-catenina *[Huang SMA, Mishina YM, Liu S, Cheung A, Stegmeier F, et al. Tankyrase inhibition stabilizes axin and antagonizes Wnt signalling. Nature 2009, 461:614, Zhang Y, Liu S, Mickanin C, Feng Y, Charlat O,*

et al. RNF146 is a poly(ADP-ribose)-directed E3 ligase that regulates axin degradation and Wnt signalling. Nature Cell Biology 2011, 13:623, 2011].

La regulación aberrante de la ruta de señalamiento de Wnt/β-catenina es una característica común a lo largo de un amplio espectro de cánceres humanos y evoluciona como un mecanismo central en la biología del cáncer. En primer lugar, la sobreexpresión de Wnt podría conducir a la transformación maligna de tejido mamario de ratón [*Klaus A, BirchmeierW. Wnt signalling and its impact on development and cancer. Nat Rev Cancer 2008, 8: 387*]. En segundo lugar, el secuenciamiento del genoma tumoral descubrió las mutaciones en los componentes de la ruta de Wnt/β-catenina así como también los mecanismos epigenéticos que alteraron la expresión de genes relevantes para la ruta de Wnt/β-catenina [*Ying Y. et al. Epigenetic disruption of the WNT/beta-catenin signaling pathway in human cancers. Epigenetics 2009, 4:307*]. En tercer lugar, la ruta de Wnt/β-catenina también coopera con otras rutas de señalamiento oncogénico en cáncer y regula la tumorigénesis, el crecimiento, y la metástasis [*Klaus A, Birchmeier W. Wnt signalling and its impact on development and cancer. Nat Rev Cancer 8: 387–398, 2008*]. Adicionalmente, existe un rol adicional del señalamiento de WNT entre la interacción del tumor y las células estromales lo cual conduce a la tumorigénesis y a la metástasis *[Shahi P, Park D, Pond AC, Seethammagari M, Chiou S-H, Cho K, et al. Activation of Wnt signaling by chemically induced dimerization of LRP5 disrupts cellular homeostasis. PLoS ONE 2012, 7: e30814]*. Adicionalmente, cada vez existe más evidencia en cuanto al rol crítico de β-catenina en CSCs *[Eaves CJ, Humphries RK. Acute myeloid leukemia and the Wnt pathway. N Engl J Med. 2010, 362: 2326; Nusse R, Fuerer C, Ching W, Harnish K, Logan C, Zeng A, ten Berge D, Kalani Y. Wnt signaling and stem cell control. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2008, 73: 59; Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. Nature 2005, 434: 843]*. Por ejemplo, las células colónicas tipo células madre con un alto nivel de señalamiento de β-catenina tienen un potencial tumorigénico mucho mayor que las células contraparte con bajo señalamiento de β-catenina *[Vermeulen L, De Sousa EMF, van der Heijden M, Cameron K, de Jong JH, Borovski T, Tuynman JB, Todaro M,*

Merz C, Rodermond H, Sprick MR, Kemper K, Richel DJ, Stassi G, Medema JP. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment. Nat Cell Biol. 2010, 12: 468]. Finalmente, la activación de la ruta de señalamiento de Wnt/β-catenina es también uno de los principales mecanismos causantes de la recurrencia tumoral y la resistencia farmacológica. Todos estos motivos, proporcionan un claro fundamento para el desarrollo de agentes terapéuticos que se dirigen hacia la ruta de señalamiento de Wnt/β-catenina para el tratamiento del cáncer.

Uno de los enfoques para inhibir la ruta de señalamiento de Wnt/β-catenina consiste en tener como objetivo a las tanquirasas que se pueden modular por medio de un fármaco (druggable). La tanquirasa 1 (TNKS1) y la tanquirasa 2 (TNKS2) son poli(ADP-ribosil)asas que se pueden distinguir de otros miembros de la familia de enzimas por las características estructurales del dominio catalítico, y la presencia de un dominio de multimerización de motivo *a* estéril y un dominio de interacción de proteínas de repetición de anquirina. La inhibición de TNKS bloquea la PARsilación de AXINA1 y AXINA2 y evita su degradación proteosómica. Como consecuencia, la inhibición de TNKS potencia la actividad del complejo de destrucción de la β-catenina y suprime la translocación nuclear de β-catenina y la expresión de genes que tienen como objetivo a la β-catenina.

Además de su función en el señalamiento de Wnt a través de la modulación de la destrucción de β-catenina, las tanquirasas están también implicadas en otras funciones celulares, incluyendo la homeostasis de telómeros, formación del huso mitótico, transporte vesicular ligado al metabolismo de glucosa, y replicación viral. En estos procesos, las tanquirasas interactúan con proteínas objetivo, catalizan la poli (ADP-ribosil)ación, y regulan las interacciones proteicas y la estabilidad proteica. Por ejemplo, TNKS1 controla la homeostasis de los telómeros, lo cual promueve la extensión telomérica por PARsilación de TRF1. TRF1 es entonces tenida como objetivo para la degradación proteosómica por las E3 ubiquitina ligasas F-box solamente proteína 4 y/o proteína de unión al dominio LIM de dedo

RING (RLIM/RNF12), lo cual facilita el mantenimiento de telómeros [*Donigian JR and de Lange T. The role of the poly(ADP-ribose) polymerase tankyrase1 in telomere length control by the TRF1 component of the shelterin complex. J Biol Chem 2007, 282:22662*]. Adicionalmente, la caperuza en los extremos ("end-capping") telomérica también requiere proteínas de reparación de ADN canónicas tales como la proteína quinasa ADN-dependiente (DNAPK). TNKS1 estabiliza la subunidad catalítica de DNAPK (DNAPKcs) por PARsilación [*Dregalla RC, Zhou J, Idate RR, Battaglia CL, Liber HL, Bailey SM. Regulatory roles of tankyrase 1 at telomeres and in DNA repair: suppression of T-SCE and stabilization of DNA-PKcs. Aging 2010, 2(10):691*]. La expresión alterada de TNKS1 y/o TNKS2, así como también las alteraciones genéticas en el locus de tanquirasa, se han detectado en múltiples tumores, por ejemplo, fibrosarcoma, cáncer de ovario, glioblastoma, adenocarcinoma pancreático, cáncer mamario, astrocitoma, cáncer de pulmón, cáncer gástrico y cáncer de colon [*Lehti L, Chi N-W and Krauss S. Tankyrases as drug targets. FEBS Journal 2013, 280: 3576*]. Por añadidura, las tanquirasas parecen tener un impacto sobre las infecciones virales. Por ejemplo, en la infección por HSV, se ha demostrado que el virus no puede replicarse eficazmente en células con depleción tanto de TNKS1 como de TNKS2 [*Li Z, Yamauchi Y, Kamakura M, Murayama T, Goshima F, Kimura H, Nishiyama Y, Herpes Simplex Virus Requires Poly(ADP-Ribose) Polymerase Activity for Efficient Replication and Induces Extracellular Signal-Related Kinase-Dependent Phosphorylation and ICP0-Dependent Nuclear Localization of Tankyrase 1. Journal of Virology 2012, 86(1): 492*].

Adicionalmente, se ha indicado una conexión entre las tanquirasas y el metabolismo de glucosa. Por lo tanto, el polimorfismo de ADN en una región cromosómica que codifica tanquirasa/metionina sulfóxido reductasa A está muy fuertemente asociado con la obesidad de inicio temprano. Se encontró que los ratones con inactivación de TNKS1 tenían almohadillas adiposas reducidas, lo cual sugiere una potencial conexión de TNKS con la obesidad. TNKS también pueden jugar un rol en la fibrosis tisular.

Resumidamente, las tanquirasas son objetivos farmacológicos prometedores en la regulación del señalamiento de WNT, la longitud de los telómeros (por ejemplo el acortamiento de los telómeros y la muerte celular inducida por el daño al ADN), fibrogénesis pulmonar, mielinación e infección viral. La invención presentada aquí describe una clase novedosa de inhibidores de tanquirasas y su potencial utilidad clínica para el tratamiento de diversas enfermedades, tales como cáncer, envejecimiento, enfermedades metabólicas (por ejemplo, la diabetes y la obesidad), fibrosis (por ejemplo la fibrogénesis pulmonar) y la infección viral.

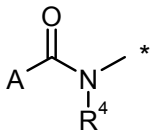
La siguiente lista de referencias seleccionadas se refiere a inhibidores de TNKS1 y/o TNKS2 descritos en la bibliografía técnica o en patentes. Sin embargo, las estructuras químicas y clases de compuestos de los inhibidores descritos en estas referencias son completamente diferentes de las estructuras químicas de la presente invención:

Cancer Research 2013, 73 (10): 3132; J Med Chem 2013, 56 (16): 6495; J Med Chem 2013, 56(3): 1341; J Med Chem 2013, 56(17): 7049; J Med Chem 2013, 56(24): 10003; J Med Chem 2013, 56(7): 3012; J Med Chem 2013, 56(20): 7880; J Med Chem 2013, 56(11): 4320; ChemMedChem 2013, 8(12): 1978; ACS Med Chem Lett 2013, 4(12): 1173; ACS Med Chem Lett 2013, 4(12): 1218; Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun 2012, 68(Parte 2): 115; J Med Chem 2012, 55(3): 1360; WO 2009059994, WO2013164061, WO2014023390, WO 2012076898, WO 2013093508, WO 2013010092, WO 2013189905, WO 2013189865, WO 2013177349, WO 2013012723, WO 2013134079, WO 2013182546, ACS Med Chem Lett, 2014, 6(3): 254.

US2012/004227 (Shionogi & Co.) divulga derivados de ciclohexano sustituido con amido como antagonistas de receptores de NPY Y5.

Sin embargo, el estado de la técnica descrito anteriormente no describe los compuestos de ciclohexano sustituido específicos de fórmula general (I) de la presente invención según lo definido en la presente, que llevan :

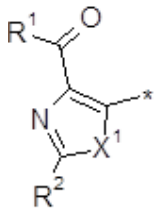
- en su posición 1, un grupo de estructura:



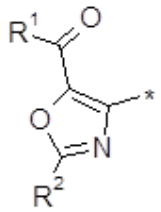
,

donde :

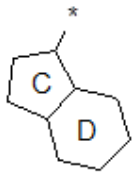
- * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,
- A es un resto heteroaromático que contiene nitrógeno de cinco miembros, seleccionado entre



,



y



A1 A2 A3

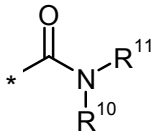
-

,

- R^4 es como se describe en la presente;

y

- en su posición 4, un grupo de estructura:



,

donde :

- * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,
- R^{10} es como se define en la presente, y
- R^{11} arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido,

o su estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal, o una mezcla de los mismos, según lo descrito y definido en la presente, y como se hace referencia en adelante “compuestos de la presente invención”, o su actividad farmacológica.

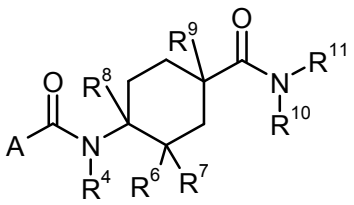
Ahora se ha descubierto, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, se ha descubierto sorprendentemente que dichos compuestos de la presente invención inhiben eficazmente TNKS1 y/o TNKS2 y pueden utilizarse, por ende, para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas o enfermedades las cuales están acompañadas por el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas mediadas por TNKS1 y/o TNKS2 y/o mediadas por la ruta de Wnt, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o sus metástasis, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax incluyendo tumores pulmonares de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y prostáticos, tumores de la piel, y sarcomas, y/o las metástasis de los mismos. Los compuestos de la presente invención pueden demostrar, adicionalmente, selectividad mejorada para TNKS1 y/o TNKS2 (por ejemplo con respecto a otras

enzimas PARP (poli(ADP-ribosa)-polimerasa)), para el tratamiento de enfermedades activadas por TNKS1 y/o TNKS2, alcanzando una dosis eficaz suficiente sin inducir toxicidad provocada por, por ejemplo, otra inhibición de PARPs.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

De conformidad con un primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I) :

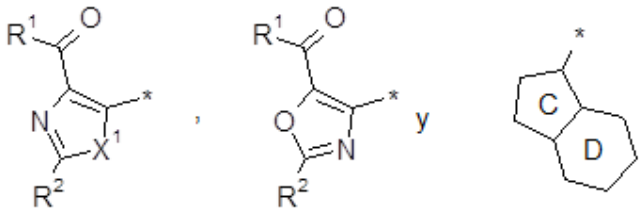


(I)

,

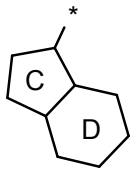
en la cual :

A representa un grupo seleccionado entre:



A1 A2 A3

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, donde dicho punto de unión es un átomo de carbono;



representa un sistema de anillos aromáticos bicíclicos, donde el anillo C representa un grupo heteroarilo de 5 miembros el cual contiene un grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, NH, y N(alquiloC_1-C_3), en el cual uno o dos átomos de carbono son reemplazados adicionalmente de manera opcional por uno o dos átomos de N,

estando dicho anillo C opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^5, y

el anillo D representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 6 miembros el cual contiene uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno, donde dicho anillo D está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{12};

X^1 representa NR^3 u O,

R^1 representa un grupo seleccionado entre :

$-OR^{13}$, y $-N(R^{14})R^{15}$,

R^2 representa un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, y cicloalquilo C_3-C_4,

R^3 representa un átomo de hidrógeno,

R^4 representa un átomo de hidrógeno,

R^5 representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, $-N(R^{18})R^{19}$, $-C(O)R^{13}$, y $-C(O)OR^{13}$,

donde alquilo C_1-C_4 está sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con un grupo seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_3, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_3) y -N(alquilo C_1-C_3)$_2$;

R^6 representa hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3;

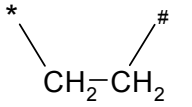
R^7 representa hidrógeno; o

R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, halógeno;

en la realización a), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno, o alquilo C_1-C_3,

R^9 representa hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_3, o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre hidroxi, halógeno y cicloalquilo C_3-C_4; o

R^8 y R^9 en forma conjunta representan un grupo: 

,

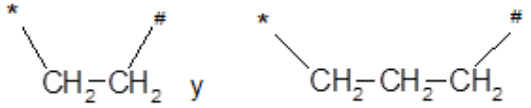
donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^8,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9; y

R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquiloC_1-C_3), hidroxialquilo C_2-C_3, (alcoxi C_1)-(-alquil C_2-C_3)- (haloalcoxi C_1)-(-alquil C_2-C_3)-, haloalquilo C_1-C_3, H_2N-(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1)N(H)(alquil C_2-C_3)-, o (alquil C_1)$_2$N(alquil C_2-C_3)-; o

en la realización b), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno, o alquilo C_1-C_3, y

R^9 y R^{10} en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:  donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de:

halógeno, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3, hidroxi, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^{10} ;

R^{11} representa un grupo seleccionado entre :

arilo, y heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, (alquil C_1-C_6)-S-, (alquil C_1-C_6)-S(=O)-, (alquil C_1-C_6)-$S(=O)_2$-, $-S(=O)(=NR^{21})R^{22}$, $-N(R^{14})R^{15}$, $R^{14}(R^{15})N$-(alquil C_1-C_6)-, $R^{14}(R^{15})N$-(alcoxi C_2-C_6)-, fenilo, fenoxi, $-N(R^{16})C(=O)R^{17}$, -C(=O)OH, $-C(=O)OR^{13}$, y $-C(=O)N(R^{16})_2$,

por lo cual dos sustituyentes de dicho grupo arilo, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar ligados entre sí de tal modo que

formen conjuntamente metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, o butan-1,4-diilo,

R^{12} representa, independientemente entre sí, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, -N(R^{18})R^{19}, -C(O)R^{13}, o -C(O)OR^{13},

donde alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con un sustituyente seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, y -N(R^{18})R^{19};

por lo cual dos sustituyentes R^{12} cuando están en posiciones adyacentes del anillo al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, o butan-1,4-diilo;

R^{13} representa un grupo seleccionado entre :

alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, hidroxialquil- C_2-C_6, y (alcoxi C_1-C_3)-(-alquil C_2-C_6)-,

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, (cicloalquil C_3-C_6)-(alquil C_1-C_6)- , hidroxialquilo C_2-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_2-C_6)-, haloalquilo C_1-C_6, H_2N-(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_6)-, HOC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_6)- , arilo, heteroarilo, aril-(alquil C_1-C_6)-, y heteroaril-(alquil C_1-C_6)-,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)$_2$, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

y,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_3, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, -C(=O)OH, $-C(=O)OR^{13}$, y $-C(=O)N(R^{16})_2$,

o,

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y S(=O)$_2$, y en el cual un átomo del anillo adicional está reemplazado opcionalmente por C(=O),

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, $-N(CH_3)_2$, $N(H)_2$, $N(CH_3)H$, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

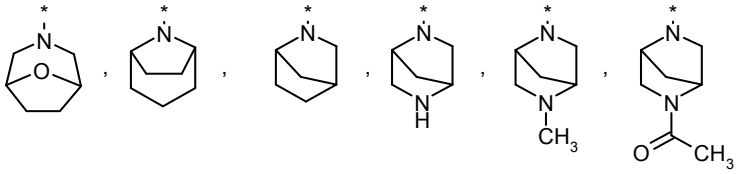
por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente un grupo ciclobutano,

ciclopentano, azetidina, pirrolidina, oxetano, tetrahidrofurano, tietano, tetrahidrotiofeno, 1-óxido de tietano, 1-óxido de tetrahidrotiofeno, 1,1-dióxido de tietano o 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno;

estando dicha azetidina y pirrolidina sustituidas opcionalmente una vez con alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3,

o,

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo seleccionado entre :



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula,

R^{16} representa, independientemente entre sí, hidrógeno, o alquilo C_1-C_3,

R^{17} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6,
haloalquilo C_1-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_1-C_6)-, arilo, o heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_3, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, e hidroxi,

R^{18} y R^{19} se seleccionan, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, (cicloalquil C_3-C_6)-(alquil C_1-C_6)- ,
hidroxialquilo C_2-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_2-C_6)-, haloalquilo C_1-C_6,

H_2N-(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_6)-, HOC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_6)-, arilo, y heteroarilo,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

y,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, halógeno, ciano, -

o,

R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y S(=O)$_2$, en dicho grupo heterocicloalquilo un átomo de anillo adicional es reemplazado opcionalmente por C(=O),

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -$N(CH_3)_2$, $N(H)_2$, $N(CH_3)H$, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente un grupo ciclobutano, ciclopentano, azetidina, pirrolidina, oxetano, tetrahidrofurano, tietano, tetrahidrotiofeno, 1-óxido de tietano, 1-óxido de tetrahidrotiofeno, 1,1-dióxido de tietano o 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno,

estando dicha azetidina y pirrolidina sustituidas opcionalmente una vez con alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

R^{20} representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, y cicloalquilo C_3-C_4,

R^{21} representa hidrógeno, ciano, (alquil C_1-C_3)-C(=O)-, o (haloalquil C_1-C_3)-C(=O)-,

R^{22} representa alquilo C_1-C_4, o cicloalquilo C_3-C_4,

o su estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal, o una mezcla de los mismos.

Definiciones

Los constituyentes los cuales están opcionalmente sustituidos según lo indicado en la presente, pueden estar sustituidos, a menos que se indique lo contrario, una o más veces, independientemente entre sí en cualquier posición posible. Cuando se presenta cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

Cuando se presenta cualquier variable más de una vez en cualquier compuesto de fórmula general (I) como se describe en la presente, cada definición es independiente. Por ejemplo, cuando R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} y/o R^{25} aparecen más de una vez en cualquier compuesto de fórmula (I) cada definición de R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22} , R^{23} , R^{24} y R^{25} es independiente.

Un guión al comienzo o al final del constituyente marca el punto de unión al resto de la molécula. En caso de que un anillo sea sustituido el sustituyente podría estar en cualquier posición adecuada del anillo, también en un átomo de nitrógeno del anillo si corresponde.

Los términos según se mencionan en el presente texto tienen preferentemente los siguientes significados:

El término “que comprende” cuando se utiliza en la memoria descriptiva incluye “que consiste en”.

Si se hace referencia a “como se menciona con anterioridad” o “mencionado anteriormente” dentro de la descripción, se hace referencia a cualquiera de las divulgaciones realizadas dentro de la memoria descriptiva en cualquiera de las páginas precedentes.

Si se hace referencia a “como se menciona en la presente”, “como se describe en la presente”, “según lo definido en la presente”, “según lo proporcionado en la presente” o “como se indica en la presente” dentro de la descripción, se refiere a cualquiera de las divulgaciones realizadas dentro de la memoria descriptiva en cualquiera de las páginas anteriores o siguientes.

El término “halógeno”, “átomo de halógeno”, “halo-” o “Hal-” debe entenderse que significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “alquilo C_1-C_6” debe entenderse que significa un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, saturado, que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo**,** iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero de los mismos. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono (“alquilo C_1-C_4”), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono (“alquilo C_1-C_3”), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propil- o iso-propilo, más particularmente 1 o 2 átomos de carbono (“alquilo C_1-C_2”), por ejemplo un grupo metilo, etilo, incluso más particularmente 1 átomo de carbono (“alquilo C_1”), un grupo metilo.

El término “hidroxialquilo C_1-C_6” debe entenderse que significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente en el cual el término “alquilo C_1-C_6” es definido *supra*, y en el cual uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un grupo hidroxi, por ejemplo un grupo hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1,3-dihidroxipropan-2-ilo, 3-hidroxi-2-metil-propilo, 2-hidroxi-2-metil-propilo, 1-hidroxi-2-metil-propilo.

El término “haloalquilo C_1-C_6” se entiende que significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente en el cual el término “alquilo C_1-C_6” es definido *supra*, y en el cual uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno, de manera idéntica o diferente,

es decir, siendo un átomo de halógeno independiente del otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalquilo C_1-C_6 es, por ejemplo, –CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -CF_2CF_3, -CH_2CH_2F, -CH_2CHF_2, -CH_2CF_3, o -$CH_2CH_2CF_3$.

El término “alcoxi C_1-C_6” se entiende que significa preferentemente un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, monovalente de fórmula –O-alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, en donde el término “alquilo” está definido *supra*, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi, o n-hexoxi, o un isómero de los mismos.

El término “haloalcoxi C_1-C_6” se entiende que significa preferentemente un grupo alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, saturado, monovalente, según lo definido *supra*, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de manera idéntica o diferentemente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalcoxi C_1-C_6 es, por ejemplo, –OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -OCF_2CF_3, o -OCH_2CF_3.

El término “cicloalquilo C_3-C_6” debe entenderse que significa un anillo de hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico el cual contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono (“cicloalquilo C_3-C_6”). Dicho grupo cicloalquilo C_3-C_6 es por ejemplo, un anillo de hidrocarburo monocíclico, por ejemplo un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término “cicloalcoxi C_3-C_6” se entiende que significa preferentemente un anillo hidrocarburo saturado, monovalente el cual contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono de fórmula –O-cicloalquilo, en el cual el término “cicloalquilo” está definido *supra*, por ejemplo un grupo ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

Los términos “heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros” y “heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros”, deben entenderse como que significan un anillo hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico con 4 a 7 o, respectivamente, 4 a 6 átomos en el anillo en total, y el cual contiene un grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, NR^{20}, O, S, S(=O) y $S(=O)_2$, donde:

- un átomo de carbono del anillo es reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionados entre NR^{20}, O, S, S(=O) y $S(=O)_2$, en el cual R^{20} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, o un grupo cicloalquilo C_3-C_4, y

- un átomo de carbono del anillo adicional es reemplazado opcionalmente por C(=O);

siendo posible que dicho grupo heterocicloalquilo esté unido al resto de la molécula por medio de cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, por medio del átomo de nitrógeno.

El término “grupo que contiene heteroátomo” según lo definido en la presente debe entenderse que significa un grupo que contiene un heteroátomo, tales como NR^{20}, S(=O) y $S(=O)_2$, y/o un heteroátomo tal como N, O y S, donde R^{20} es como se describe en la presente.

Particularmente, sin estar limitados por ello, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un anillo azetidinilo, oxetanilo, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, o N-metilpiperazinilo. Opcionalmente, dicho heterocicloalquilo puede estar fusionado a benzo. Particularmente, sin estar limitados por ello, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros puede seleccionarse entre piperazinilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, azetidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-oxopirrolidinilo y 1,1-dioxidotiomorfolinilo. Más particularmente, sin estar limitados por ello, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros puede seleccionarse entre piperazin-1-ilo,

tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, morfolin-4-ilo, azetidin-1-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo y 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo.

En ciertas realizaciones, R^{14} y R^{15} y/o R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono del anillo es reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y $S(=O)_2$, y un átomo de carbono del anillo adicional es reemplazado opcionalmente por C(=O),

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

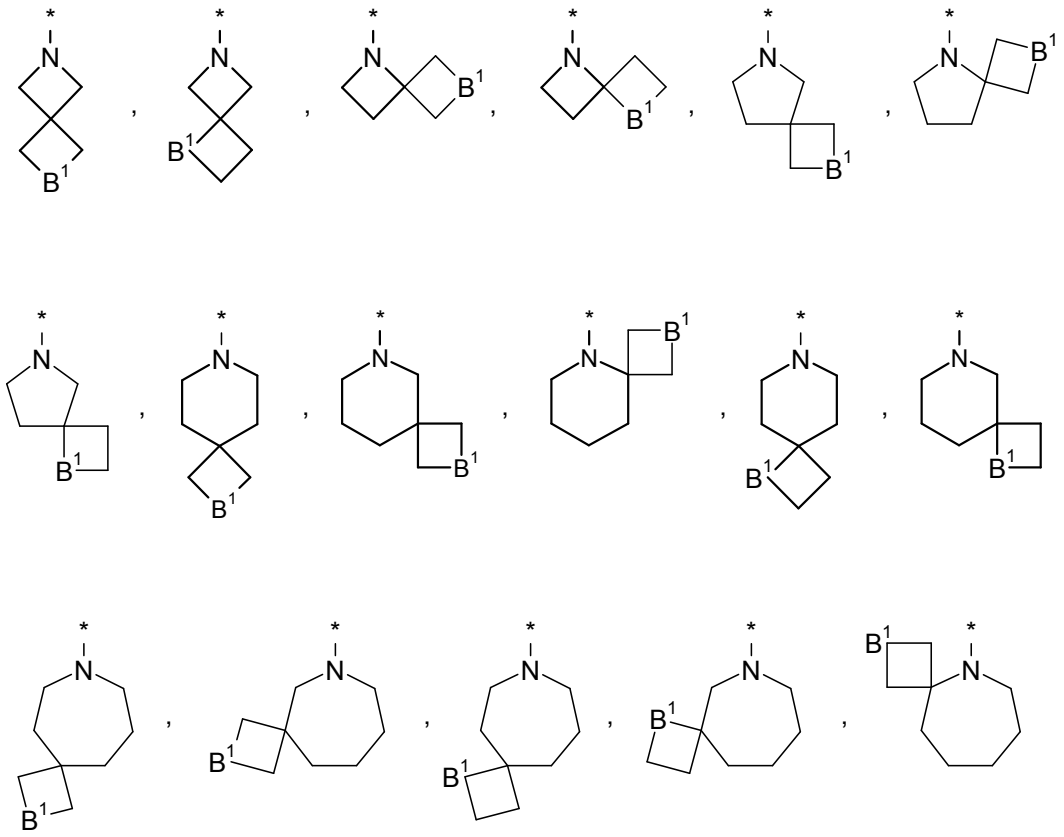
alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -$N(CH_3)_2$, $N(H)_2$, $N(CH_3)H$, hidroxi, un átomo de halógeno , y ciano,

por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente un grupo ciclobutanilo, ciclopentanilo, azetidina, pirrolidina, oxetano, tetrahidrofurano, tietano, tetrahidrotiofeno, 1-óxido de tietano, 1-óxido de tetrahidrotiofeno, 1,1-dióxido de tietano o 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno;

estando dicha azetidina y pirrolidina sustituidas opcionalmente una vez con alquilo C_1-C_3 o con haloalquilo C_1-C_3.

Particularmente, sin estar limitados por ello, cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono en el anillo de dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente

grupos de acuerdo con la presente invención tal como aquellos representados a continuación:



donde:

* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula, y

B^1 representa CH_2, $-CH_2CH_2-$, NH, $-CH_2-NH-$, N(alquilo C_1-C_3), $-CH_2-$N(alquilo C_1-C_3), N(haloalquilo C_1-C_3), $-CH_2-$N(haloalquil C_1-C_3)-, O, $-CH_2-O-$, S, $-CH_2-S-$, S(O), $-CH_2-S(O)-$, $S(O)_2$, o $-CH_2-S(O)_2-$.

La presente invención incluye todos los grupos R^{14}, R^{15} y R^{18}, R^{19} descritos *supra*.

El término “arilo” debe entenderse que significa un anillo hidrocarburo monovalente, aromático o parcialmente aromático, mono- o bicíclico que tiene 6,

7, 8, 9 o 10 átomos de carbono (un grupo “arilo C_6-C_{10}”), particularmente un anillo que tiene 6 átomos de carbono (un grupo “arilo C_6”), por ejemplo un grupo fenilo; o un anillo que tiene 9 átomos de carbono (un grupo “arilo C_9”), por ejemplo un grupo indanilo o indenilo, o un anillo que tiene 10 átomos de carbono (un grupo “arilo C_{10}”), *por ejemplo* un grupo tetralinilo, dihidronaftilo, o grupo naftilo.

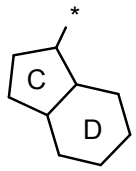
El término “heteroarilo” se entiende que significa un sistema de anillo aromáticos, monovalentes, monocíclicos que tiene 5 o 6 átomos en el anillo (un grupo “heteroarilo de 5 a 6 miembros”), el cual contiene al menos un heteroátomo el cual puede ser idéntico o diferente, siendo dicho heteroátomo tal como oxígeno, nitrógeno, NH o azufre. Particularmente, heteroarilo se selecciona entre tienilo, furanilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo *etc*., o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, *etc*. Más particularmente, sin estar limitados por ello, heteroarilo puede seleccionarse entre pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, o piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tienilo, y furanilo. Aún más particularmente, sin estar limitados por ello, heteroarilo puede seleccionarse entre oxazolilimidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y tiazolilo.

En general, y a menos que se mencione lo contrario, los radicales heteroarílicos o heteroarilénicos incluyen todas sus formas isoméricas posibles, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. Por lo tanto, para algún ejemplo ilustrativo sin caracter restrictivo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ili y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

En general, y a menos que se mencione lo contrario, los radicales heteroarílicos incluyen todas sus formas isoméricas posibles, por ejemplo los isómeros posicionales de los mismos. Por ende, como ejemplo ilustrativo aunque sin caracter restrictivo, el término piridinilo incluye piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo.

En general, y a menos que se mencione lo contrario, grupos (hetero)cíclicos aromáticos y no aromáticos, pueden ser opcionalmente sustituidos según lo definido en la presente. Los sustituyentes pueden estar presentes tanto cuando

dichos grupos (hetero)cíclicos aromáticos y no aromáticos existen como un constituyente (unitario), tal como, por ejemplo, grupos cicloalquilo C_3-C_6, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, arilo y heteroarilo, o como parte de un constituyente compuesto por más de una parte, tal como, por ejemplo, (cicloalquil C_3-C_6)-alquil C_1-C_6-, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_2-C_6)-, aril-(alquil C_1-C_6)-, y heteroaril-(alquil C_1-C_6)-, por ejemplo. La presente invención incluye todos los grupos (hetero)cíclicos aromáticos y no aromáticos, adecuadamente sustituidos, tanto como un constituyente (unitario), o como parte de un constituyente compuesto por más de una parte. En este contexto "adecuadamente" debe entenderse que significa que es químicamente posible su preparación mediante métodos dentro del conocimiento de un experto en la técnica.



A3

El grupo de acuerdo con la invención representa un sistema de anillos aromáticos bicíclicos, donde:

- * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula, siendo dicho punto de unión un átomo de carbono del anillo C;

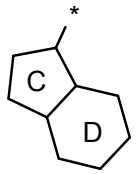
- el anillo C representa un grupo heteroarilo de 5 miembros el cual contiene un grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, NH, y N(alquilo C_1-C_3), en el cual uno o dos átomos de carbono son reemplazados adicionalmente de manera opcional por uno o dos átomos de N, estando dicho anillo C opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^5,

- el anillo D representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 6 miembros el cual contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, donde dicho anillo D está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{12},

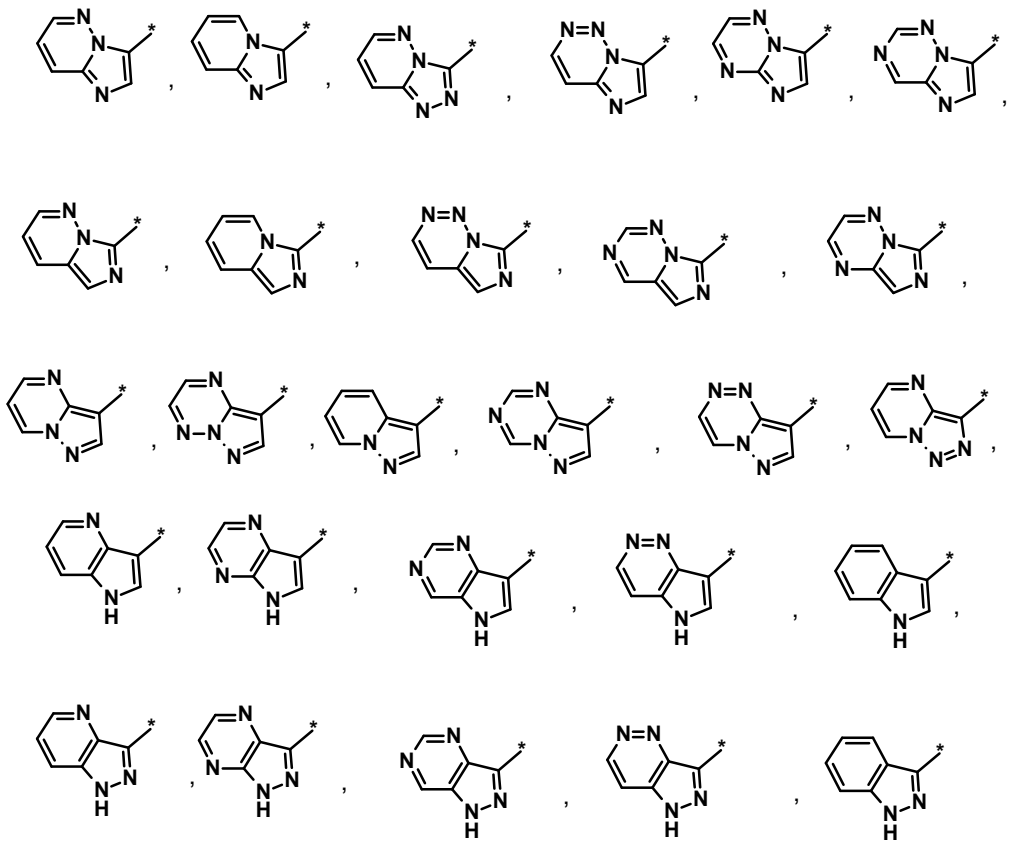
- R^5 y R^{12} son según lo definido en la presente.

El conteo total de átomos de nitrógeno en el anillo C incluye cualquier átomo de nitrógeno el cual está compartido con el anillo D.

Idénticamente, el conteo total de átomos de nitrógeno en el anillo D incluye cualquier átomo de nitrógeno que es compartido con el anillo C.



Particularmente, sin estar limitados por ello, dichos grupos A3 de acuerdo con la presente invención pueden ser según lo representado a continuación:



donde:

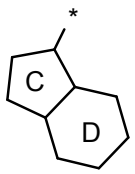
- * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula, siendo dicho punto de unión un átomo de carbono del anillo C;

- el anillo C es opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^5,

- cuando NH está presente en el anillo C, el átomo de nitrógeno es opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_3,

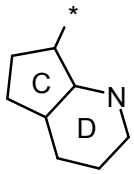
- el anillo D es opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{12}, y

- R^5 y R^{12} son según lo definido en la presente.



A3

Cuando dicho grupo representa, por ejemplo:



A6

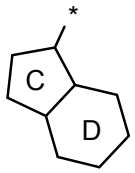
- * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula, siendo dicho punto de unión un átomo de carbono del anillo C;

- el anillo C representa un grupo heteroarilo de 5 miembros el cual contiene un grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, NH, y N(alquilo C_1-C_3), en el cual uno o dos átomos de carbono son opcionalmente reemplazados adicionalmente por uno o dos átomos de nitrógeno, estando dicho anillo C opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^5,

- el anillo D representa un grupo heteroarilo de 6 miembros el cual contiene un átomo de N en la posición mostrada, en el cual uno o dos átomos de carbono son reemplazados adicionalmente de manera opcional por uno o dos átomos de N,

donde dicho anillo D está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{12}, y

- R^5 y R^{12} son según lo definido en la presente.



A3

La presente invención incluye todos los grupos descritos *supra*, incluyendo, meramente a título enunciativo, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14 y A15.

El término "C_1-C_6", como se lo utiliza a lo largo del presente texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C_1-C_6", "haloalquilo C_1-C_6", "hidroxialquilo C_1-C_6", "alcoxi C_1-C_6", o "haloalcoxi C_1-C_6" debe entenderse que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C_1-C_6" debe ser interpretado como cualquier subrango comprendido allí, por ejemplo C_1-C_6, C_2-C_5, C_3-C_4, C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5; particularmente C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5, C_1-C_6; más particularmente C_1-C_4; en el caso de "haloalquilo C_1-C_6" o "haloalcoxi C_1-C_6" aún más particularmente C_1-C_2.

Similarmente, como se utiliza en la presente, el término "C_2-C_6", como se lo utiliza a lo largo del presente texto, por ejemplo en el contexto de las definiciones de "alquilo C_2-C_6", y "hidroxialquilo C_2-C_6" debe entenderse que significa un grupo alquilo o un grupo hidroxialquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 2 a 6, es decir 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C_2-C_6" debe ser interpretado como cualquier subrango comprendido allí, por ejemplo C_2-C_6, C_3-C_5, C_3-C_4, C_2-C_3, C_2-C_4, C_2-C_5; particularmente C_2-C_3.

Además, como se utiliza en la presente, el término "C_3-C_6", como se lo utiliza a lo largo del presente texto, *por ejemplo* en el contexto de la definición de "cicloalquilo C_3-C_6", debe entenderse que significa un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 3 a 6, *es decir* 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Debe entenderse además que dicho término "C_3-C_6" debe ser interpretado como cualquier subrango comprendido allí, *por ejemplo* C_3-C_6 , C_4-C_5 , C_3-C_5 , C_3-C_4 , C_4-C_6, C_5-C_6 ; particularmente C_3-C_6.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado está reemplazado con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado bajo las circumstancias existentes no sea excedida, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

El término "opcionalmente sustituido" significa sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

Sustituyente del sistema de anillos significa un sustituyente unido a un sistema de anillos aromáticos o no aromáticos el cual, por ejemplo, reemplaza a un hidrógeno disponible en el sistema anular.

Como se utiliza en la presente, el término "uno o más", por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende que significa "uno, dos, tres, cuatro o cinco, particularmente uno, dos, tres o cuatro, más particularmente uno, dos o tres, incluso más particularmente uno o dos".

La invención incluye además todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención es definida como aquella en la cual al menos un átomo es reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente

de la masa atómica generalmente o predominantemente encontrada en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tal como ^{2}H (deuterio), ^{3}H (tritio), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{129}I y ^{131}I, respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las cuales uno o más isótopos radiactivos tal como ^{3}H o ^{14}C están incorporados, son útiles en estudios de distribución de tejido de sustrato y/o fármaco. Los isótopos tritiados y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente preferidos por su fácil preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos tal como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media in vivo o menos requerimientos en cuanto a la dosificación y por ende se prefiere en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden ser preparadas, en general, mediante procedimientos convencionales conocidos por un experto en la técnica tales como mediante los métodos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos que aparecen más adelante que utilizan variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados.

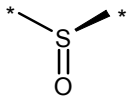
Cuando en la presente se utiliza la forma plural de las palabras compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y palabras similares, esto quiere decir también un solo compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similar.

Por "compuesto estable' o "estructura estable" se quiere decir un compuesto que es suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación para obtener un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de esta invención contienen opcionalmente uno o más centros asimétricos, dependiendo de la ubicación y naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétricos están presentes en la configuración (R) o (S), dando como resultado mezclas racémicas en el caso

de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En algunos casos, puede haber también asimetría debido a la rotación restringida alrededor de un enlace determinado, por ejemplo, el enlace central que linda dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

Los compuestos de la presente invención contienen opcionalmente átomos de azufre los cuales son asimétricos, tal como un sulfóxido asimétrico, de estructura:



, por ejemplo,

en la cual * indica átomos a los cuales se puede unir el resto de la molécula.

Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en forma cis o trans. Se pretende que todas esas configuraciones (incluyendo los enantiómeros y diastereómeros), estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos preferidos son aquellos los cuales producen la actividad biológica más deseable. Los isómeros separados, puros o parcialmente purificados y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de esta invención son también incluidos dentro del alcance de la presente invención. La purificación y la separación de ese tipo de materiales se puede conseguir mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

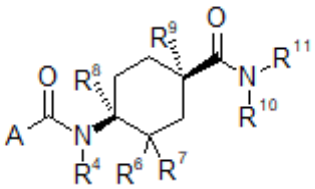
Se pueden obtener los isómeros ópticos mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas utilizando un ácido o base ópticamente activo o la formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoiltartárico y canforsulfónico. Se pueden separar las mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias físicas y/o químicas mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o por cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos son luego liberados de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para la

separación de isómeros ópticos involucra el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quirales), con o sin derivación convencional, óptimamente elegida para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas de HPLC quiral adecuadas son manufacturadas por Daicel, *por ejemplo*, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, todas seleccionables de manera rutinaria. Las separaciones enzimáticas, con o sin derivación, son también útiles. Los compuestos ópticamente activos de esta invención pueden ser obtenidos, igualmente, mediante síntesis quirales utilizando materiales de partida ópticamente activos.

A fin de limitar diferentes tipos de isómeros entre sí, se hace referencia a las Normas IUPAC Sección E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

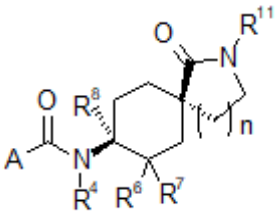
La presente invención incluye a todos los posibles estereoisómeros de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros únicos, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, por ejemplo isómeros R o S, isómeros E o Z, o cis o trans, en cualquier relación. El aislamiento de un único estereoisómero, por ejemplo un único enantiómero o un único diastereómero, de un compuesto de la presente invención se logra mediante los métodos proporcionados en la presente o mediante cualquier estado adecuado del método de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

Particularmente, la configuración relativa del sustituyente amino (NR^4) con relación al grupo carbonilo en el anillo central de ciclohexano se puede ilustrar de la siguiente manera:

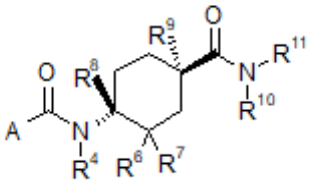


cis-(I)
(en la realización a)

,

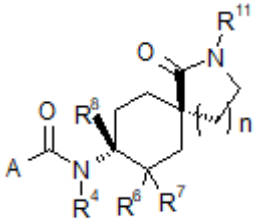


cis-(I)
(en la realización b)



trans-(I)
(en la realización a)

,



trans-(I)
(en la realización b)

,

donde A, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} son según lo definido en la presente para el compuesto de fórmula (I) y n es 1 o 2.

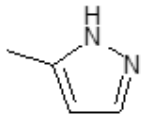
Con respecto al anillo de ciclohexano, la configuración relativa de los sustituyentes de grupo amino (NR^4) y carbonilo en dicho anillo de ciclohexano debe entenderse de la siguiente manera:

- el término “cis” se debe entender como la configuración relativa en la cual dichos grupos amino (NR^4) y carbonilo están en el mismo lado del anillo de ciclohexano (sin importar sustituyentes R^8 y R^9).

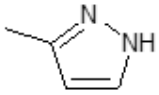
- el término “trans” se debe entender como la configuración relativa en la cual dichos grupos amino (NR^4) y carbonilo están el lado opuesto del anillo de ciclohexano (sin importar sustituyentes R^8 y R^9).

La presente invención incluye todos los isómeros cis y trans de los compuestos de la presente invención como isómeros únicos, o como cualquier mezcla de dichos isómeros, en cualquier relación.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención el cual contiene un resto pirazol como un grupo heteroarilo por ejemplo puede existir como un tautómero 1H, o como un tautómero 2H, o incluso como una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, básicamente:

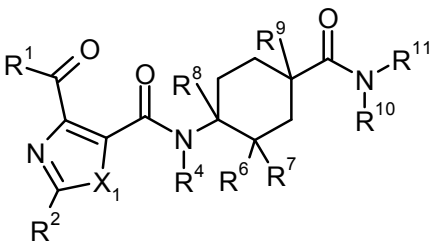


tautómero 1H

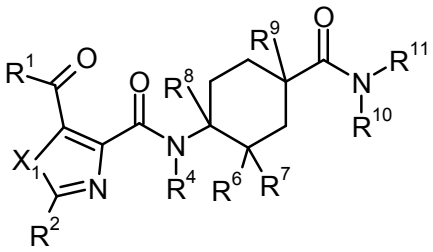


tautómero 2H

Particularmente, cuando X^1 representa NR^3, donde R^3 representa un átomo de hidrógeno, la presente invención puede existir como uno de los tautómeros que aparece a continuación, o incluso en una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros, básicamente:



(I)



(I)

;

En los cuales R^1, R^2, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son según lo definido en la presente.

La presente invención incluye tods los posibles tautómeros de los compuestos de la presente invención como tautómeros únicos, o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier relación.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, los cuales son definidos en el sentido de que al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos los posibles N-óxidos de ese tipo.

La presente invención se refiere además a las formas útiles de los compuestos como se describe en la presente, tal como metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, en particular las sales farmacéuticamente aceptables, y co-precipitados.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, o como un solvato, donde los compuestos de la presente invención contienen solventes polares, en particular agua, metanol o etanol por ejemplo como elemento estructural del reticulado cristalino de los compuestos. La cantidad de solventes polares, en particular agua, puede existir en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de los solvatos estequiométricos, por ejemplo un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- *etc*. solvatos o hidratos, respectivamente, son posibles. La presente invención incluye a todos esos hidratos o solvatos.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo como una base libre, o como un ácido libre, o como un zwitterión, o pueden existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, ya sea sal de adición orgánica o inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, habitualmente utilizada en farmacia.

El término “sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácido inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, *et al*. “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. **1977**, 66, 1-19.

Una sal adecuada farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención que tiene un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, el cual es suficientemente básico, tal como una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico, o ácido nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metansulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalindisulfónico, ácido canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o ácido tiociánico, por ejemplo.

Adicionalmente, otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la presente invención la cual es suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio, o una sal con una base orgánica la cual proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, diciclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, sovak-base, 1-amino-2,3,4-butantriol. Adicionalmente, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo;

sulfatos de dialquilo tales como sulfato de dimetilo, dietilo, y dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Los expertos en la técnica reconocerán además que se pueden preparar las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados mediante reacción de los compuestos con ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante cualquiera de una cantidad de métodos conocidos. Alternativamente, se preparan sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de compuestos ácidos de la invención haciendo reaccionar los compuestos de la invención con base apropiada por medio de diversos métodos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales únicas, o como cualquier mezcla de sales de ese tipo, en cualquier relación.

En el presente texto, en particular en la Sección Experimental, para la síntesis de compuestos intermedios y de ejemplos de la presente invención, cuando un compuesto se menciona como una forma de sal con la base o ácido correspondiente, la composición exacta estequiométrica de dicha forma de sal, como se obtiene mediante el respectivo proceso de preparación y/o purificación es, en la mayoría de los casos, desconocida.

A menos que se especifique lo contrario, los sufijos de los nombres químicos o de las fórmulas estructurales tales como "clorhidrato", "trifluoroacetato", "sal sódica", o "x HCl", "x CF_3COOH", "x Na^+", por ejemplo, se entenderán no como una especificación estequiométrica, sino solamente como una forma de sal.

Esto es aplicable de manera análoga a los casos en los cuales se han obtenido compuestos intermedios de la síntesis o compuestos ejemplares o sus sales, mediante los procesos de preparación y/o purificación descritos, como solvatos,

tales como hidratos con (en caso que se defina) composición estequiométrica desconocida.

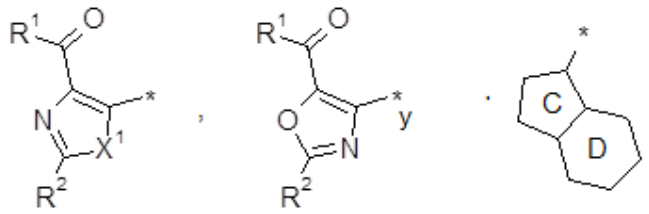
Como se utiliza en la presente, el término “éster hidrolizable *in vivo*” se entiende que significa un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxi o hidroxi, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable el cual es hidrolizado en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol original. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen por ejemplo ésteres de alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular los ésteres bencílicos, ésteres de alcoximetilo C_1-C_6, por ejemplo los ésteres de metoximetilo, alcanoiloximetilo C_1-C_6, por ejemplo ésteres de pivaloiloximetilo, ftalidilo, ésteres de cicloalcoxi C_3-C_8-carboniloxi-alquilo C_1-C_6, por ejemplo ésteres de 1-ciclohexilcarboniloxietilo; 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onolmetilo; y ésteres de alcoxicarboniloxietilo C_1-C_6, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo, y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxi incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y [alfa]-aciloxialquil éteres y compuestos relacionados los cuales como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se descomponen para dar el grupo hidroxi original. Los ejemplos de [alfa]-aciloxialquil éteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxi incluyen alcanoílo, benzoílo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituido, alcoxicarbonilo (para dar ésteres de alquil carbonato), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente invención cubre todos los ésteres de ese tipo.

Adicionalmente, la presente invención incluye a todas las formas cristalinas posibles, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfo único o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier relación.

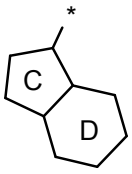
De conformidad con un segundo aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la cual:

A representa un grupo seleccionado entre:



A1 A2 A3

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, donde dicho punto de unión es un átomo de carbono;



representa un sistema de anillos aromáticos bicíclicos, donde el anillo C representa un grupo heteroarilo de 5 miembros el cual contiene un grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, NH, y N(alquilo C_1-C_3), en donde uno o dos átomos de carbono son opcionalmente reemplazados adicionalmente por un átomo de N,

estando dicho anillo C opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^5, y

el anillo D representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 6 miembros el cual contiene uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno, donde dicho anillo D está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{12};

X^1 representa NR^3 u O,

R^1 representa un grupo seleccionado entre :

-OR^{13}, y -$N(R^{14})R^{15}$,

R^2 representa un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, y alquilo C_1-C_3,

R^3 representa un átomo de hidrógeno,

R^4 representa un átomo de hidrógeno,

R^5 representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_3, y $-NH_2$,

donde alquilo C_1-C_3 está sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con un grupo seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_3, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_3) y -N(alquilo C_1-C_3)$_2$;

R^6 representa hidrógeno, halógeno , hidroxi, alquilo C_1 o alcoxi C_1;

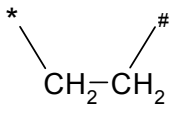
R^7 representa hidrógeno; o

R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, halógeno;

en la realización a), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno, o alquilo C_1-C_3,

R^9 representa hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1 o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre hidroxi y halógeno ; o

R^8 y R^9 en forma conjunta representan un grupo: 

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^8,

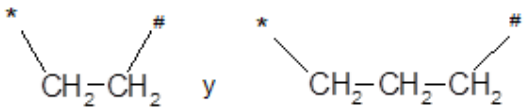
y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9 ;

R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-, hidroxialquilo C_2-C_3, (alcoxi C_1-)-(alquil C_2-C_3)-, (haloalcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, haloalquilo C_1-C_3, H_2N-(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1)N(H)(alquil C_2-C_3)-,o (alquil $C_1)_2$N(alquil C_2-C_3)-; o

en la realización b), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno, o alquilo C_1-C_3,

R^9 y R^{10} en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

halógeno, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3, hidroxi, haloalquilo C_1-C_3, e hidroxialquilo C_1-C_3;

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^{10} ;

R^{11} representa un grupo seleccionado entre :

arilo, y heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_3 , hidroxialquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_6, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3 , haloalcoxi C_1-C_3, halógeno , ciano, nitro, hidroxi, (alquil C_1-C_6)-S-, (alquil C_1-C_6)-S(=O)-, (alquil C_1-C_6)-$S(=O)_2$-, -S(=O)(=NR^{21})R^{22}, -$N(R^{14})R^{15}$, $R^{14}(R^{15})$N-(alquil C_1-C_6)-, $R^{14}(R^{15})$N-(alcoxi C_2-C_6)-, fenilo, fenoxi, -$N(R^{16})$C(=O)R^{17}, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{13}, y -C(=O)$N(R^{16})_2$,

por lo cual dos sustituyentes de dicho grupo arilo, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, o butan-1,4-diilo,

R^{12} representa, independientemente entre sí, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, -$N(R^{18})R^{19}$, -C(O)R^{13}, o -C(O)OR^{13},

donde alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con un sustituyente seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$N(R^{18})R^{19}$;

por lo cual dos sustituyentes R^{12} cuando están en posiciones adyacentes del anillo al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, o butan-1,4-diilo;

R^{13} representa un grupo seleccionado entre :

alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, hidroxialquil C_2-C_6-, y (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_2-C_6)-,

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6, (cicloalquil C_3-C_6)-(alquil C_1-C_6)- ,

hidroxialquilo C_2-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_2-C_6)- , haloalquilo C_1-C_6, H_2N-(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_6)-, HOC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, , heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_6)-, arilo, heteroarilo, aril-(alquil C_1-C_6)-, y heteroaril-(alquil C_1-C_6)-,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

y,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_3, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{13}, y -C(=O)N(R^{16})$_2$,

o,

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y S(=O)$_2$, y en el cual un átomo del anillo adicional está reemplazado opcionalmente por C(=O),

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -$N(CH_3)_2$, -$N(H)_2$, $N(CH_3)H$, hidroxi, un átomo de halógeno , y ciano,

por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente un grupo ciclobutano, ciclopentano, azetidina, pirrolidina, oxetano, tetrahidrofurano, tietano, tetrahidrotiofeno, 1-óxido de tietano, 1-óxido de tetrahidrotiofeno, 1,1-dióxido de tietano o 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno,

estando dicha azetidina y pirrolidina sustituidas opcionalmente una vez con alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3,

R^{16} representa, independientemente entre sí, hidrógeno, o alquilo C_1-C_3,

R^{17} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6,
haloalquilo C_1-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_1-C_6)-, arilo, o heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_3, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, e hidroxi,

R^{18} y R^{19} se seleccionan, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, (cicloalquil C_3-C_6)-(alquil C_1-C_6)- ,

hidroxialquilo C_2-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_2-C_6)-, haloalquilo C_1-C_6, H_2N-(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_6)-, HOC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, , heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_6)-,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

o,

R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y S(=O)$_2$, en el cual grupo heterocicloalquilo un átomo del anillo adicional es reemplazado opcionalmente por C(=O),

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -$N(CH_3)_2$, $N(H)_2$, $N(CH_3)H$, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

R^{20} representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, y cicloalquilo C_3-C_4,

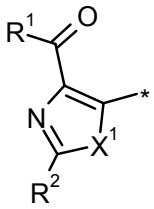
R^{21} representa hidrógeno, ciano, (alquil C_1-C_3)-C(=O)-, o (haloalquil C_1-C_3)-C(=O)-,

R^{22} representa alquilo C_1-C_4, o cicloalquilo C_3-C_4,

o su estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal, o una mezcla de los mismos.

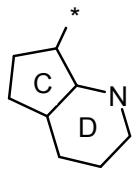
De conformidad con un tercer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), *supra*, en la cual :

A representa un grupo seleccionado entre:



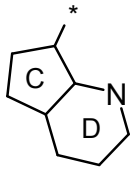
A1

,



A6

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, donde dicho punto de unión es un átomo de carbono ;



representa un sistema de anillos aromáticos bicíclicos, donde el anillo C representa un grupo heteroarilo de 5 miembros el cual contiene un grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, NH, y N(alquilo C_1-C_3), en el cual uno o dos átomos de carbono son opcionalmente reemplazados adicionalmente por un átomo de N,

estando dicho anillo C opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^5, y

el anillo D representa un grupo heteroarilo de 6 miembros el cual contiene uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno, donde dicho anillo D está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{12};

X^1 representa NR^3 u O,

R^1 representa un grupo seleccionado entre :

$-OR^{13}$, y $-N(R^{14})R^{15}$,

R^2 representa un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, y alquilo C_1-C_2,

R^3 representa un átomo de hidrógeno,

R^4 representa un átomo de hidrógeno,

R^5 representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

halógeno, hidroxi, alquilo C_1, y $-NH_2$,

R^6 representa hidrógeno, flúor, hidroxi, alquilo C_1 o alcoxi C_1;

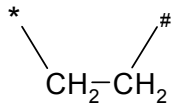
R^7 representa hidrógeno; o

R^6, R^7 representan flúor;

en la realización a), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno, o alquilo C_1-C_3,

R^9 representa hidrógeno, halógeno, o alquilo C_1-C_3; o

R^8 y R^9 en forma conjunta representan un grupo: 

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^8,

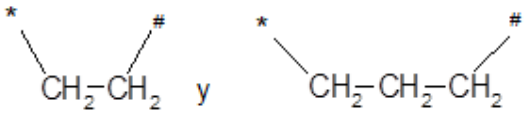
y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9;

R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-, hidroxialquilo C_2-C_3, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)- (haloalcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, haloalquilo C_1-C_3, H_2N-(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1)N(H)(alquil C_2-C_3)-,o (alquil C_1)$_2$N(alquil C_2-C_3)-; o

en la realización b), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno, o alquilo C_1-C_3,

R^9 y R^{10} en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

halógeno, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3, hidroxi, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^{10} ;

R^{11} representa un grupo seleccionado entre :

arilo, y heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, (alquil C_1-C_6)-S-, (alquil C_1-C_6)-S(=O)-, (alquil C_1-C_6)-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^{21})R^{22}, -N(R^{14})R^{15}, R^{14}(R^{15})N-(alquil C_1-C_6)-, R^{14}(R^{15})N-(alcoxi C_2-C_6)-, fenilo, fenoxi, -N(R^{16})C(=O)R^{17}, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{13}, y -C(=O)N(R^{16})$_2$,

por lo cual dos sustituyentes de dicho grupo arilo, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, o butan-1,4-diilo,

R^{12} representa, independientemente entre sí, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, -N(R^{18})R^{19}, -C(O)R^{13}, o -C(O)OR^{13},

donde alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con un sustituyente seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, y -N(R^{18})R^{19};

por lo cual dos sustituyentes R^{12} cuando están en posiciones adyacentes del anillo al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, o butan-1,4-diilo;

R^{13} representa un grupo seleccionado entre :

alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, hidroxialquil C_2-C_3-, y (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-,

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, (cicloalquil C_3-C_6)-(alquil C_1-C_6)-,
hidroxialquilo C_2-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_2-C_6)-, haloalquilo C_1-C_6, H_2N-(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_6)-, HOC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_6)-, arilo, heteroarilo, aril-(alquil C_1-C_6)-, y heteroaril-(alquil C_1-C_6)-,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

y,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_3, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{13}, y -C(=O)N(R^{16})$_2$,

o,

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un

heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y $S(=O)_2$, y en el cual un átomo del anillo adicional está reemplazado opcionalmente por C(=O),

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)_2$, $-N(CH_3)H$, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente un grupo ciclobutano, ciclopentano, azetidina, pirrolidina, oxetano, tetrahidrofurano, tietano, tetrahidrotiofeno, 1-óxido de tietano, 1-óxido de tetrahidrotiofeno, 1,1-dióxido de tietano o 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno;

estando dicha azetidina y pirrolidina sustituidas opcionalmente una vez con alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3,

R^{16} representa, independientemente entre sí, hidrógeno, o alquilo C_1-C_3,

R^{17} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6,
haloalquilo C_1-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_1-C_6)-, arilo, o heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_3, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, e hidroxi,

R^{18} y R^{19} se seleccionan, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, -alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, (cicloalquil C_3-C_6)-(alquil C_1-C_6)-, hidroxialquilo C_2-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_2-C_6)-, haloalquilo C_1-C_6, H_2N-(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_6)-, HOC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_6)-,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

o,

R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y S(=O)$_2$, en el cual un átomo del anillo adicional del grupo heterocicloalquilo es reemplazado opcionalmente por C(=O),

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -$N(CH_3)_2$, $N(H)_2$, $N(CH_3)H$, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

R^{20} representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, y cicloalquilo C_3-C_4,

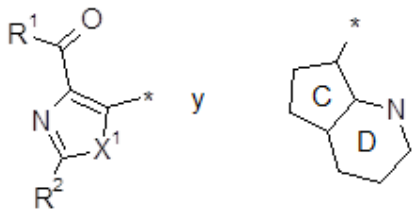
R^{21} representa hidrógeno, ciano, (alquil C_1-C_3)-C(=O)-, o (haloalquil C_1-C_3)-C(=O)-,

R^{22} representa alquilo C_1-C_4, o cicloalquilo C_3-C_4,

o su estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal, o una mezcla de los mismos.

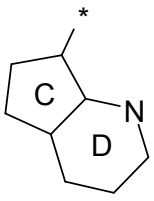
De conformidad con un cuarto aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), supra, en la cual:

A representa un grupo seleccionado entre:



A1 A6

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, donde dicho punto de unión es un átomo de carbono ;



representa un sistema de anillos aromáticos bicíclicos, donde el anillo C representa un grupo heteroarilo de 5 miembros el cual contiene un grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, y NH, en donde uno o dos átomos de carbono son opcionalmente reemplazados adicionalmente por un

átomo de nitrógeno, estando dicho anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^5, y

el anillo D representa un grupo heteroarilo de 6 miembros el cual contiene uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{12},

X^1 representa NR^3 u O,

R^1 representa un grupo seleccionado entre :

$-OR^{13}$, y $-N(R^{14})R^{15}$,

R^2 representa un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_2,

R^3 representa un átomo de hidrógeno,

R^4 representa un átomo de hidrógeno,

R^5 representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_2, y $-NH_2$,

donde alquilo C_1-C_2 es opcionalmente sustituido una vez con un grupo seleccionado entre hidroxi y alcoxi C_1;

R^6 representa hidrógeno, flúor, alquilo C_1 o alcoxi C_1;

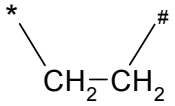
R^7 representa hidrógeno; o

R^6, R^7 representan flúor;

en la realización a), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 representa hidrógeno, flúor o alquilo C_1; o

R^8 y R^9 en forma conjunta representan un grupo: 

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^8,

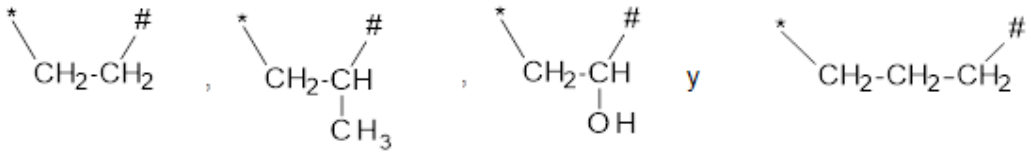
y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9 ;

R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-, hidroxialquilo C_2-C_3, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, (haloalcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, o haloalquilo C_1-C_3; o

en la realización b), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 y R^{10} en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^{10} ;

R^{11} representa un grupo seleccionado entre :

arilo, y heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, hidroxi, -C(=O)OR^{13}, -N(R^{14})R^{15}, R^{14}(R^{15})N-(alquil C_1-C_3)- y R^{14}(R^{15})N-(alcoxi C_2-C_3)-,

por lo cual dos sustituyentes de dicho grupo arilo, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, o butan-1,4-diilo,

R^{12} representa, independientemente entre sí, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -N(R^{18})R^{19}, -C(O)R^{13}, o -C(O)OR^{13},

donde alquilo C_1-C_4 está sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con halógeno y sustituido opcionalmente una vez con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -N(R^{18})R^{19};

por lo cual dos sustituyentes R^{12} cuando están en posiciones adyacentes del anillo al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente propan-1,3-diilo;

R^{13} representa alquilo C_1-C_2,

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-,
hidroxialquilo C_2-C_4, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_4)-, haloalquilo C_1-C_3,

H_2N-(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(-alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_3)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_3)- ,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, y un átomo de halógeno,

o,

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y S(=O)$_2$,

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -N(CH_3)$_2$, -N(H)$_2$, -N(CH_3)H, hidroxi, y un átomo de halógeno ,

por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente una azetidina, u oxetano;

estando dicha azetidina opcionalmente sustituida una vez con alquilo C_1- o haloalquilo C_1,

R^{18} y R^{19} se seleccionan, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-,
hidroxialquilo C_2-C_4, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, haloalquilo C_1-C_3, H_2N-(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1)N(H)(alquil C_2-C_3)-, (alquil $C_1)_2$N(alquil C_2-C_3)-, HOC(=O)-(alquil C_1-C_3)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_3)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(-alquil C_1-C_3)-,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, $-NH_2$, hidroxi, y un átomo de halógeno,

o,

R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O,

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $N(CH_3)H$, hidroxi, y un átomo de halógeno,

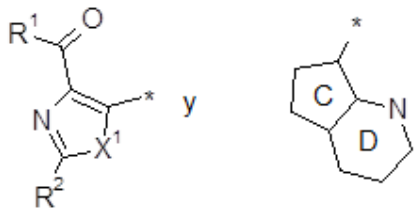
R^{20} representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno , alquilo C_1, y haloalquilo C_1-C_2,

o su estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal, o una mezcla de los mismos.

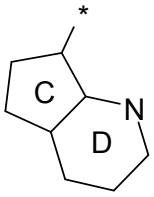
De conformidad con un quinto aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), supra, en la cual :

A representa un grupo seleccionado entre:



A1 y A6

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, donde dicho punto de unión es un átomo de carbono ;



representa un sistema de anillos aromáticos bicíclicos, donde el anillo C representa un grupo heteroarilo de 5 miembros el cual contiene un grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, y NH, en el cual uno o dos átomos de carbono son opcionalmente reemplazados adicionalmente por un átomo de nitrógeno, estando dicho anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^5, y

el anillo D representa un grupo heteroarilo de 6 miembros el cual contiene uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{12},

X^1 representa NR^3 u O,

R^1 representa un grupo seleccionado entre :

$-OR^{13}$, y $-N(R^{14})R^{15}$,

R^2 representa un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_2,

R^3 representa un átomo de hidrógeno,

R^4 representa un átomo de hidrógeno,

R^5 representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

halógeno, hidroxi, alquilo C_1, y $-NH_2$,

R^6 representa hidrógeno, flúor, alquilo C_1 o alcoxi C_1;

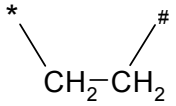
R^7 representa hidrógeno; o

R^6, R^7 representan flúor;

en la realización a), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 representa hidrógeno, o alquilo C_1; o

R^8 y R^9 en forma conjunta representan un grupo: 

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^8,

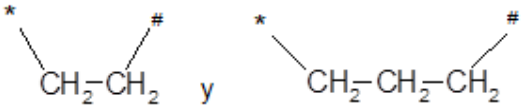
y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9 ;

R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-, hidroxialquilo C_2-C_3, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, (haloalcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, o haloalquilo C_1-C_3; o

en la realización b), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 y R^{10} en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^{10} ;

R^{11} representa un grupo seleccionado entre :

arilo, y heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, hidroxi, $R^{14}(R^{15})N$-(alquil C_1-C_3)-, y $R^{14}(R^{15})N$-(alcoxi C_2-C_3)-,

por lo cual dos sustituyentes de dicho grupo arilo, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, o butan-1,4-diilo,

R^{12} representa, independientemente entre sí, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -N(R^{18})R^{19}, -C(O)R^{13}, o -C(O)OR^{13},

donde alquilo C_1-C_4 está sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con halógeno y opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -N(R^{18})R^{19};

por lo cual dos sustituyentes R^{12} cuando están en posiciones adyacentes del anillo al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente propan-1,3-diilo;

R^{13} representa alquilo C_1-C_2,

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-,
hidroxialquilo C_2-C_4, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_4)-, haloalquilo C_1-C_3, H_2N-(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_3)- , heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_3)- ,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, y un átomo de halógeno,

o,

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y $S(=O)_2$,

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -$N(CH_3)_2$, -$N(H)_2$, -$N(CH_3)H$, hidroxi, y un átomo de halógeno ,

por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente una azetidina, u oxetano;

estando dicha azetidina opcionalmente sustituido una vez con alquilo C_1 o haloalquilo C_1,

R^{18} y R^{19} se seleccionan, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-,
hidroxialquilo C_2-C_4, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, haloalquilo C_1-C_3, H_2N-(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1)N(H)(alquil C_2-C_3)-, (alquil $C_1)_2$N(alquil C_2-C_3)-, HOC(=O)-(alquil C_1-C_3)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_3)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_3)-,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, $-NH_2$, hidroxi, y un átomo de halógeno,

o,

R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O,

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $N(CH_3)H$, hidroxi, y un átomo de halógeno,

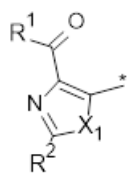
R^{20} representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno , alquilo C_1, y haloalquilo C_1-C_2,

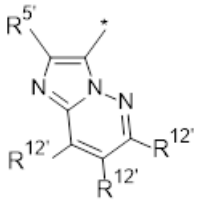
o su estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal, o una mezcla de los mismos.

De conformidad con un sexto aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), supra, en la cuali :

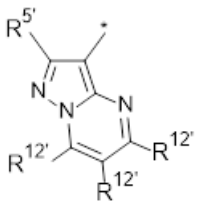
A representa un grupo seleccionado entre:



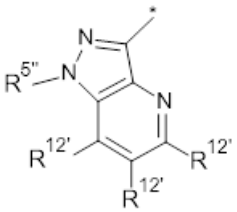
A1



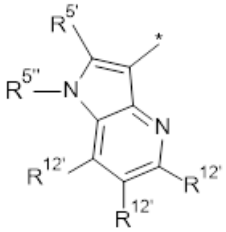
A4



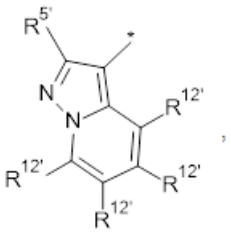
A5



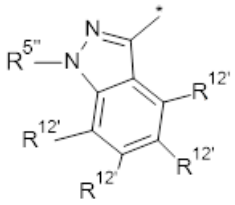
A7



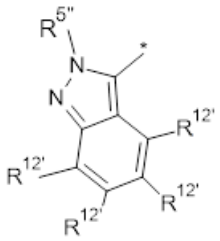
A8



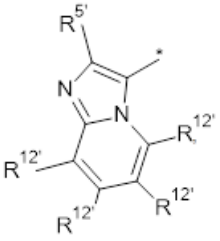
A9



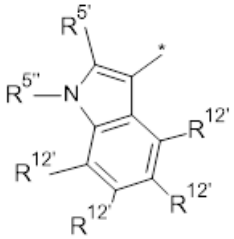
A10



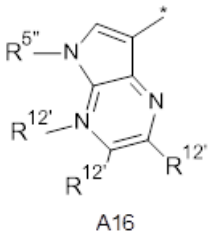
A11



A12



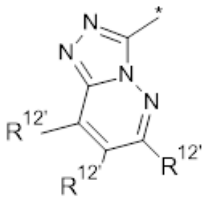
A13



A16

A14

y



A15

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

X^1 representa NR^3 u O,

R^1 representa un grupo seleccionado entre :

$-OR^{13}$, y $-N(R^{14})R^{15}$,

R^2 representa hidrógeno,

R^3 representa un átomo de hidrógeno,

R^4 representa un átomo de hidrógeno,

$R^{5'}$ representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1 y $-NH_2$,

$R^{5''}$ representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_2 y (alcoxi C_1)-(alquil C_2)-,

R^6 representa hidrógeno, flúor, alquilo C_1 o alcoxi C_1;

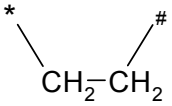
R^7 representa hidrógeno; o

R^6, R^7 representan flúor;

en la realización a), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 representa hidrógeno, flúor o alquilo C_1; o

R^8 y R^9 en forma conjunta representan un grupo: 

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^8,

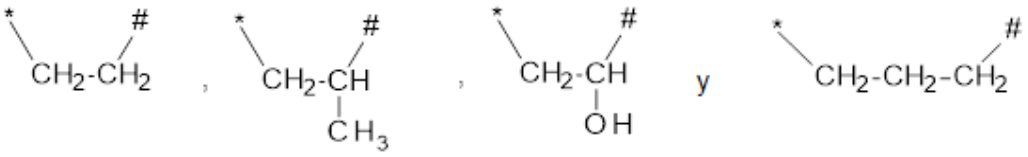
y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9 ;

R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-, o hidroxialquilo C_2-C_3; o

en la realización b), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 y R^{10} en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^{10} ;

R^{11} representa un grupo seleccionado entre :

arilo, y heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno , ciano, -C(=O)OR^{13}, y -N(R^{14})R^{15};

$R^{12'}$ representa, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, C_1-alcoxi, -N(R^{18})R^{19}, -C(O)R^{13}, o -C(O)OR^{13},

donde alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido uno, dos o tres veces, independientemente entre sí, con halógeno y opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado entre hidroxi, C_1-C_3-alcoxi, -NH_2, -NH(CH_3), -N(CH_3)$_2$,

por lo cual dos sustituyentes $R^{12'}$ cuando están en posiciones adyacentes del anillo al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente propan-1,3-diilo;

R^{13} representa alquilo C_1-C_2,

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)- , hidroxialquilo C_2-C_4, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_4)- , haloalquilo C_1-C_3, (alquil C_1)$_2$N(alquil C_2-C_3)- , (alquil C_1-C_3)HN(alquil C_2-C_3)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_3)- ,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, y un átomo de halógeno,

o,

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y S(=O)$_2$,

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, -N(CH_3)$_2$, hidroxi y un átomo de halógeno,

por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente una azetidina, 1,1-dióxido de tietano, u oxetano;

estando dicha azetidina opcionalmente sustituida una vez con alquilo C_1 o haloalquilo C_1,

R^{18} y R^{19} se seleccionan, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno y alquilo C_1,

o,

R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, y O,

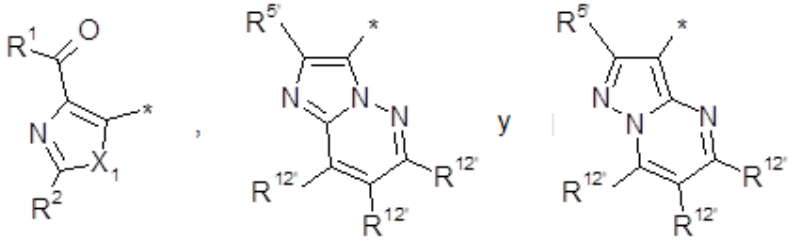
R^{20} representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, alquilo C_1, y haloalquilo C_1-C_2,

o su estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal, o una mezcla de los mismos.

De conformidad con un séptimo aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), supra, en la cual :

A representa un grupo seleccionado entre:



A1 A4 A5

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

X^1 representa NR^3 u O,

R^1 representa un grupo seleccionado entre :

$-OR^{13}$, y $-N(R^{14})R^{15}$,

R^2 representa hidrógeno,

R^3 representa un átomo de hidrógeno,

R^4 representa un átomo de hidrógeno,

$R^{5'}$ representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_3 y $-NH_2$,

R^6 representa hidrógeno, flúor , alquilo C_1 o alcoxi C_1;

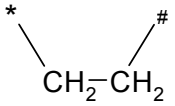
R^7 representa hidrógeno; o

R^6, R^7 representan flúor;

en la realización a), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 representa hidrógeno, o alquilo C_1; o

R^8 y R^9 en forma conjunta representan un grupo: 

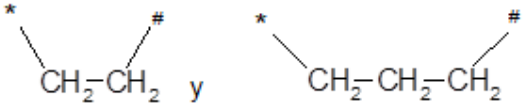
donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^8,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9 ;

R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-, o hidroxialquilo C_2-C_3; o

en la realización b), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 y R^{10} en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre: 

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^{10} ;

R^{11} representa un grupo seleccionado entre :

arilo, y heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, halógeno y , ciano,

$R^{12'}$ representa, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, C_1-alcoxi, -N(R^{18})R^{19}, -C(O)R^{13}, o -C(O)OR^{13},

donde alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido uno, dos o tres veces, independientemente entre sí, con halógeno y opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado entre hidroxi, alcoxi C_1-C_3, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$,

por lo cual dos sustituyentes $R^{12'}$ cuando están en posiciones adyacentes del anillo al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente propan-1,3-diilo;

R^{13} representa alquilo C_1-C_2,

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-,
hidroxialquilo C_2-C_4, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_4)-, haloalquilo C_1-C_3, (alquil C_1)$_2$N(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1-C_3)HN(alquil C_2-C_3)-, y (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_3)- ,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, $-NH_2$, hidroxi, y un átomo de halógeno,

o,

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y S(=O)$_2$,

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, alcoxi C_1, $-N(CH_3)_2$, y un átomo de halógeno,

por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente una azetidina, 1,1-dióxido de tietano, u oxetano;

estando dicha azetidina opcionalmente sustituido una vez con alquilo C_1 o haloalquilo C_1,

R^{18} y R^{19} se seleccionan, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno y alquilo C_1,

o,

R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, y O,

R^{20} representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, alquilo C_1, y haloalquilo C_1-C_2,

o su estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal, o una mezcla de los mismos.

De conformidad con un octavo aspecto, la presente invención cubre un compuesto de fórmula general (I), *supra*, el cual se selecciona del grupo que consiste en :

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[2-(piperidin-1-il)etil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[2-(piperidin-1-il)etil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,5-dimetoxifenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-bromo-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(3-cloropiridin-4-il)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ilcarbonil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-etil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4,N^4-dimetil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-ciclopropil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(2-hidroxietil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-isopropil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-4-[(1,1-dioxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]hept-6-il)carbonil]-1*H*-imidazol-5-carboxamida

4-(azetidin-1-ilcarbonil)-*N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-1*H*-imidazol-5-carboxamida

4 *N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-4-[(3-metoxiazetidin-1-il)carbonil]-1*H*-imidazol-5-carboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-[2-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-il)etil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-4-{[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]carbonil}-1*H*-imidazol-5-carboxamida

N^5-{trans-4-[(6-bromo-2,3,4-trifluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(6-bromo-2,4-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1,3-oxazol-4,5-dicarboxamida

4-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo

N^4-{(1α,2α,4β)-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2-fluorociclohexil}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^4-{(trans)-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2,2-difluorociclohexil}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^4-{(1R,4R)-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2,2-difluorociclohexil}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^4-{(1S,4S)-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2,2-difluorociclohexil}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^4-{(1α,2β,4β)-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2-metoxiciclohexil}-N^5-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^4-{(1R,2R,4R)-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2-metoxiciclohexil}-N^5-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^4-{(1S,2S,4S)-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2-metoxiciclohexil}-N^5-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^4-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2-metilciclohexil}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2-metilciclohexil}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

6-acetil-*N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

6-cloro-*N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(morfolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

sal del ácido fórmico de *N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-7-metil-6-[1-(metilamino)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-7-metil-6-[1-(metilamino)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

sal del ácido fórmico de *N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-[1-(dimetilamino)etil]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-[1-(dimetilamino)etil]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-[(1R)-(dimetilamino)etil]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(1-hidroxietil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

2-amino-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

7-terc-butil-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-ciclopropil-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(1-metoxipropan-2-il)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-metoxipropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-4-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]-1*H*-imidazol-5-carboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-ciclopropiletil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-isopropoxietil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[2-(isopropilamino)etil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-metoxipropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(1-metoxipropan-2-il)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(1-metoxipropan-2-il)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-(1-metoxipropan-2-il)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-4-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]-1*H*-imidazol-5-carboxamida

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-(2-ciclopropiletil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(1-metoxipropan-2-il)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-{trans-4-[(3-cloropiridin-4-il)carbamoil]ciclohexil}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(3-cloropiridin-4-il)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(3-cloropiridin-4-il)carbamoil]ciclohexil}-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(3-cloropiridin-4-il)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

3-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-[(2-hidroxipropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N^4-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-N^5-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^4-{4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-{4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-{4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-{4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-5-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N^4-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-*N*^{5}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^4-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^5-etil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-(1-metoxipropan-2-il)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-(2-metoxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(5-cloropirimidin-4-il)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-(trans-4-{[4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbamoil}ciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-6-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-6-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(5-cloro-2-metilpiridin-4-il)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)(etil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[metil(fenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)(2-hidroxietil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-clorofenil)(etil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida)

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-[2-(piperidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-isopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(1-metoxipropan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-ciclopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-{[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]carbonil}-1H-imidazol-5-carboxamida

N-[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (isómero 1)

N-{trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^4-metil-N^5-{trans-4-[metil(fenil)carbamoil]ciclohexil}-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(4-fluorofenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(2-cloro-6-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-{trans-4-[(4-cloro-3-metil-1,2-tiazol-5-il)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)(ciclopropilmetil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[metil(2-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-4-metilciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{cis-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-4-metilciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N^4-{cis-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-4-metilciclohexil}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(6-metil-1,1-dioxido-1,4-thiazepan-4-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(2-metil-2,6-diazaspiro[3.4]oct-6-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida, y

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida,

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(1-metilazetidin-3-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3-metoxiazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-{[3-(difluorometil)azetidin-1-il]carbonil}-1H-imidazol-5-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-{[3-(difluorometoxi)azetidin-1-il]carbonil}-1H-imidazol-5-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ilcarbonil)-1H-imidazol-5-carboxamida

N^4-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^5-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-etil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(propan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-ciclopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^4-metil-N^5-{trans-4-[metil(2-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-7-ciclopropil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(cis)-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N^4-[(trans)-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-etil-N^4-[(trans)-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-(difluorometil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

4-(3-{[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

sal del ácido clorhídrico de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(piperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-2,5,7-trimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-1-oxo-2-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

5,7-dimetil-N-[(trans)-1-oxo-2-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-1-oxo-2-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(4-cloropiridin-3-il)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-iodo-1H-indazol-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida

N-[trans-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-indazol-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-1H-indol-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-1H-indazol-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-fluoro-1H-indazol-3-carboxamida

2-cloro-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-etil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ilcarbonil)-1H-imidazol-5-carboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-etil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(propan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-ciclopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(1-metoxipropan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N4-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N4-[(2R)-1-metoxipropan-2-il]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1H-imidazol-5-carboxamida

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-etil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ilcarbonil)-1H-imidazol-5-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-ciclopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-{[3-(difluorometoxi)azetidin-1-il]carbonil}-1H-imidazol-5-carboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-etil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^4-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^4-[(3R,trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^4-[(3S,trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-ciclopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-(propan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ilcarbonil)-1H-imidazol-5-carboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-etil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

6-bromo-N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-(propan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-4-{[3-(difluorometoxi)azetidin-1-il]carbonil}-1H-imidazol-5-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1H-imidazol-5-carboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-ciclopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-ciclopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-(propan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-bis(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-(difluorometil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N^5-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-ciclopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-etil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida

N^5-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N^5-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1-(2-hidroxietil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida

N-[(trans)-1-oxo-2-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dietilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

6-cloro-N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida

3-({trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-carboxilato de metilo

3-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-carboxilato de metilo

N-[(trans)-2-(2-cloro-5-metoxifenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{(trans)-2-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (mezcla de isómeros en C3)

N-[(3S,trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(3R,trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-[1-(dimetilamino)etil]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-[(1R)-1-(dimetilamino)etil]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-[(1S)-1-(dimetilamino)etil]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(2-hidroxipropan-2-il)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-hidroxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

N-[(trans)-1-oxo-2-(tiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

3-cloro-4-{(trans)-1-oxo-8-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]-2-azaspiro[4.5]dec-2-il}benzoato de metilo

N-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida

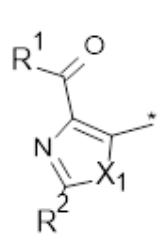
N-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-4-fluorociclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (isómero único)

N^4-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-4-fluorociclohexil}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida (isómero único)

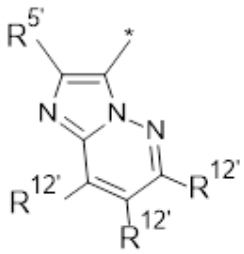
o su estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal, o una mezcla de los mismos.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) *supra*, donde :

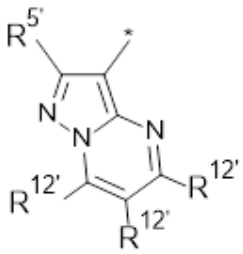
A representa un grupo seleccionado entre:



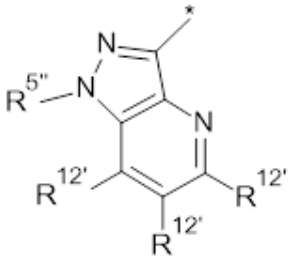
A1



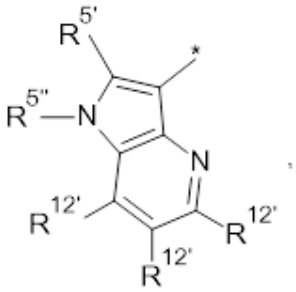
A4



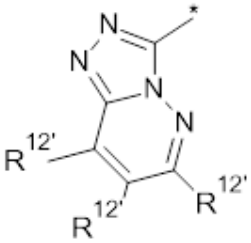
A5



A7

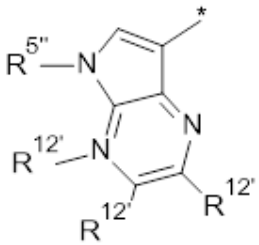


A8



A15

y



A16

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, donde dicho punto de unión es un átomo de carbono ;

X^1 representa NR^3 u O,

R^1 representa un grupo seleccionado entre :

$-OR^{13}$, y $-N(R^{14})R^{15}$,

R^2 representa hidrógeno,

R^3 representa un átomo de hidrógeno,

R^4 representa un átomo de hidrógeno,

$R^{5'}$ representa un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_3 y $-NH_2$,

$R^{5''}$ representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, alquilo C_1, hidroxialquilo C_2- y (alcoxi C_1)-(alquil C_2)-,

R^6 representa hidrógeno, flúor , o alquilo C_1;

R^7 representa hidrógeno;

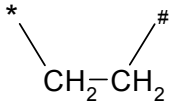
o

R^6, R^7 representan flúor;

en la realización a), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 representa hidrógeno, o alquilo C_1; o

R^8 y R^9 en forma conjunta representan un grupo: 

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^8,

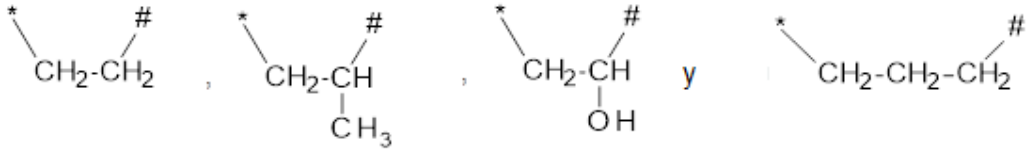
y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9 ;

R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-, o hidroxialquilo C_2-C_3; o

en la realización b), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 y R^{10} en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^{10} ;

R^{11} representa un grupo seleccionado entre :

fenilo, piridilo y pirimidinilo,

donde los grupos fenilo, piridilo y pirimidinilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, halógeno (seleciconados preferentemente entre cloro y flúor) y ciano,

$R^{12'}$ representa, independientemente entre sí, hidrógeno, cloro, flúor hidroxi, alquilo C_1-C_2, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C_1, -N(R^{18})R^{19}, -C(O)R^{13}, o -C(O)OR^{13},

donde alquilo C_1-C_2 está opcionalmente sustituido uno, dos o tres veces, independientemente entre sí, with halógeno o opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado entre hidroxi, alcoxi C_1, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$,

por lo cual dos sustituyentes $R^{12'}$ cuando están en posiciones adyacentes del anillo al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente propan-1,3-diilo;

R^{13} representa alquilo C_1,

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-,
hidroxialquilo C_2-C_3, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, haloalquilo C_1-C_3, (alquil C_1)$_2$N(alquil C_2-C_3)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_3)- ,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, $-NH_2$, hidroxi, y un átomo de halógeno,

o,

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y S(=O)$_2$,

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, $-N(CH_3)_2$, hidroxi y un átomo de halógeno,

por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente una azetidina, 1,1-dióxido de tietano, u oxetano;

estando dicha azetidina opcionalmente sustituida una vez con alquilo C_1 o haloalquilo C_1,

R^{18} y R^{19} se seleccionan, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_2-C_3, y haloalquilo C_1-C_3,

o,

R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O,

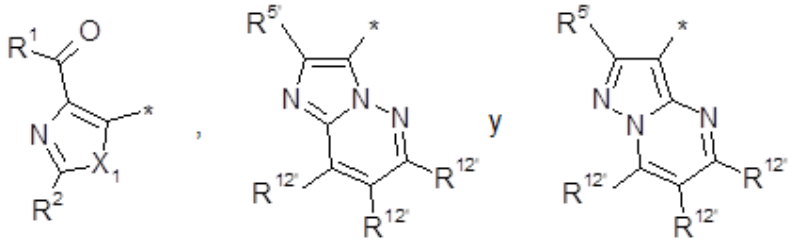
R^{20} representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno y alquilo C_1,

o su estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal, o una mezcla de los mismos.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo seleccionado entre:



A1 A4 A5

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, donde dicho punto de unión es un átomo de carbono ;

X^1 representa NR^3 o O,

R^1 representa un grupo seleccionado entre :

$-OR^{13}$, y $-N(R^{14})R^{15}$,

R^2 representa hidrógeno,

R^3 representa un átomo de hidrógeno,

R^4 representa un átomo de hidrógeno,

$R^{5'}$ representa un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_3 y $-NH_2$,

R^6 representa hidrógeno, flúor, alquilo C_1 o alcoxi C_1;

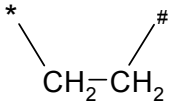
R^7 representa hidrógeno; o

R^6, R^7 representan flúor;

en la realización a), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 representa hidrógeno, o alquilo C_1; o

R^8 y R^9 en forma conjunta representan un grupo: 

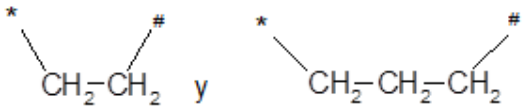
donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^8,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9 ;

R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-, o hidroxialquilo C_2-C_3; o

en la realización b), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 y R^{10} en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre: 

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^{10} ;

R^{11} representa un grupo seleccionado entre :

arilo, y heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, halógeno y , ciano,

$R^{12'}$ representa, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C_1, -N(R^{18})R^{19}, -C(O)R^{13}, o -C(O)OR^{13},

donde alquilo C_1-C_3 está opcionalmente sustituido uno, dos o tres veces, independientemente entre sí, with halógeno y opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado entre hidroxi, C_1-alcoxi, -NH_2, -NH(CH_3), -N(CH_3)$_2$,

por lo cual dos sustituyentes $R^{12'}$ cuando están en posiciones adyacentes del anillo al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente propan-1,3-diilo;

R^{13} representa alquilo C_1,

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-,
hidroxialquilo C_2-C_3, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, haloalquilo C_1-C_3, (alquil C_1)$_2$N(alquil C_2-C_3)-(heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_3)- ,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, y un átomo de halógeno,

o,

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y $S(=O)_2$,

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alcoxi C_1, $-N(CH_3)_2$, y un átomo de halógeno,

por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente una azetidina, 1,1-dióxido de tietano, u oxetano;

estando dicha azetidina opcionalmente sustituido una vez con alquilo C_1 o haloalquilo C_1,

R^{18} y R^{19} se seleccionan, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno y alquilo C_1,

o,

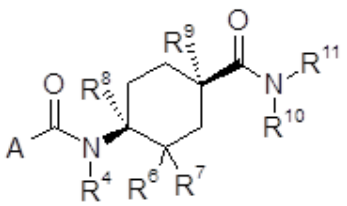
R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O,

R^{20} representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno y alquilo C_1,

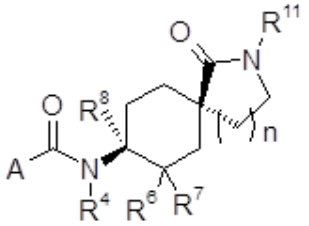
o su estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal, o una mezcla de los mismos.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde el compuesto de fórmula (I) tiene la configuración cis:



cis-(I)
(realización a)

o

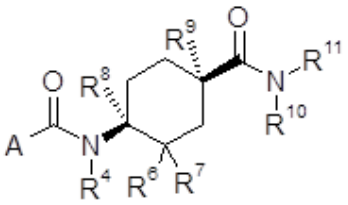


cis-(I)
(realización b)

,

donde n es 1 o 2.

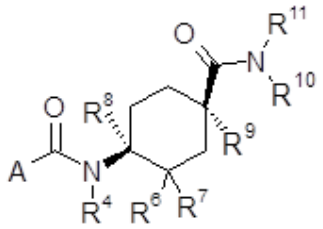
En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde el compuesto de fórmula (I) tiene la configuración cis :



cis-(I)
(realización a)

.

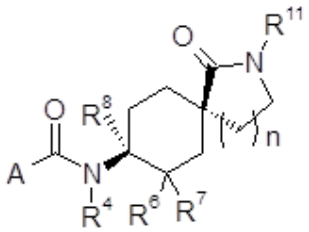
En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde el compuesto de fórmula (I) tiene la configuración cis :



cis-(I)
(realización b)

.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde el compuesto de fórmula (I) tiene la configuración cis :

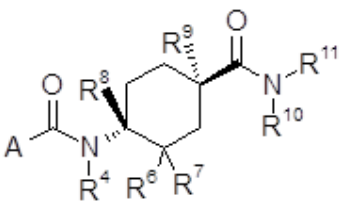


cis-(I)
(realización b)

,

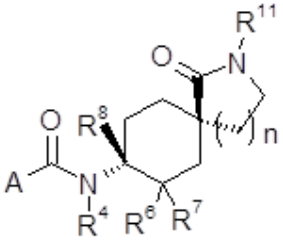
en la cual n es 1 o 2.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde el compuesto de fórmula (I) tiene la configuración trans :



trans-(I)
(realización a)

o

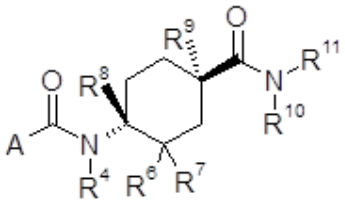


trans-(I)
(realización b)

,

donde n es 1 o 2.

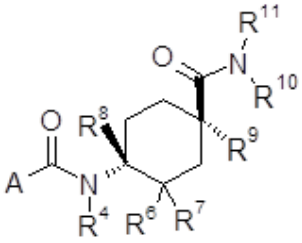
En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde el compuesto de fórmula (I) tiene la configuración trans :



trans-(I)
(realización a)

.

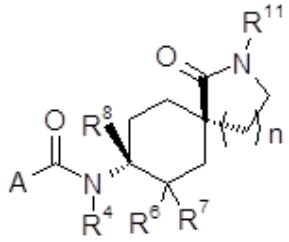
En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde el compuesto de fórmula (I) tiene la configuración trans :



trans-(I)
(realización b)

.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde el compuesto de fórmula (I) tiene la configuración trans :



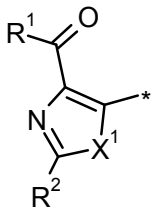
trans-(I)
(realización b)

,

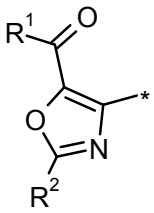
en la cual n es 1 o 2.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

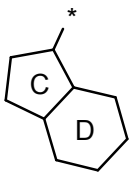
A representa un grupo seleccionado entre:



A1

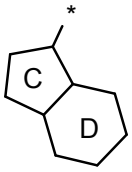


A2



A3

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, donde dicho punto de unión es un átomo de carbono ;



representa un sistema de anillos aromáticos bicíclicos, donde el anillo C representa un grupo heteroarilo de 5 miembros el cual contiene un grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, NH, y N(alquilo C_1-C_3), en el cual uno o dos átomos de carbono son reemplazados adicionalmente de manera opcional por uno o dos átomos de N,

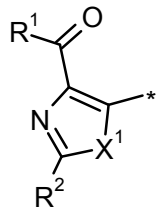
estando dicho anillo C opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^5, y

el anillo D representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 6 miembros el cual contiene uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno, donde dicho anillo D está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{12},

en donde R^1, R^2, X^1, R^5 y R^{12} son según lo definido en la presente.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo A1:



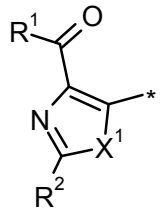
A1

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula,

en la cual R^1, R^2, y X^1 son según lo definido en la presente.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo A1:



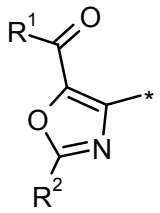
A1

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula,

en la cual X^1 representa NH y R^1 y R^2 son según lo definido en la presente.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo A2:



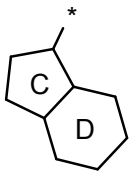
A2

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula,

en la cual R^1, y R^2 son según lo definido en la presente.

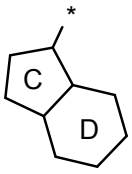
En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo A3:



A3

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, donde dicho punto de unión es un átomo de carbono ;



representa un sistema de anillos aromáticos bicíclicos, donde el anillo C representa un grupo heteroarilo de 5 miembros el cual contiene un grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, NH, y N(alquilo C_1-C_3), en el cual uno o dos átomos de carbono son reemplazados adicionalmente de manera opcional por uno o dos átomos de N,

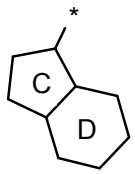
estando dicho anillo C opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^5, y

el anillo D representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 6 miembros el cual contiene uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno, donde dicho anillo D está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{12},

en la cual R^5 y R^{12} son según lo definido en la presente.

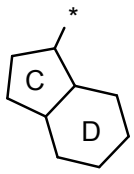
En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo A3:



A3

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, donde dicho punto de unión es un átomo de carbono ;



representa un sistema de anillos aromáticos bicíclicos, donde el anillo C representa un grupo heteroarilo de 5 miembros el cual contiene un grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, NH, y N(alquilo C_1-C_3), en el cual uno o dos átomos de carbono son reemplazados adicionalmente de manera opcional por uno o dos átomos de N,

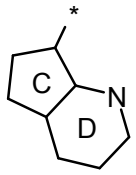
estando dicho anillo C opcionalmente sustituido con uno o dos grupos $R^{5'}$, y

el anillo D representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 6 miembros el cual contiene uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno, donde dicho anillo D está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos $R^{12'}$,

en la cual $R^{5'}$ y $R^{12'}$ son según lo definido en la presente, siempre y cuando $R^{5'}$ y $R^{12'}$ no sean hidrógeno.

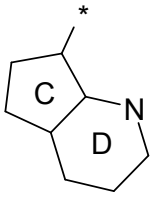
En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo A6:



A6

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, donde dicho punto de unión es un átomo de carbono ;



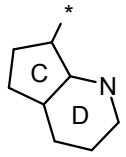
representa un sistema de anillos aromáticos bicíclicos, donde el anillo C representa un grupo heteroarilo de 5 miembros el cual contiene un grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, y NH, en donde uno o dos átomos de carbono son opcionalmente reemplazados adicionalmente por un átomo de nitrógeno, estando dicho anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^5, y

el anillo D representa un grupo heteroarilo de 6 miembros el cual contiene uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{12},

en la cual R^5 y R^{12} son según lo definido en la presente.

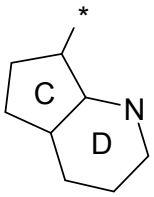
En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo A6:



A6

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, donde dicho punto de unión es un átomo de carbono ;



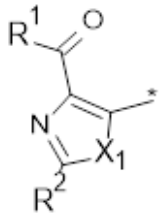
representa un sistema de anillos aromáticos bicíclicos, donde el anillo C representa un grupo heteroarilo de 5 miembros el cual contiene un grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, y NH, en donde uno o dos átomos de carbono son opcionalmente reemplazados adicionalmente por un átomo de nitrógeno, estando dicho anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos $R^{5'}$, y

el anillo D representa un grupo heteroarilo de 6 miembros el cual contiene uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos $R^{12'}$,

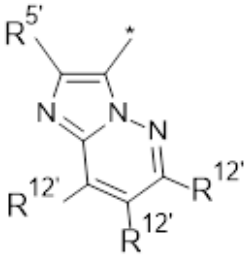
en donde $R^{5'}$ y $R^{12'}$ son según lo definido en la presente, siempre y cuando $R^{5'}$ y $R^{12'}$ no sean hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo seleccionado entre:

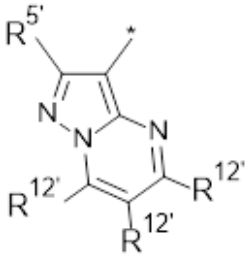


A1

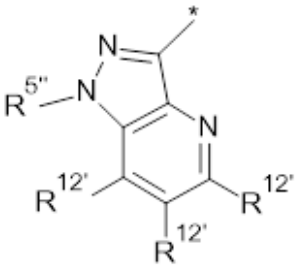


A4

y

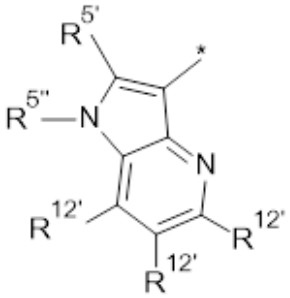


A5

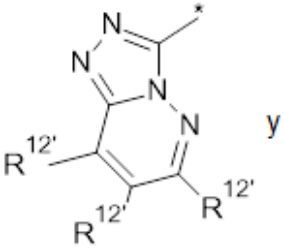


A7

,

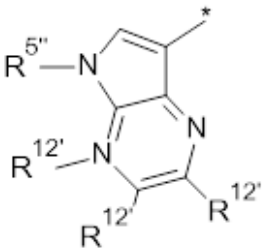


A8



A15

y



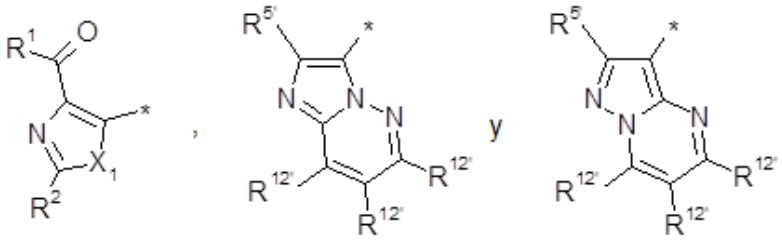
A16

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

en donde $R^{5'}$, y $R^{5''}$, $R^{12'}$ son según lo definido en la presente.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo seleccionado entre:



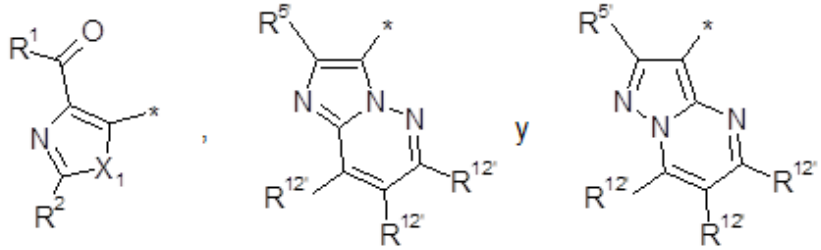
A1 A4 A5

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

en donde $R^{5'}$ y $R^{12'}$ son según lo definido en la presente.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo seleccionado entre:



A1 A4 A5

X^1 representa NH,

$R^{5'}$ representa un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_3 y -NH_2,

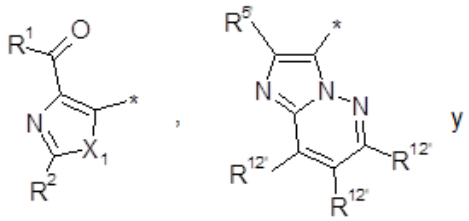
$R^{12'}$ representa, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, -$N(R^{18})R^{19}$, -$C(O)R^{13}$, o -$C(O)OR^{13}$,

donde alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido uno, dos o tres veces, independientemente entre sí, with halógeno y opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado entre hidroxi, C_1-alcoxi, -NH_2, -$NH(CH_3)$, -$N(CH_3)_2$,

por lo cual dos sustituyentes $R^{12'}$ cuando están en posiciones adyacentes del anillo al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente propan-1,3-diilo.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo seleccionado entre:



A1 A4 y A5

X^1 representa NH

$R^{5'}$ representa un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_3 y -NH_2,

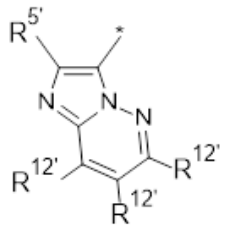
$R^{12'}$ representa, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, -$N(R^{18})R^{19}$, -$C(O)R^{13}$, o -$C(O)OR^{13}$,

donde alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido uno, dos o tres veces, independientemente entre sí, with halógeno y opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado entre hidroxi, C_1-alcoxi, -NH_2, -$NH(CH_3)$, -$N(CH_3)_2$,

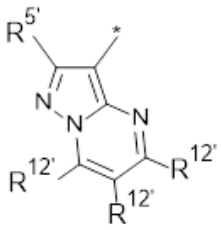
por lo cual dos sustituyentes $R^{12'}$ cuando están en posiciones adyacentes del anillo al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente propan-1,3-diilo.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

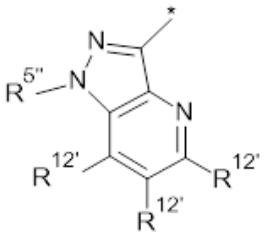
A representa un grupo seleccionado entre:



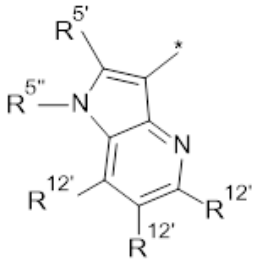
A4



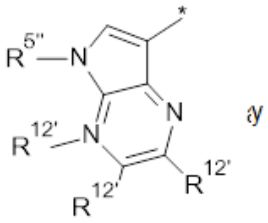
A5



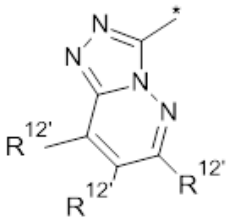
A7



A8



A14



A15

$R^{5'}$ representa un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_3 y -NH_2,

$R^{5''}$ representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_2 y (alcoxi C_1)-(alquil C_2)-,

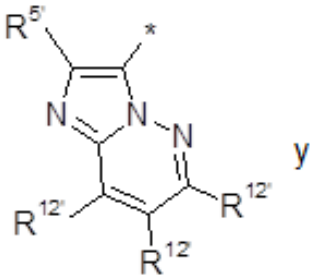
$R^{12'}$ representa, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, -$N(R^{18})R^{19}$, -$C(O)R^{13}$, o -$C(O)OR^{13}$,

donde alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido uno, dos o tres veces, independientemente entre sí, with halógeno y opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado entre hidroxi, C_1-alcoxi, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$,

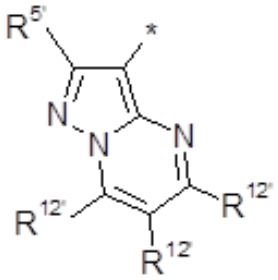
por lo cual dos sustituyentes $R^{12'}$ cuando están en posiciones adyacentes del anillo al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente propan-1,3-diilo.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo seleccionado entre:



y



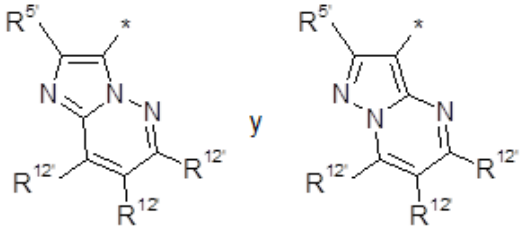
A4 A5

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

en donde $R^{5'}$ y $R^{12'}$ son según lo definido en la presente.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo seleccionado entre:



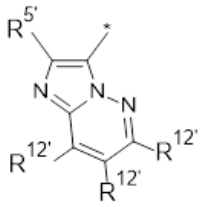
A4 y A5

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

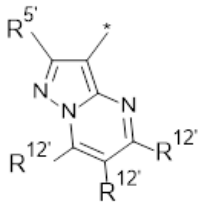
en donde $R^{5'}$ representa, independientemente entre sí, R^5 o hidrógeno, y $R^{12'}$ representa, independientemente entre sí, R^{12} o hidrógeno, donde R^5 y R^{12} son según lo definido en la presente.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

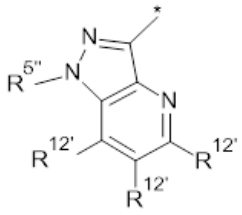
A representa un grupo seleccionado entre:



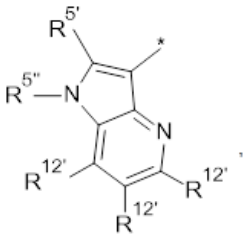
A4



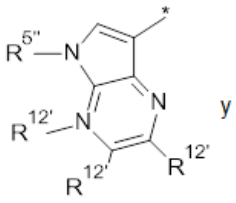
A5



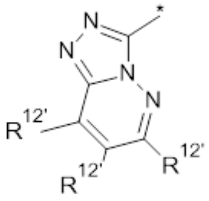
A7



A8



y



A14 A15

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

en las cuales :

$R^{5'}$ representa, independientemente entre sí, R^5 o hidrógeno,

$R^{5''}$ representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_2 y (alcoxi C_1)-(alquil C_2)-,

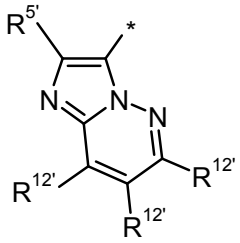
y

$R^{12'}$ representa, independientemente entre sí, R^{12} o hidrógeno,

donde R^5 y R^{12} son según lo definido en la presente.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo A4:



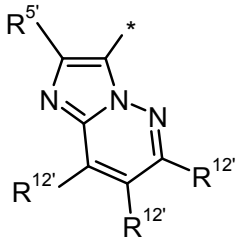
A4

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula,

en la cual $R^{5'}$ y $R^{12'}$ son según lo definido en la presente.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo A4:



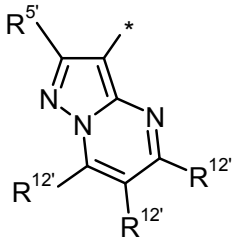
A4

donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula, donde dicho punto de unión es un átomo de carbono ;

en la cual $R^{5'}$ representa, independientemente entre sí, R^5 o hidrógeno, y $R^{12'}$ representa, independientemente entre sí, R^{12} o hidrógeno, donde R^5 y R^{12} son según lo definido en la presente.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo A5:



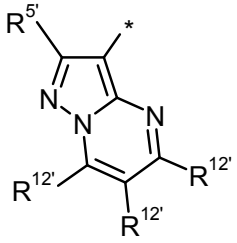
A5

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

en la cual $R^{5'}$ y $R^{12'}$ son según lo definido en la presente.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo seleccionado entre:



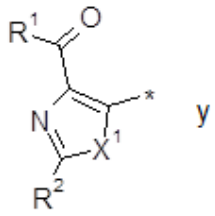
A5

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

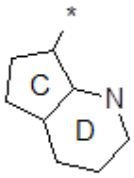
en la cual $R^{5'}$ representa, independientemente entre sí, R^5 o hidrógeno, y $R^{12'}$ representa, independientemente entre sí, R^{12} o hidrógeno, donde R^5 y R^{12} son según lo definido en la presente.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo seleccionado entre:

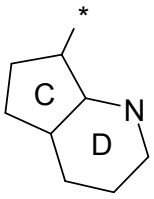


y



A1 A6

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, donde dicho punto de unión es un átomo de carbono ;



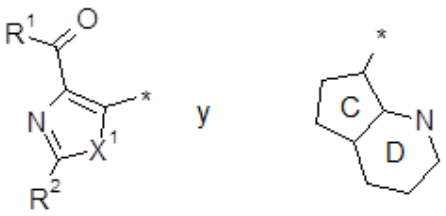
representa un sistema de anillos aromáticos bicíclicos, donde el anillo C representa un grupo heteroarilo de 5 miembros el cual contiene un grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, y NH, donde uno o dos átomos de carbono son opcionalmente reemplazados adicionalmente por un átomo de nitrógeno, estando dicho anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^5, y

el anillo D representa un grupo heteroarilo de 6 miembros el cual contiene uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos R^{12},

donde R^1, R^2, X^1, R^5 y R^{12} son según lo definido en la presente.

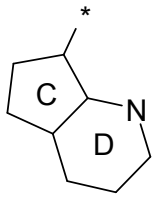
En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

A representa un grupo seleccionado entre:



A1 A6

donde * indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, donde dicho punto de unión es un átomo de carbono ;



representa un sistema de anillos aromáticos bicíclicos, donde el anillo C representa un grupo heteroarilo de 5 miembros el cual contiene un grupo que contiene un heteroátomo seleccionado entre N, y NH, donde uno o dos átomos de carbono son opcionalmente reemplazados adicionalmente por un átomo de nitrógeno, estando dicho anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos $R^{5'}$, y

el anillo D representa un grupo heteroarilo de 6 miembros el cual contiene uno, dos o tres heteroátomos de nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos $R^{12'}$,

donde R^1, R^2, X^1, $R^{5'}$ y $R^{12'}$ son según lo definido en la presente, siempre y cuando $R^{5'}$ y $R^{12'}$ no sean hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

X^1 representa NR^3 u O.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

X^1 representa NR^3.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

X^1 representa O.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^1 representa un grupo seleccionado entre :

$-OR^{13}$, y $-N(R^{14})R^{15}$.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^1 representa $-OR^{13}$.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^1 representa $-N(R^{14})R^{15}$.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^2 representa un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, y cicloalquilo C_3-C_4.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^2 representa un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, y alquilo C_1-C_3.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde:

R^2 representa un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, y alquilo C_1-C_2.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde:

R^2 representa hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^3 representa un átomo de hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde:

R^4 representa un átomo de hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde:

R^5 representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$N(R^{18})R^{19}$, -$C(O)R^{13}$, y - $C(O)OR^{13}$,

donde alquilo C_1-C_4 está sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con un grupo seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_3, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_3) y -N(alquilo C_1-C_3)$_2$.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^5 representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_3, $-NH_2$,

donde alquilo C_1-C_3 está sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con un grupo seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_3, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1-C_3) y -N(alquilo C_1-C_3)$_2$.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^5 representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

halógeno, hidroxi, alquilo C_1, y $-NH_2$.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

$R^{5'}$ representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_3 y $-NH_2$,

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

$R^{5'}$ representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, hidroxi, alquilo C_1 y $-NH_2$,

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

$R^{5'}$ representa hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

$R^{5''}$ representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_2 y (alcoxi C_1)-(alquil C_2)-.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

$R^{5''}$ representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, alquilo C_1, hidroxialquilo C_2 y (alcoxi C_1)-(alquil C_2)-.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

$R^{5''}$ representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, y alquilo C_1.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^6 representa hidrógeno, halógeno , hidroxi, alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3;

R^7 representa hidrógeno; o

R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, halógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^6 representa hidrógeno, halógeno , hidroxi, alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3;

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^6 representa hidrógeno, halógeno , hidroxi, alquilo C_1-C_3 o alcoxi C_1-C_3;

R^7 representa hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^7 representa hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^6, R^7 representan, independientemente entre sí, halógeno, preferentemente flúor.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^6 representa hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1 o alcoxi C_1;

R^7 representa hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^6 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_1 o alcoxi C_1;

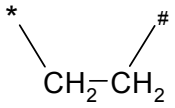
R^7 representa hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización a), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 representa hidrógeno, flúor o alquilo C_1; o

R^8 y R^9 en forma conjunta representan un grupo: 

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^8,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9 ;

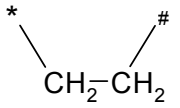
R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-, hidroxialquilo C_2-C_3, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, (haloalcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, o haloalquilo C_1-C_3.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización a), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 representa hidrógeno, flúor o alquilo C_1; o

R^8 y R^9 en forma conjunta representan un grupo: 

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^8,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9 ;

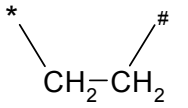
R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-, o hidroxialquilo C_2-C_3.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización a), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno, o alquilo C_1-C_3,

R^9 representa hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_3, o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre hidroxi, halógeno y cicloalquilo C_3-C_4; o

R^8 y R^9 en forma conjunta representan un grupo:  ,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^8,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9,

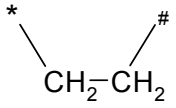
R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-, hidroxialquilo C_2-C_3, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)- (haloalcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, haloalquilo C_1-C_3, H_2N-(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1)N(H)(alquil C_2-C_3)-, o (alquil C_1)$_2$N(alquil C_2-C_3)-.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización a), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 representa hidrógeno, o alquilo C_1; o

R^8 y R^9 en forma conjunta representan un grupo: 

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^8,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9 ;

R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-, hidroxialquilo C_2-C_3, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, (haloalcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, o haloalquilo C_1-C_3.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización a), R^8, R^9 representan:

R^8 representa hidrógeno, o alquilo C_1-C_3,

R^9 representa hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_3, o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre hidroxi, halógeno y cicloalquilo C_3-C_4.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

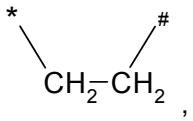
en la realización a), R^8, R^9 representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 representa hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización a), R^8, R^9 representan:

R^8 y R^9 en forma conjunta representan un grupo: 

,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^8,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización a), R^8 representa:

R^8 representa hidrógeno, o alquilo C_1-C_3, preferentemente hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización a), R^9 representa:

R^9 representa hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1-C_3, o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre hidroxi, halógeno y cicloalquilo C_3-C_4.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización a), R^9 representa:

R^9 representa hidrógeno, halógeno, alcoxi C_1 o alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre hidroxi y halógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización a), R^9 representa:

R^9 representa hidrógeno, halógeno, o alquilo C_1-C_3.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización a), R^9 representa:

R^9 representa hidrógeno, o alquilo C_1, preferentemente hidrógeno.

En una realización adicional de todos los aspectos de la invención descrita en la presente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización a), R^{10} representa:

R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-, hidroxialquilo C_2-C_3, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, (haloalcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, haloalquilo C_1-C_3, H_2N-(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1)N(H)(alquil C_2-C_3)-, o (alquil C_1)$_2$N(alquil C_2-C_3)-.

En una realización adicional de todos los aspectos de la invención descrita en la presente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización a), R^{10} representa:

R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-, hidroxialquilo C_2-C_3, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, (haloalcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, o haloalquilo C_1-C_3.

En una realización adicional de todos los aspectos de la invención descrita en la presente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización a), R^{10} representa:

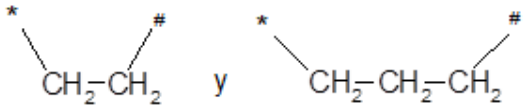
R^{10} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-, o hidroxialquilo C_2-C_3.

En una realización preferida de todos los aspectos de la invención descrita en la presente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde:

en la realización b), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno, o alquilo C_1-C_3, y

R^9 y R^{10} en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

halógeno, alquilo C_1-C_3 y alcoxi C_1-C_3, hidroxi, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3,

donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9,

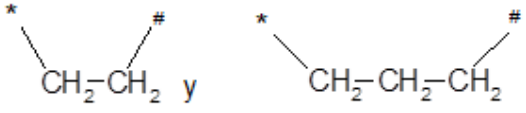
y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^{10} .

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde:

en la realización b), R^8, R^9 y R^{10} representan:

R^8 representa hidrógeno,

R^9 y R^{10} en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^{10} .

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

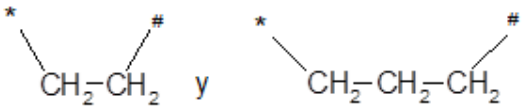
en la realización b), R^8 representa:

R^8 representa hidrógeno, o alquilo C_1-C_3, preferentemente hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización b), R^9 y R^{10} representan:

R^9 y R^{10} en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

halógeno, alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, hidroxi, haloalquilo C_1-C_3, y hidroxialquilo C_1-C_3,

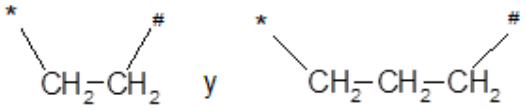
donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^{10} .

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización b), R^9 y R^{10} representan:

R^9 y R^{10} en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1 e hidroxi,

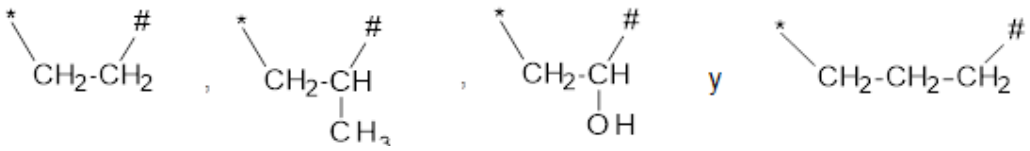
donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^{10} .

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización b), R^9 y R^{10} representan:

R^9 y R^{10} en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



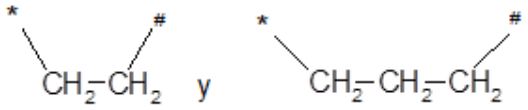
donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^{10} .

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

en la realización b), R^9 y R^{10} representan:

R^9 y R^{10} en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



donde * indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^9,

y # indica el punto de unión de dicho grupo al resto de la molécula en R^{10} .

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{11} representa un grupo seleccionado entre :

arilo, y heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno , ciano, nitro, hidroxi, (alquil C_1-C_6)-S-, (alquil C_1-C_6)-S(=O)-, (alquil C_1-C_6)-$S(=O)_2$-, -S(=O)(=NR^{21})R^{22}, -$N(R^{14})R^{15}$, $R^{14}(R^{15})$N-(C_1-C_6-alquil)-, $R^{14}(R^{15})$N-(alcoxi C_2-C_6)-, fenilo, fenoxi, -$N(R^{16})$C(=O)R^{17}, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{13}, y -C(=O)$N(R^{16})_2$,

por lo cual dos sustituyentes de dicho grupo arilo, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, o butan-1,4-diilo.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{11} representa un grupo seleccionado entre :

arilo, y heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, hidroxi, $R^{14}(R^{15})N$-(-alquil C_1-C_3)-, y $R^{14}(R^{15})N$-(alcoxi C_2-C_3)-,

por lo cual dos sustituyentes de dicho grupo arilo, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, o butan-1,4-diilo.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

R^{11} representa un grupo seleccionado entre :

arilo, y heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, halógeno y , ciano.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

R^{11} representa un grupo seleccionado entre :

fenilo, piridinilo, pirimidinilo y 1,2-tiazolilo,

donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, hidroxi, $R^{14}(R^{15})N$-(alquil C_1-C_3)-, y $R^{14}(R^{15})N$-(alcoxi C_2-C_3)-,

por lo cual dos sustituyentes de dicho grupo arilo, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, o butan-1,4-diilo.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{11} representa un grupo seleccionado entre :

fenilo, piridinilo, pirimidinilo y 1,2-tiazolilo,

donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno , ciano, nitro, hidroxi, (alquil C_1-C_6)-S-, (alquil C_1-C_6)-S(=O)-, (alquil C_1-C_6)-$S(=O)_2$-, -S(=O)(=NR^{21})R^{22}, -N(R^{14})R^{15}, R^{14}(R^{15})N-(alquil C_1-C_6)-, R^{14}(R^{15})N-(alcoxi C_2-C_6)-, fenilo, fenoxi, -N(R^{16})C(=O)R^{17}, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{13}, y -C(=O)N(R^{16})$_2$,

por lo cual dos sustituyentes de dicho grupo arilo, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, o butan-1,4-diilo.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

R^{11} representa un grupo seleccionado entre :

fenilo, piridinilo, pirimidinilo y 1,2-tiazolilo,

donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, halógeno y , ciano.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{11} representa arilo, preferentemente fenilo,

donde arilo es opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, (alquil C_1-C_6)-S-, (alquil C_1-C_6)-S(=O)-, (alquil C_1-C_6)-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^{21})R^{22}, -N(R^{14})R^{15}, R^{14}(R^{15})N-(alquil C_1-C_6)-, R^{14}(R^{15})N-(alcoxi C_2-C_6)-, fenilo, fenoxi, -N(R^{16})C(=O)R^{17}, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{13}, y -C(=O)N(R^{16})$_2$,

por lo cual dos sustituyentes de dicho grupo arilo, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, o butan-1,4-diilo.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{11} representa arilo, preferentemente fenilo,

donde arilo es opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, hidroxi, R^{14}(R^{15})N-(alquil C_1-C_3)-, y R^{14}(R^{15})N-(alcoxi C_2-C_3)-,

por lo cual dos sustituyentes de dicho grupo arilo, cuando están en posición orto entre sí, pueden estar ligados entre sí de tal modo que

formen conjuntamente metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, o butan-1,4-diilo.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

R^{11} representa arilo, preferentemente fenilo,

donde arilo es opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, halógeno y, ciano.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

R^{11} representa heteroarilo, preferentemente piridinilo, pirimidinilo o 1,2-tiazolilo,

donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, hidroxi, $R^{14}(R^{15})N$-(alquil C_1-C_3)-, y $R^{14}(R^{15})N$-(alcoxi C_2-C_3)-.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{11} representa heteroarilo, preferentemente piridinilo, pirimidinilo o 1,2-tiazolilo,

donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, nitro, hidroxi, (alquil C_1-C_6)-S-, (alquil C_1-C_6)-S(=O)-, (alquil C_1-C_6)-S(=O)$_2$-, -S(=O)(=NR^{21})R^{22}, -N(R^{14})R^{15}, R^{14}(R^{15})N-(alquil C_1-C_6)-, R^{14}(R^{15})N-(alcoxi C_2-C_6)-, fenilo, fenoxi, -N(R^{16})C(=O)R^{17}, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{13}, y -C(=O)N(R^{16})$_2$.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

R^{11} representa heteroarilo, preferentemente piridinilo, pirimidinilo o 1,2-tiazolilo,

donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, halógeno y , ciano.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

R^{11} representa fenilo, piridinilo, o pirimidinilo,

donde dichos grupos están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, alcoxi C_1, hidroxialquilo C_3, haloalquilo C_1, ciano y halógeno, seleccionados independientemente entre flúor, cloro y bromo.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

R^{12} representa, independientemente entre sí, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_4, haloalcoxi C_1-C_4, -$N(R^{18})R^{19}$, -$C(O)R^{13}$, o -$C(O)OR^{13}$,

donde alquilo C_1-C_6 está sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con un sustituyente seleccionado independientemente entre halógeno, hidroxi, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, y -$N(R^{18})R^{19}$;

por lo cual dos sustituyentes R^{12} cuando están en posiciones adyacentes del anillo al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente metandiilbisoxi, etan-1,2-diilbisoxi, propan-1,3-diilo, o butan-1,4-diilo.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

R^{12} representa, independientemente entre sí, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$N(R^{18})R^{19}$, -$C(O)R^{13}$, o -$C(O)OR^{13}$,

donde alquilo C_1-C_4 está sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con halógeno y opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado independientemente entre hidroxi, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, -$N(R^{18})R^{19}$;

por lo cual dos sustituyentes R^{12} cuando están en posiciones adyacentes del anillo al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente propan-1,3-diilo.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

$R^{12'}$ representa, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, alcoxi C_1, -$N(R^{18})R^{19}$, -$C(O)R^{13}$, o -$C(O)OR^{13}$,

donde alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido uno, dos o tres veces, independientemente entre sí, with halógeno y opcionalmente sustituido una vez con un sustituyente seleccionado entre hidroxi, alcoxi C_1-C_3, -NH_2, -$NH(CH_3)$, -$N(CH_3)_2$,

por lo cual dos sustituyentes $R^{12'}$ cuando están en posiciones adyacentes del anillo al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente propan-1,3-diilo.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

R^{13} representa un grupo seleccionado entre :

alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, hidroxialquil C_2-C_6-, y (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_2-C_6)-.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

R^{13} representa un grupo seleccionado entre :

alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, hidroxialquil C_2-C_3-, y (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

R^{13} representa alquilo C_1-C_2.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde:

R^{14} y R^{15} se seleccionan, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, (cicloalquil C_3-C_6)-(alquil C_1-C_6)- , hidroxialquilo C_2-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_2-C_6)-, haloalquilo C_1-C_6, H_2N-(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_6)- , HOC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_6)- , arilo, heteroarilo, aril-(alquil C_1-C_6)-, y heteroaril-(alquil C_1-C_6)-,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)$_2$, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

y,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_3, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{13}, y -C(=O)N(R^{16})$_2$,

o,

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y S(=O)$_2$, y en el cual un átomo del anillo adicional está reemplazado opcionalmente por C(=O),

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

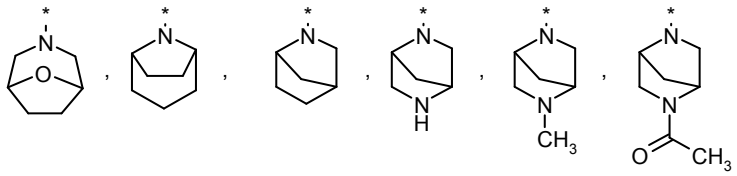
alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -N(CH_3)$_2$, N(H)$_2$, N(CH_3)H, hidroxi, un átomo de halógeno , y ciano,

por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente un grupo ciclobutano, ciclopentano, azetidina, pirrolidina, oxetano, tetrahidrofurano, tietano, tetrahidrotiofeno, 1-óxido de tietano, 1-óxido de tetrahidrotiofeno, 1,1-dióxido de tietano o 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno;

estando dicha azetidina y pirrolidina sustituidas opcionalmente una vez con alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3,

o,

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo seleccionado entre :



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula,

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

R^{14} y R^{15} se seleccionan, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, (cicloalquil C_3-C_6)-(alquil C_1-C_6)-,
hidroxialquilo C_2-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_2-C_6)-, haloalquilo C_1-C_6, H_2N-(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_6)- , HOC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_6)- , arilo, heteroarilo, aril-(alquil C_1-C_6)-, y heteroaril-(alquil C_1-C_6)-,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)$_2$, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

y,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_3, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{13}, y -C(=O)N(R^{16})$_2$.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

R^{14} se selecciona, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, (cicloalquil C_3-C_6)-(alquil C_1-C_6)-,
hidroxialquilo C_2-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_2-C_6)-, haloalquilo C_1-C_6, H_2N-(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_6)-, HOC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_6)-, arilo, heteroarilo, aril-(alquil C_1-C_6)-, y heteroaril-(alquil C_1-C_6)-,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)$_2$, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

y,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_3, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, -C(=O)OH, -C(=O)OR^{13}, y -C(=O)N(R^{16})$_2$,

R^{15} se selecciona, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3-C_4, preferentemente hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde:

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y S(=O)$_2$, y en el cual un átomo del anillo adicional está reemplazado opcionalmente por C(=O),

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -N(CH$_3$)$_2$, N(H)$_2$, N(CH$_3$)H, hidroxi, un átomo de halógeno , y ciano,

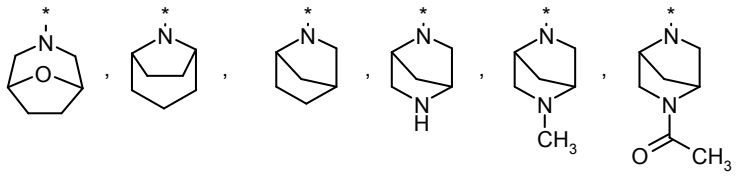
por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente un grupo ciclobutano,

ciclopentano, azetidina, pirrolidina, oxetano, tetrahidrofurano, tietano, tetrahidrotiofeno, 1-óxido de tietano, 1-óxido de tetrahidrotiofeno, 1,1-dióxido de tietano o 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno;

estando dicha azetidina y pirrolidina sustituidas opcionalmente una vez con alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo seleccionado entre :



donde * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde:

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-,
hidroxialquilo C_2-C_4, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_4)-, haloalquilo C_1-C_3, H_2N-(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_3)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_3)- ,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, y un átomo de halógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde:

R^{14} independientemente entre sí, se selecciona entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-,
hidroxialquilo C_2-C_4, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_4)-, haloalquilo C_1-C_3, H_2N-(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_3)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_3)- ,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, y un átomo de halógeno,

R^{15} se selecciona, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3-C_4, preferentemente hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y $S(=O)_2$,

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, $-N(CH_3)_2$, $-N(H)_2$, $-N(CH_3)H$, hidroxi, y un átomo de halógeno ,

por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente una azetidina, u oxetano;

estando dicha azetidina opcionalmente sustituido una vez con alquilo C_1 o haloalquilo C_1.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-,

hidroxialquilo C_2-C_4, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_4)-, haloalquilo C_1-C_3, (alquil C_1)$_2$N(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1-C_3)HN(alquil C_2-C_3)-, y (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(-alquil C_1-C_3)- ,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, y un átomo de halógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{14} independientemente entre sí se selecciona entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-,
hidroxialquilo C_2-C_4, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_4)-, haloalquilo C_1-C_3, (alquil C_1)$_2$N(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1-C_3)HN(alquil C_2-C_3)-, y (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_3)- ,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, y un átomo de halógeno.

R^{15} se selecciona, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3-C_4, preferentemente hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y $S(=O)_2$,

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, alcoxi C_1, $-N(CH_3)_2$, y un átomo de halógeno,

por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente una azetidina, 1,1-dióxido de tietano, u oxetano;

estando dicha azetidina opcionalmente sustituida una vez con alquilo C_1 o haloalquilo C_1.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre sí entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-,
hidroxialquilo C_2-C_4, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_4)-, haloalquilo C_1-C_3, (alquil C_1)$_2$N(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1-C_3)HN(alquil C_2-C_3)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_3)- ,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, y un átomo de halógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{14} independientemente entre sí, se selecciona entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-,
hidroxialquilo C_2-C_4, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_4)-, haloalquilo C_1-C_3, (alquil C_1)$_2$N(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1-C_3)HN(alquil C_2-C_3)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_3)- ,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, y un átomo de halógeno.

R^{15} se selecciona, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 y cicloalquilo C_3-C_4, preferentemente hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{16} representa, independientemente entre sí, hidrógeno, o alquilo C_1-C_3.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde:

R^{17} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6, hidroxialquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6,
haloalquilo C_1-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_1-C_6)-, arilo, o heteroarilo,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_3, cicloalcoxi C_3-C_6, haloalquilo C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, halógeno, ciano, e hidroxi.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde:

R^{17} representa hidrógeno, alquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4,
haloalquilo C_1-C_3, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_1-C_3)-, o fenilo.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde:

R^{18} y R^{19} se seleccionan, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, (cicloalquil C_3-C_6)-(alquil C_1-C_6)-,
hidroxialquilo C_2-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_2-C_6)-, haloalquilo C_1-C_6, H_2N-(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_6)-, HOC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_6)-, arilo, y heteroarilo,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

y,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, halógeno, ciano,

o,

R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y S(=O)$_2$, en donde el grupo heterocicloalquilo de un átomo de anillo adicional es reemplazado opcionalmente por C(=O),

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -$N(CH_3)_2$, $N(H)_2$, $N(CH_3)H$, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente un grupo ciclobutano, ciclopentano, azetidina, pirrolidina, oxetano, tetrahidrofurano, tietano, tetrahidrotiofeno, 1-óxido de tietano, 1-óxido de tetrahidrotiofeno, 1,1-dióxido de tietano o 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno,

estando dicha azetidina y pirrolidina sustituidas opcionalmente una vez con alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{18} y R^{19} se seleccionan, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, (cicloalquil C_3-C_6)-(alquil C_1-C_6)-, hidroxialquilo C_2-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_2-C_6)-, haloalquilo C_1-C_6, H_2N-(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_6)-, HOC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_6)-, arilo, y heteroarilo,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

y,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, halógeno, ciano.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{18} se selecciona, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, (cicloalquil C_3-C_6)-(alquil C_1-C_6)-,
hidroxialquilo C_2-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_2-C_6)-, haloalquilo C_1-C_6, H_2N-(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_6)-, HOC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_6)-, arilo, y heteroarilo,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

y,

donde los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, halógeno, ciano,

R^{19} se selecciona, independientemente entre sí, entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3 , y cicloalquilo C_3-C_4, preferentemente hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y $S(=O)_2$, en dicho grupo heterocicloalquilo un átomo de anillo adicional es reemplazado opcionalmente por C(=O),

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -$N(CH_3)_2$, $N(H)_2$, $N(CH_3)H$, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano,

por lo cual cuando dos sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono del anillo, en forma conjunta con el átomo de carbono al cual están unidos, pueden

estar ligados entre sí de tal modo que formen conjuntamente un grupo ciclobutano, ciclopentano, azetidina, pirrolidina, oxetano, tetrahidrofurano, tietano, tetrahidrotiofeno, 1-óxido de tietano, 1-óxido de tetrahidrotiofeno, 1,1-dióxido de tietano o 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno,

estando dicha azetidina y pirrolidina sustituidas opcionalmente una vez con alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{18} y R^{19} se seleccionan, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, (cicloalquil C_3-C_6)-(-alquil C_1-C_6)-,
hidroxialquilo C_2-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_2-C_6)-, haloalquilo C_1-C_6, H_2N-(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_6)-, HOC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_6)-,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{18} se selecciona, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, (cicloalquil C_3-C_6)-(alquil C_1-C_6)-,
hidroxialquilo C_2-C_6, (alcoxi C_1-C_3)-(alquil C_2-C_6)-, haloalquilo C_1-C_6, H_2N-(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)N(H)(alquil C_2-C_6)-, (alquil C_1-C_3)$_2$N(alquil C_2-C_6)-, HOC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_6)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_6)-,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -NH_2, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano.

R^{19} se selecciona, independientemente entre sí, entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3 , y cicloalquilo C_3-C_4, preferentemente hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O, S, S(=O) y S(=O)$_2$, en dicho

grupo heterocicloalquilo un átomo del anillo adicional está reemplazado opcionalmente por C(=O),

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, haloalcoxi C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_4, cicloalcoxi C_3-C_4, -$N(CH_3)_2$, $N(H)_2$, $N(CH_3)H$, hidroxi, un átomo de halógeno, y ciano.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{18} y R^{19} se seleccionan, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-,
hidroxialquilo C_2-C_4, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, haloalquilo C_1-C_3, H_2N-(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1)N(H)(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1)$_2$N(alquil C_2-C_3)-, HOC(=O)-(alquil C_1-C_3)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_3)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_3)-,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, -NH_2, hidroxi, y un átomo de halógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{18} se selecciona, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_4, (cicloalquil C_3-C_4)-(alquil C_1-C_3)-,
hidroxialquilo C_2-C_4, (alcoxi C_1)-(alquil C_2-C_3)-, haloalquilo C_1-C_3, H_2N-(alquil C_2-C_3)-, (alquil C_1)N(H)(alquil C_2-C_3)-, (alquil $C_1)_2$N(alquil C_2-C_3)-, HOC(=O)-(alquil C_1-C_3)-, R^{13}OC(=O)-(alquil C_1-C_3)-, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, y (heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros)-(alquil C_1-C_3)-,

donde grupos heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, $-NH_2$, hidroxi, y un átomo de halógeno.

R^{19} se selecciona, independientemente entre sí, entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3 , y cicloalquilo C_3-C_4, preferentemente hidrógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, O,

estando dicho grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos, los cuales se seleccionan, independientemente entre sí, de :

alquilo C_1, haloalquilo C_1, alcoxi C_1, haloalcoxi C_1, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $N(CH_3)H$, hidroxi, y un átomo de halógeno.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{18} y R^{19} se seleccionan, independientemente entre sí, entre :

hidrógeno y alquilo C_1.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros, en el cual un átomo de carbono está reemplazado opcionalmente por un grupo adicional que contiene un heteroátomo seleccionado entre NR^{20}, y O.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{20} representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, y cicloalquilo C_3-C_4.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{20} representa, independientemente entre sí, un grupo seleccionado entre :

hidrógeno , alquilo C_1, y haloalquilo C_1-C_2.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{21} representa hidrógeno, ciano, (alquil C_1-C_3)-C(=O)-, o (haloalquil C_1-C_3)-C(=O)-.

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), donde :

R^{22} representa alquilo C_1-C_4, o cicloalquilo C_3-C_4.

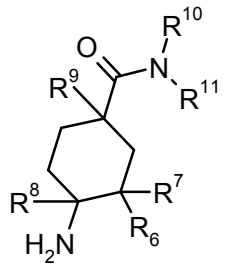
En una realización adicional de los aspectos mencionados con anterioridad, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, en forma de su estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal, o una mezcla de los mismos.

Debe entenderse que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), *supra*.

Más particularmente aún, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I) los cuales se describen en la sección de Ejemplos de este texto, *infra*.

De conformidad con otro aspecto, la presente invención cubre métodos para preparar los compuestos de la presente invención, comprendiendo dichos métodos las etapas según lo descrito en la Sección Experimental en la presente.

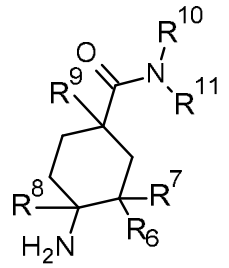
Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio (C):



(C) ,

en el cual R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son según lo definido para el compuesto de fórmula general (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante.

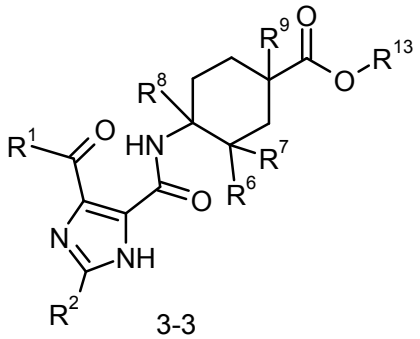
Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio (C-b):



(C-b) ,

en el cual R^6, R^7, y R^{11} son según lo definido para el compuesto de fórmula general (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante, y R^8, R^9 y R^{10} son según lo definido en la realización b) para el compuesto de fórmula general (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante.

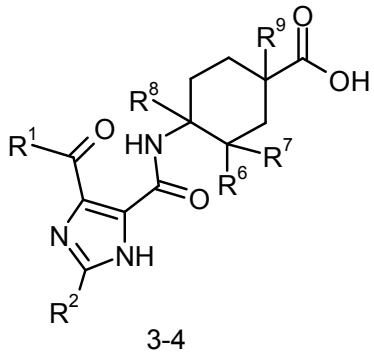
Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio (3-3):



3-3 ,

en el cual R^1, R^2, R^6, R^7, R^8, R^9 y R^{13} son según lo definido para el compuesto de fórmula general (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante.

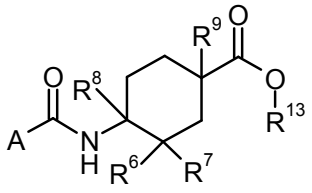
Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio (3-4):



3-4 ,

en el cual R^1 , R^2, R^6, R^7, R^8, y R^9 son según lo definido para el compuesto de fórmula general (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante.

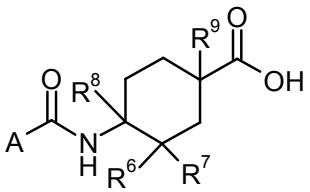
Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio (3-8) :



3-8 ,

en el cual A representa A3, A4, A5 A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14 o A15, y R^6, R^7, R^8, R^9, R^{13} , A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14 y A15 son según lo definido para el compuesto de fórmula general (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante.

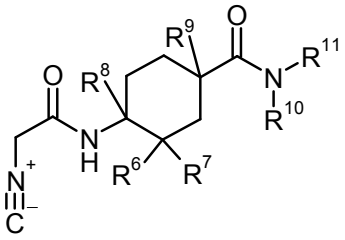
Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio (3-9) :



3-9 ,

en el cual A representa A3, A4, A5, A6 A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14 o A15, y R^6, R^7, R^8, R^9, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14 y A15 son según lo definido para el compuesto de fórmula general (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante.

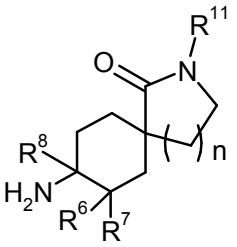
Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio (3-12) :



3-12

en el cual R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son según lo definido para el compuesto de fórmula general (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante.

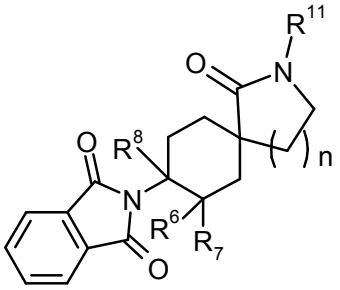
Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio (1-19 (C)) :



1-19 **(C)**

en el cual n es 1 o 2 y R^6, R^7, R^8, y R^{11} son según lo definido para el compuesto de fórmula general (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante.

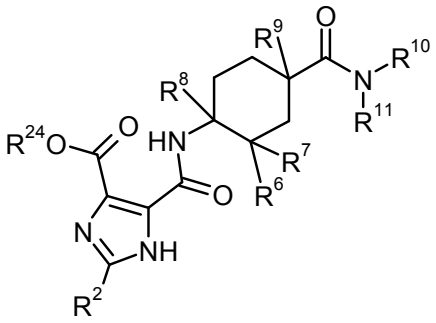
Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio (1-18) :



1-18 ,

en el cual n es 1 o 2 y R^6, R^7, R^8, y R^{11} son según lo definido para el compuesto de fórmula general (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante.

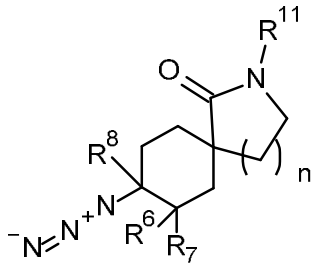
Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio (3-7) :



3-7

en donde R^{24} representa fenil y R^2, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, y R^{11} son según lo definido para el compuesto de fórmula general (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante.

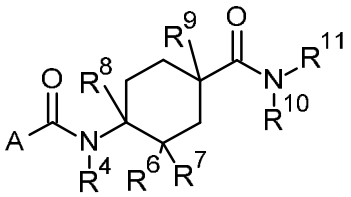
Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio (1-33) :



1-33 ,

en donde n es 1 o 2, y R^6, R^7, R^8, y R^{11} son según lo definido para el compuesto de fórmula general (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante.

Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio (I-PG):



(I-PG) ,

en el cual, A, X^1, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{16}, R^{17}, R^{21}, y R^{22} son según lo definido para el compuesto de fórmula (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante,

R^{14} es según lo definido para el compuesto de fórmula (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante, o es un grupo protector de amina, tal como un grupo BOC,

R^{15} es según lo definido para el compuesto de fórmula (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante, o es un grupo protector de amina, tal como un grupo BOC,

R^{18}, es según lo definido para el compuesto de fórmula (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante, o es un grupo protector de amina, tal como un grupo BOC,

R^{19} es según lo definido para el compuesto de fórmula (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante, o es un grupo protector de amina, tal como un grupo BOC,

R^{20} es según lo definido para el compuesto de fórmula (I) *supra* o en los ejemplos que aparecen más adelante, o es un grupo protector de amina, tal como un grupo BOC,

donde al menos uno de R^{14}, R^{15}, R^{18}, R^{19}, R^{20} representa un grupo protector de amina, tal como un grupo BOC.

Otro aspecto de la invención se refiere a los compuestos intermedios descritos en la presente y a su uso para preparar un compuesto de fórmula (I) según lo definido supra o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Los compuestos intermedios empleados para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 6 como se describe más adelante, así como también su utilización para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 6, son un aspecto más de la presente invención. Los compuestos intermedios preferidos son los Ejemplos intermedios como se describen más adelante.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Parte general

Los nombres químicos fueron generados utilizando ACD/Name Batch Version 12.02. Los estereodescriptores se adaptaron manualmente según lo definido anteriormente. En el caso de que exista discrepancia entre el nombre químico de un compuesto y su estructura química, prevalecerá la estructura química. En algunos casos, se utilizaron los nombres generalmente aceptados de los reactivos disponibles comercialmente en lugar de los nombres generados utilizando ACD.

La siguiente tabla enumera las abreviaturas empleadas en este párrafo y en los Ejemplos Intermedios y sección de Ejemplos en la medida en que no estén explicados dentro del cuerpo del texto. Una lista completa de las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos de conocimiento normal en la técnica aparece presentada en el primer tema de cada volumen del Journal of Organic Chemistry; esta lista es presentada típicamente en una tabla titulada Lista Estándar de Abreviaturas. Las abreviaturas contenidas allí y todas las abreviaturas utilizadas por los expertos en química orgánica quedan incorporadas a modo de referencia.

Abreviatura	**Significado**
BOC	*terc*-butoxicarbonil-
br.	señal amplia (RMN)
CI	ionización química
DABAL	(mu-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano-kappaN1:kappaN4) (hexametil)dialuminio [CAS No. 137203-34-0]
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre [CAS No. 38078-09-0]
DCM	diclorometano
d	doblete (RMN), día(s)
dd	doblete de doblete (RMN)
dt	doblete de triplete (RMN)
DMF	*N*,*N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
ESI	ionización por electrospray (ES)
GC-MS	cromatografía de gases–espectrometría de masas
h	hora(s)
HATU	3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]-piridinio
HCl	ácido clorhídrico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HRP	peroxidasa de rábano
LCMS	cromatografía líquida–espectrometría de masas
m	multiplete (RMN)
min	minuto(s)
MS	espectrometría de masas
MTP	placa de microtítulo
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear : desviaciones químicas (δ) se ofrecen en ppm. Las desviaciones químicas fueron corregidas estableciendo la señal de DMSO a 2.50 ppm utilizando a menos que se indique lo contrario.
NAD^+	nicotinamida adenina dinucleótido

PBS	solución salina amortiguadora con fosfato
PDC	dicromato de piridinio
PG	grupo protector
Ph	fenilo
PyBOP	hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
q	cuadruplete (RMN)
R_t	tiempo de retención (cromatografía)
s	singulete (RMN)
SPA	Ensayo de proximidad por centelleo
T3P	anhídrido 1-propanofosfónico
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
t	triplete (RMN)
td	triplete de doblete (RMN)
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrufurano
[^{3}H]-	tritio
δ	desviación química

Otras abreviaturas tienen sus significados habituales per se para el experto en la técnica.

Los diversos aspectos de la invención descrita en esta solicitud son ilustrados mediante los siguientes ejemplos los cuales no tienen el propósito de ser una limitación a la invención de ningún modo.

1. SÍNTESIS DE COMPUESTOS (PANORAMA GENERAL):

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar según lo descrito en la siguiente sección. Los esquemas 1 a 17 y los procedimientos descritos más adelante ilustran las rutas sintéticas generales hacia los compuestos de fórmula general (I) de la invención y no tienen el propósito de ser limitativos. Queda claro para el experto en la técnica que el orden de las transformaciones como se ejemplifican en los Esquemas 1 a 17 se puede modificar de diversas maneras. El

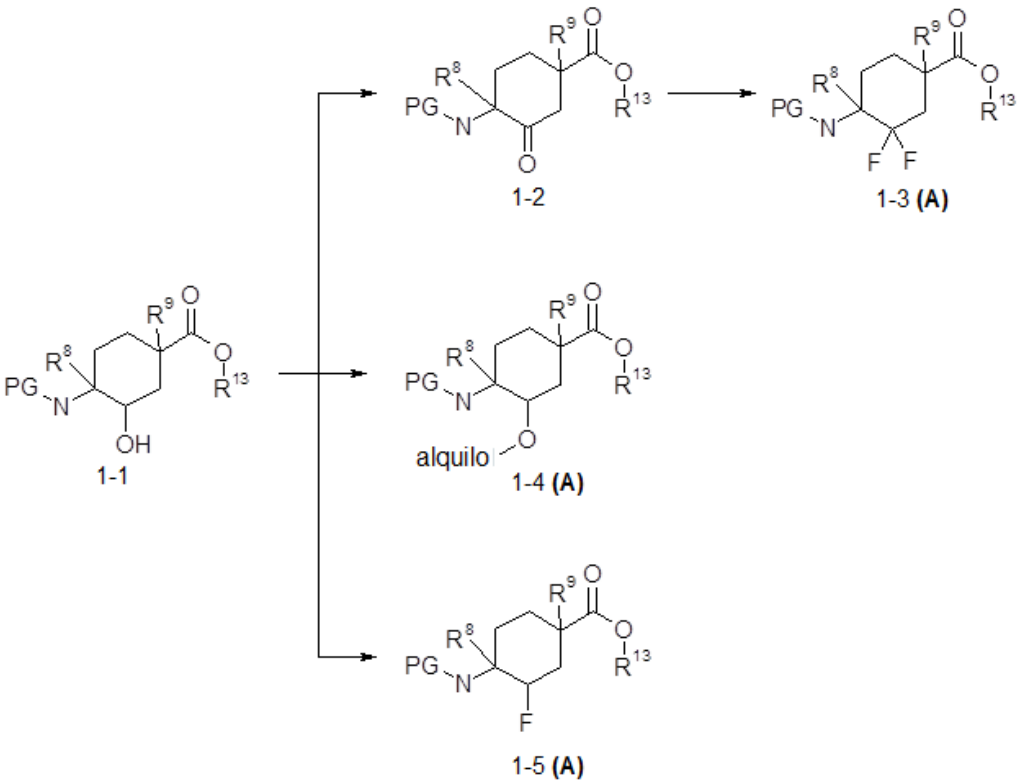
orden de las transformaciones como se ejemplifican en los Esquemas 1 a 17 por lo tanto no tienen el propósito de ser limitativo. Adicionalmente, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^1, R^2, R^6, R^7, R^{10}, R^{11} y -N(R^{10})R^{11} se puede lograr antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser por ejemplo la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, intercambio, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidos por el experto en la técnica. Estas transformaciones incluyen aquellas las cuales introducen una funcionalidad la cual permite la interconversión adicional de sustituyentes. Los grupos protectores adecuados y su introducción y escisión son bien conocidos por el experto en la técnica (ver por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999). Los ejemplos específicos son descritos en los párrafos subsiguientes. Además, es posible que puedan llevarse a cabo dos o más etapas sucesivas sin elaboración entre dichas etapas, por ejemplo una reacción de “un recipiente”, como es bien conocido por el experto en la técnica.

En los casos de que las mezclas de estereoisómeros, tales como, por ejemplo enantiómeros, diastereómeros, o isómeros cis/trans se formen durante una reacción, estos isómeros pueden ser separados mediante métodos descritos en la presente o mediante métodos conocidos por el experto en la técnica tal como, meramente a título enunciativo, cromatografía, cromatografía quiral y cristalización.

Todos los reactivos utilizados para la preparación de los compuestos de la invención están disponibles comercialmente o se pueden preparar según lo descrito.

1,1 Síntesis de aminas

Las aminas alifáticas como compuestos intermedios para la síntesis de compuestos de la invención o bien están disponibles en el mercado o se pueden sintetizar según lo ilustrado en el esquema 1 a 6 y en el esquema 15 a 17.



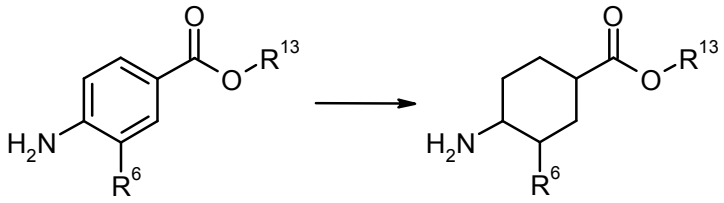
Esquema 1: La síntesis de derivados de 4-aminociclohexanocarboxilato, donde R^8, R^9 y R^{13} son según lo definido en la presente para el compuesto de fórmula general (I), y en donde PG representa un grupo protector, tal como un grupo BOC y alquilo representa un grupo alquilo C1-C3 según lo definido en la presente.

El tratamiento de 4-aminociclohexanocarboxilatos de tipo **1-1**, los cuales están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de la literatura (por ejemplo ver: I.Z. Siemion et al. *Tetrahedron: Asymmetry* ***2001***, *12*, 455), donde la función amino es tener un grupo protector tal como, por ejemplo, un grupo BOC y el ácido carboxílico está protegido, por ejemplo como un grupo éster, con reactivos oxidantes tales como, por ejemplo dicromato de piridinio (PDC) proporcionan los compuestos de tipo **1-2**. La reacción de derivados de carbonilo de tipo **1-2** con agentes de fluoración, tales como por ejemplo trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST), proporcionan los compuestos de tipo **1-3**.

Se puede tratar 4-aminociclohexanocarboxilatos de tipo **1-1** con agentes alquilantes tales como, por ejemplo haluros de alquilo, preferentemente yoduros,

bromuros y cloruros de alquilo, en presencia de, por ejemplo, óxido de plata (I) para proporcionar los compuestos de tipo **1-4**.

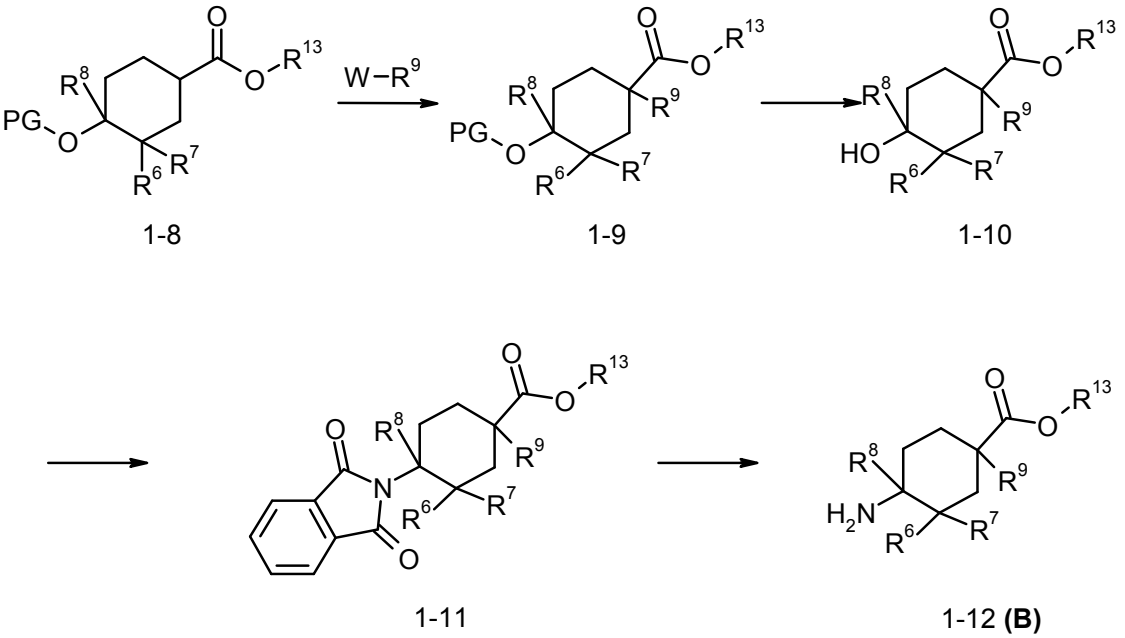
El tratamiento de 4-aminociclohexanocarboxilatos de tipo **1-1**, con agente de fluoración, tal como por ejemplo fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonilo, en presencia de una base adecuada, tal como por ejemplo, (1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno) (DBU) proporciona los compuestos de tipo **1-5**.



1-6 1-7 **(B)**

Esquema 2: Síntesis de derivados de 4-aminociclohexanocarboxilato, donde R^{13} es según lo definido para el compuesto de fórmula general (I) *supra* y R^6 representa un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido como está definido para el compuesto de fórmula general (I) *supra*.

La hidrogenación de derivados de ácido 4-aminobenzoico de tipo **1-6** bajo presión elevada de hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo, rodio sobre carbón en un solvente adecuado, tal como por ejemplo etanol, el cual podría contener cosolventes opcionalmente ácidos, tal como por ejemplo ácido acético, da derivados de ciclohexano de tipo **1-7 (B)**.



Esquema 3: Síntesis de derivados de 4-aminociclohexanocarboxilato, donde R^6, R^7, y R^{13} son según lo definido en la presente para el compuesto de fórmula general (I) y R^8 es hidrógeno, y en donde PG representa un grupo protector, tal como un grupo terc-butil(dimetil)sililo y W-R^9 es un agente alquilante alifático donde R^9 representa un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido según lo definido en la presente para el compuesto de fórmula general (I) y W representa un grupo saliente tal como, por ejemplo un bromuro, cloruro, yoduro o un grupo O-tosilo o O-mesilo.

Se pueden alquilar los derivados de ciclohexanocarboxilato de tipo **1-8**, en la posición apropiada mediante tratamiento con una base adecuada tal como por ejemplo, diisopropilamida de litio, en un solvente apropiado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o éter dietílico, seguido por adición de un electrófilo adecuado de tipo W-R^9 para proporcionar compuestos de tipo **1-9** (donde R^9 representa un grupo alquilo C1-C3 opcionalmente sustituido).

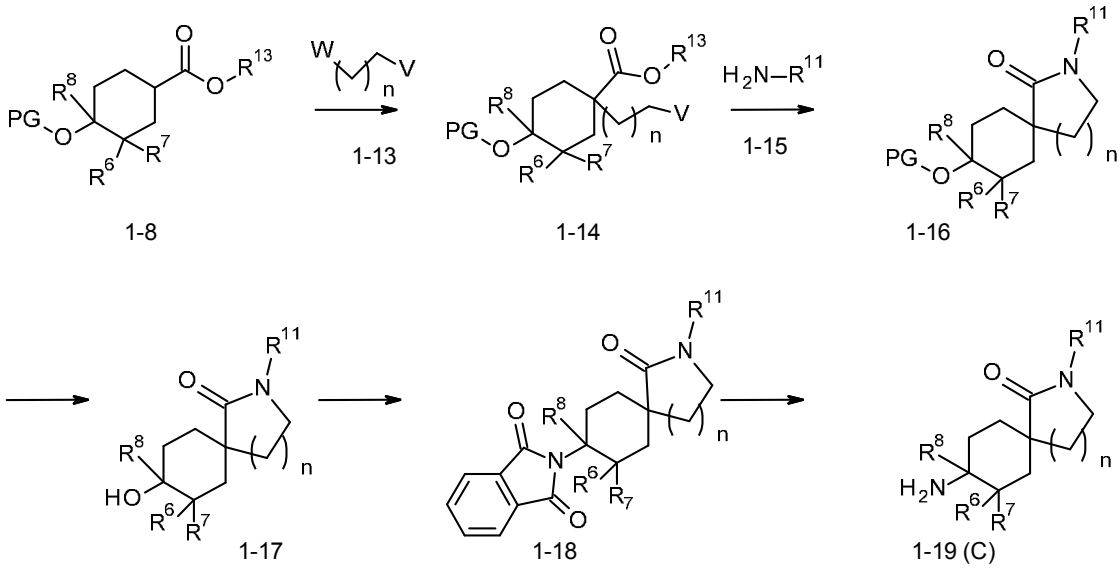
Alternativamente, los derivados de ciclohexanocarboxilato de tipo **1-8** reaccionan con una base adecuada tal como por ejemplo, diisopropilamida de litio, en un solvente apropiado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano o éter dietílico seguido

por la adición de agentes de halogenación, tal como por ejemplo N-fluorobencenosulfonimida para proporcionar compuestos de tipo **1-9** (donde R^9 representa un halógeno, preferentemente un fluoruro).

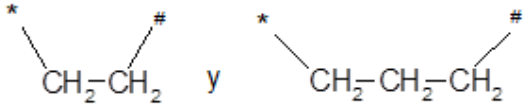
La desprotección de un alcohol protegido de tipo **1-9**, en el caso de un grupo terc-butil(dimetil)sililo por ejemplo, empleando fluoruro de tetra-N-butilamonio (TBAF) da como resultado derivados de alcohol de tipo **1-10**.

La reacción de derivados de alcohol de tipo **1-10** con ftalimida bajo condiciones de reacción de Mitsunobu empleando por ejemplo azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y trifenilfosfina como reactivos proporciona los compuestos de tipo **1-11**.

Se puede lograr la desprotección de la amina protegida de tipo **1-11** que tiene un grupo ftalimida, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrato de hidrazina o metilamina a temperatura elevada (por ejemplo a reflujo) para dar los derivados de amina de tipo **1-12 (B)**.



Esquema 4: Síntesis de derivados de 4-aminociclohexanocarboxilato, donde R^6, R^7, R^{11}, y R^{13} son según lo definido en la presente para el compuesto de fórmula general (I) y R^8 es hidrógeno, y R^9 y R^{10} (no se muestra) en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



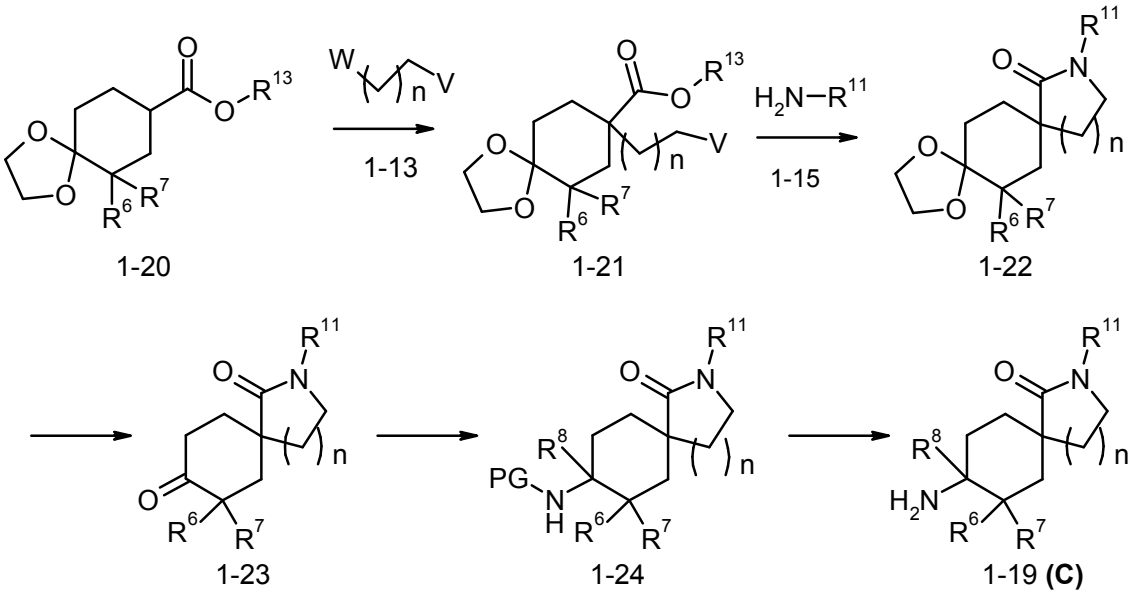
(es decir n es 1 o 2), y en donde PG representa un grupo protector, tal como un grupo terc-butil(dimetil)sililo, W representa un grupo saliente tal como, por ejemplo un bromuro, cloruro, yoduro o un grupo O-tosilo o O-mesilo, V representa un haluro, por ejemplo un bromuro, cloruro o yoduro, o un grupo alquiloxi, preferentemente un grupo metoxi y n es 1 o 2.

Se pueden alquilar los derivados de ciclohexanocarboxilato de tipo **1-8**, en la posición apropiada mediante tratamiento con una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamida de litio, en un solvente apropiado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico, seguido por la adición de un electrófilo adecuado de tipo **1-13** para proporcionar compuestos de tipo **1-14**.

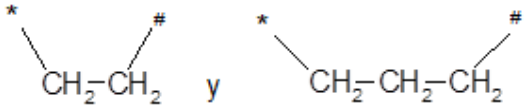
La reacción de compuestos de tipo **1-14** (donde V representa un haluro, tal como, por ejemplo, un cloruro, bromuro o yoduro) con aminas aromáticas o heteroaromáticas primarias de tipo **1-15** en presencia de una base, tal como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de litio, proporcionan los compuestos de tipo **1-16**.

Alternativamente, los compuestos de tipo **1-16** se pueden obtener mediante reacción de compuestos de tipo **1-14** (donde V representa grupo alcoxi, tal como por ejemplo, metoxi, y PG es preferentemente un hidrógeno) con aminas aromáticas o heteroaromáticas de tipo **1-15** en presencia de un ácido de Lewis, tal como por ejemplo cloruro de dietilaluminio.

Se pueden obtener compuestos de tipo **1-19** en tres etapas o 4 etapas a partir de los compuestos de tipo **1-16** en analogía a la síntesis descrita en el esquema 3 y esquema 15.



Esquema 5: síntesis alternativa de derivados de 4-aminociclohexanocarboxilato, donde R^6, R^7, R^{11},y R^{13} son según lo definido para el compuesto de fórmula general (I) *supra*, R^8 es hidrógeno, y R^9 y R^{10} (no mostrado) en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



(es decir n es 1 o 2), y, W representa un grupo saliente tal como, por ejemplo un bromuro, cloruro, yoduro o un grupo O-tosilo o O-mesilo, V representa un haluro, por ejemplo, un cloruro, bromuro o yoduro, o un grupo alcoxi, preferentemente un grupo metoxi y n es 1 o 2.

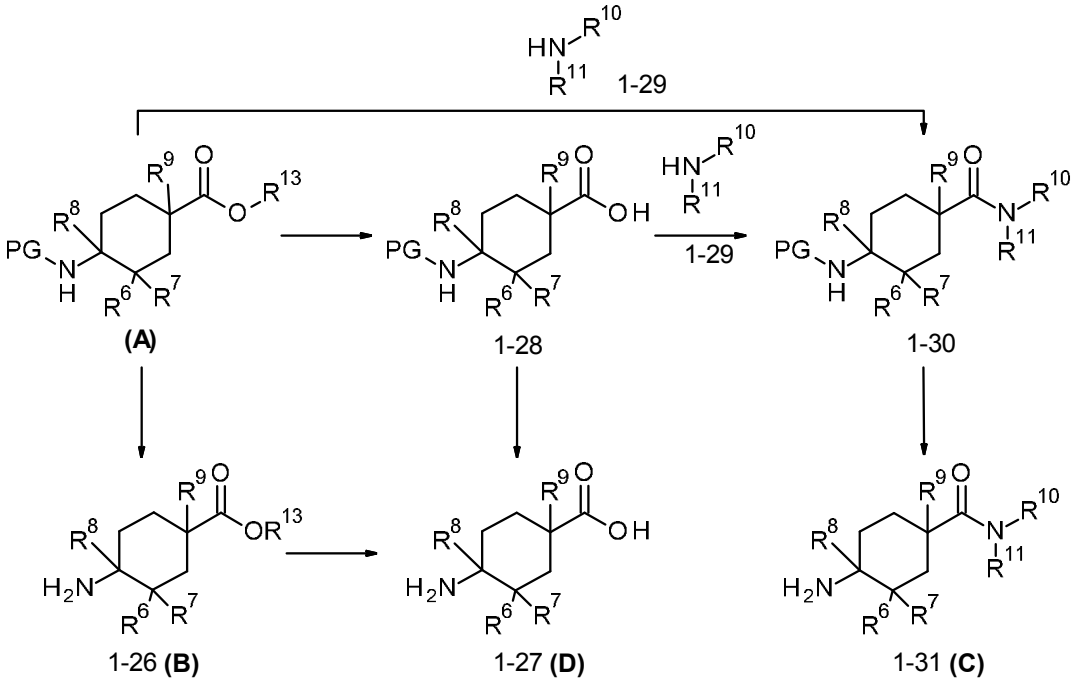
Los derivados de ciclohexanocarboxilato de tipo **1-20**, se pueden alquilar en la posición apropiada mediante tratamiento con una base adecuada tal como por ejemplo, hexametildisilazida de litio, en un solvente apropiado tal como por ejemplo tetrahidrofurano o éter dietílico, seguido por la adición de un electrófilo adecuado **1-13** para proporcionar compuestos de tipo **1-21**.

La reacción de compuestos de tipo **1-21** (donde V representa un haluro) con aminas primarias de tipo **1-15** en presencia de una base, tal como por ejemplo bis(trimetilsilil)amida de litio proporciona los compuestos de tipo **1-22**.

El tratamiento de los compuestos de tipo **1-22** con ácido mineral acuoso proporciona los compuestos de tipo **1-23**.

La reacción de cetonas de tipo **1-23** con aminas, tal como, por ejemplo, bencilamina bajo condiciones de reacción estándar para reacciones de aminación reductiva, empleando por ejemplo triacetoxiborhidruro sódico como agente reductor, proporciona derivados de amina protegida de tipo **1-24**.

La desprotección de la amina protegida de tipo **1-24**, en el caso de un grupo protector de bencilo por ejemplo, empleando un catalizador de paladio sobre carbón y gas hidrógeno, proporciona derivados de amina de tipo **1-19 (C)**.



Esquema 6: Síntesis de derivados de ciclohexilamina, donde, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} y R^{13} según lo definido en la presente para el compuesto de fórmula general (I), y en donde PG representa un grupo protector, tal como un grupo BOC.

Los compuestos de tipo **(A)** pueden servir como materiales de partida para diversas transformaciones:

La reacción de un derivado de 4-aminociclohexanocarboxilato de tipo **(A)**, donde la función amino tiene un grupo protector tal como, por ejemplo, un grupo BOC y el ácido carboxílico está protegido, por ejemplo como un grupo éster, preferentemente un éster de metilo o etilo, con una amina del tipo **1-29** en presencia de, por ejemplo, (mu-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano-kappaN1:kappaN4) (hexametil)dialuminio (DABAL) da como resultado compuestos del tipo **1-30**.

Alternativamente, se pueden obtener los compuestos de tipo **1-30** en un procedimiento de dos etapas comenzando a partir de los compuestos de fórmula general **(A)** en primer lugar mediante, desprotección del ácido carboxílico protegido, por ejemplo bajo condiciones básicas utilizando por ejemplo hidróxido de litio para proporcionar los compuestos de tipo **1-28** seguido por enlace de amida estándar formando la reacción con aminas de tipo **1-29** en presencia de agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, HATU, T3P o los compuestos intermedios de cloruro ácido correspondientes de los compuestos de tipo **1-28** para proporcionar los compuestos de tipo **1-30**.

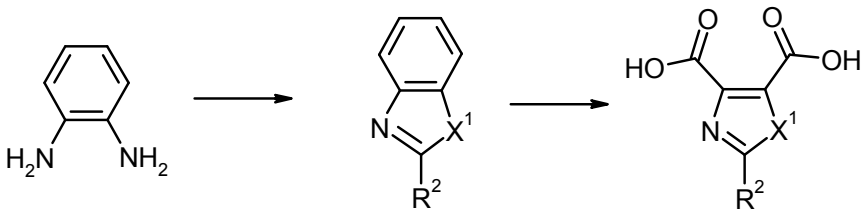
La desprotección de la amina protegida de tipo **1-30**, en el caso de un grupo protector BOC, por ejemplo, empleando ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, da como resultado los compuestos de tipo **1-31 (C)**.

Alternativamente la amina protegida de los compuestos de fórmula general **1-28** se puede desproteger utilizando, en el caso de un grupo protector BOC, por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, para proporcionar los compuestos de fórmula general **1-27 (D)**.

La desprotección de la amina protegida en los compuestos de la fórmula general **(A)** usando, en el caso de un grupo protector BOC por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, para proporcionar los compuestos de fórmula

general **1-26 (B)**, los cuales pueden ser transformados en los compuestos de tipo **1-27 (D)** mediante desprotección del ácido carboxílico protegido, por ejemplo bajo condiciones básicas usando, por ejemplo, hidróxido de litio para proporcionar los compuestos de fórmula general **1-27 (D).**

1.2 Síntesis de derivados de ácido carboxílico heteroaromáticos

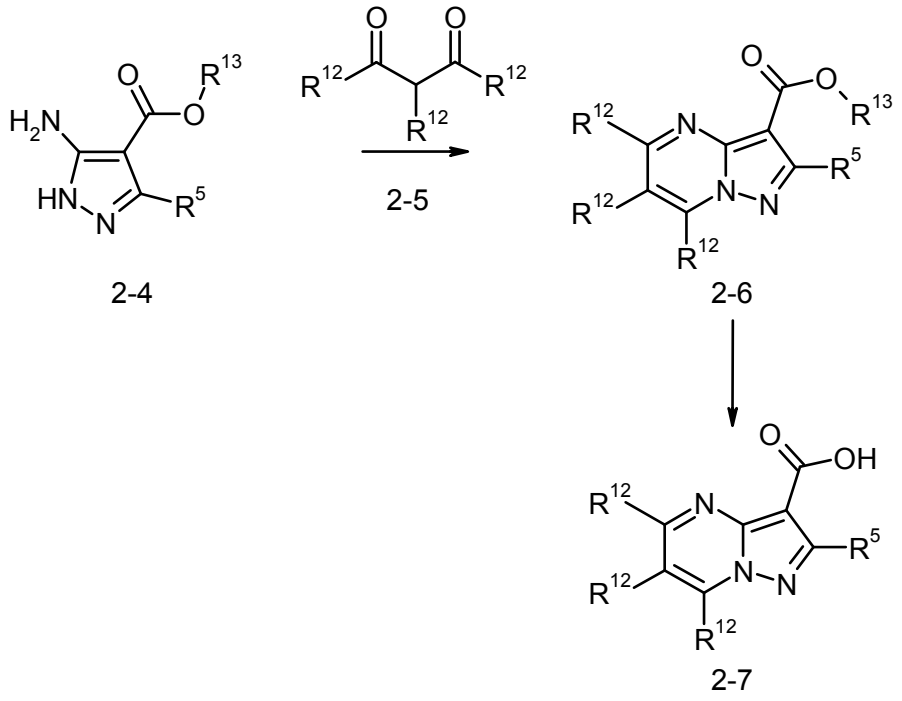


2-1 2-2 2-3

Esquema 7: Síntesis de imidazoles sustituidos con ácido 3,4 dicarboxílico, donde X^1 representa NR^3, y R^2 y R^3 son según lo definido en la presente para los compuestos de fórmula general (I).

Se puede hacer reaccionar benceno-1,2-diamina **2-1** disponible comercialmente con ácidos carboxílicos a temperatura elevadas (por ejemplo hasta 200°C) para proporcionar compuestos de tipo **2-2.**

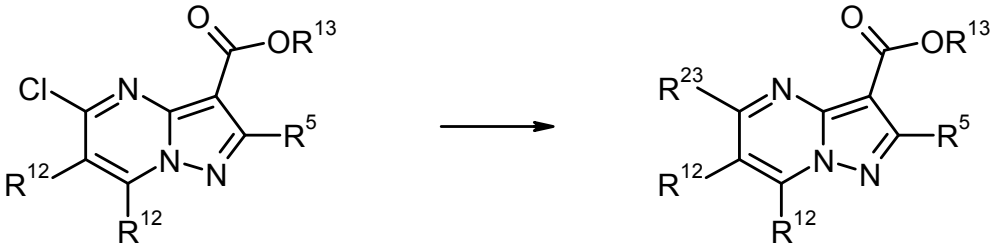
El tratamiento de los compuestos de tipo **2-2**, por ejemplo con peróxido de hidrógeno en condiciones ácidas y temperatura elevada (por ejemplo a aproximadamente 120°C), proporciona los compuestos de tipo **2-3**.



Esquema 8: Síntesis de derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato, donde R^5, R^{12} y R^{13} son según lo definido en la presente para los compuestos de fórmula general (I).

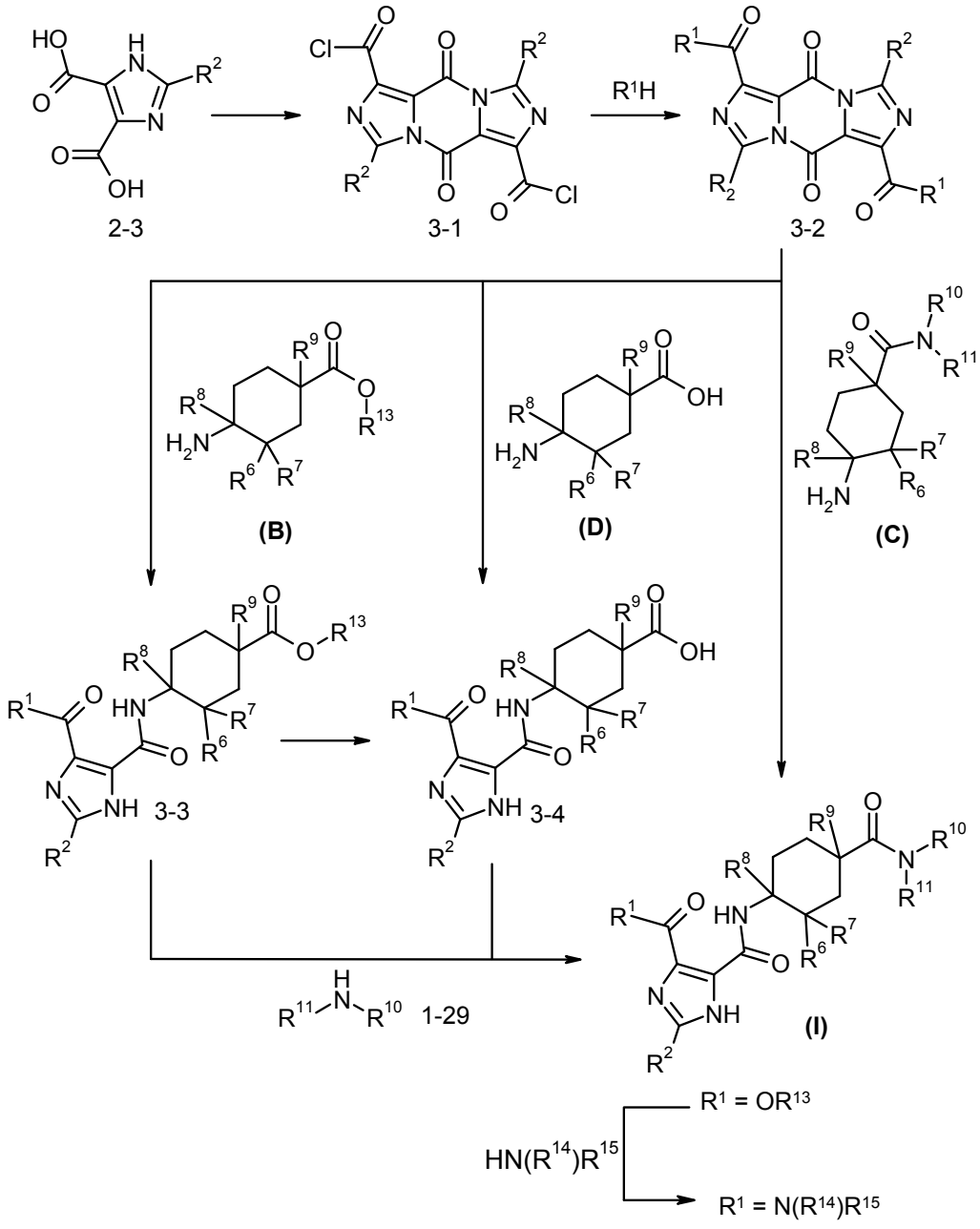
Se pueden condensar ácidos 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílicos, opcionalmente sustituidos, disponibles comercialmente de tipo **2-4** con compuestos de dicarbonilo de tipo **2-5** a temperatura elevadas (por ejemplo aproximadamente 110°C) en un solvente adecuado tal como por ejemplo ácido acético para proporcionar los compuestos de tipo **2-6.**

Bajo hidrólisis de la funcionalidad éster de los compuestos de tipo **2-6** empleando condiciones de hidrólisis de éster estándares, tal como por ejemplo, una base inorgánica acuosa, tal como por ejemplo, hidróxido de litio o sodio, se obtienen ácidos carboxílicos de tipo **2-7**.



Esquema 9: Síntesis de derivados de pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato, donde R^5, R^{12}, R^{18} y R^{19} son según lo definido en la presente para los compuestos de fórmula general (I), y R^{13} representa hidrógeno o R^{13} según lo definido en la presente para los compuestos de fórmula general (I), y R^{23} representa alcoxi C1-C4, haloalcoxi C1-C4, o $N(R^{18})R^{19}$.

La reacción de los compuestos de tipo **2-8** con nucleófilos tales como alcoholes o aminas primarias o secundarias en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base de amina terciaria, tal como por ejemplo, N-etil-N-isopropilpropan-2-amina en el caso de la reacción con aminas secundarias, en un solvente adecuado tal como por ejemplo 2-propanol a temperatura elevadas (por ejemplo a reflujo) proporciona los compuestos de tipo **2-9**.



Esquema 10: Síntesis de derivados de imidazol comenzando a partir de precursores de ácido dicarboxílico, donde R^1, R^2, R^3 (ilustrado como H), R^4 (ilustrado como H), R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son según lo definido en la presente para el compuesto de fórmula general **(I)**.

Comenzando a partir de los correspondientes derivados del ácido 1*H*-imidazol-4,5-dicarboxílico de tipo **2-3**, después de tratamiento con cloruro de tionilo a temperatura elevada (por ejemplo a aproximadamente 90°C) se obtienen dicloruros de 5,10-dioxo-5*H*,10*H*-diimidazo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pirazin-1,6-dicarbonilo de tipo **3-1**.

Se pueden hacer reaccionar compuestos de tipo **3-1** con nucleófilos adecuados, tal como, por ejemplo, aminas o alcoholes de fórmula general $\mathbf{R^1H}$ en presencia de una base adecuada, por ejemplo N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para dar un compuesto de fórmula general **3-2**.

Los compuestos de tipo **3-2** pueden servir como materiales de partida para diversas transformaciones:

Los compuestos de fórmula general **(I)** se pueden obtener directamente haciendo reaccionar compuestos de fórmula general **3-2** con una amina completamente decorada de fórmula general **(C)** a temperatura ambiente o temperaturas elevadas (por ejemplo a reflujo).

Alternativamente, se puede obtener un compuesto intermedio de tipo **3-4** haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general **3-2** con aminas adecuadamente sustituidas de tipo **(D)** a temperatura elevadas (por ejemplo a reflujo) seguido por reacciones de formación de enlaces de unión a amida estándares, por ejemplo con aminas del tipo **1-29** en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, T3P o HATU o mediante reacción de una amina del tipo **1-29** con el cloruro ácido correspondiente de los compuestos intermedios de tipo **3-4**, para proporcionar los compuestos de fórmula (I).

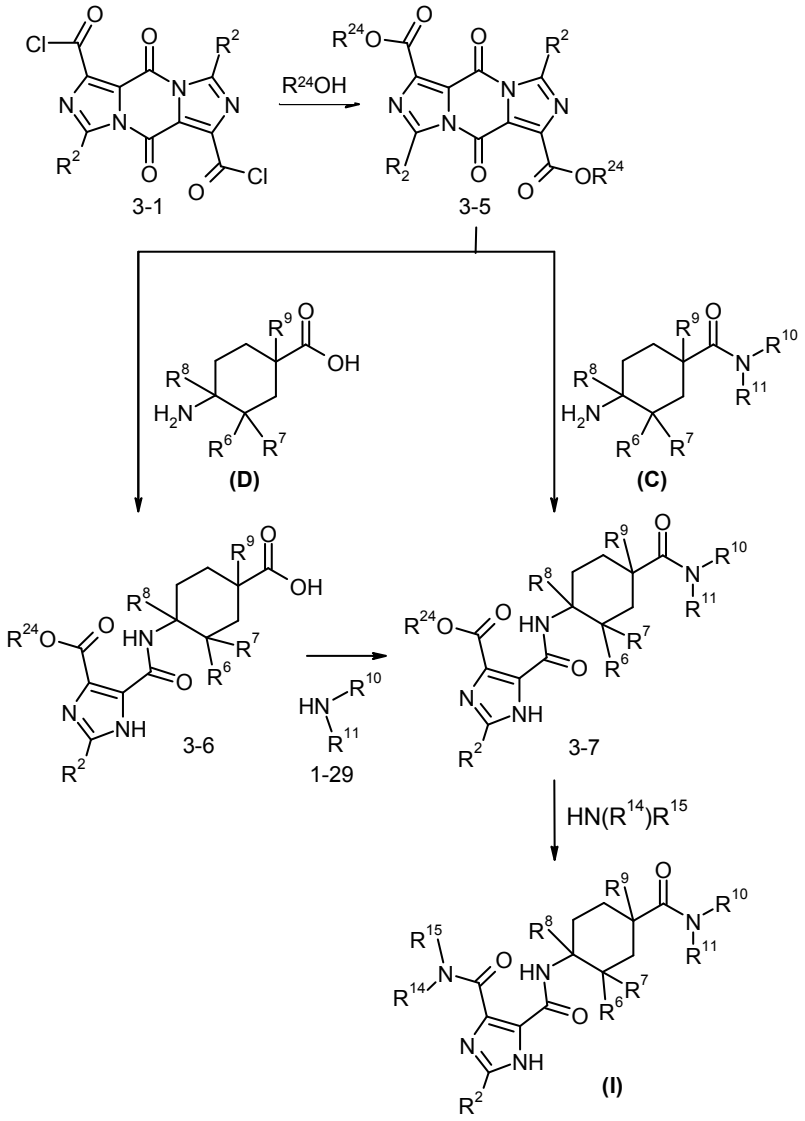
Otra ruta de síntesis alternativa emplea compuestos de fórmula general **3-2** en presencia de aminas del tipo **(B)** con una función ácido carboxílico protegida adecuadamente, tal como, por ejemplo un grupo protector de metilo, a temperatura ambiente o temperaturas elevadas para proporcionar compuestos de tipo **3-3**.

La desprotección del ácido carboxílico protegido, por ejemplo en condiciones básicas usando hidróxido de litio da como resultado los compuestos de tipo **3-4**,

los cuales luego pueden ser transformados adicionalmente según lo descrito anteriormente. Alternativamente, los compuestos de tipo **3-3** pueden ser directamente transformados en los compuestos de fórmula (I) mediante reacción con una amina adecuada de tipo **1-29** en presencia de por ejemplo DABAL.

Los ésteres de fórmula (I) (es decir los compuestos de fórmula (I) donde R^1 representa OR^{13}) se pueden transformar en amidas de fórmula general **(I)** (es decir compuestos de fórmula (I) donde R^1 representa $–N(R^{14})R^{15}$), de acuerdo con la invención, por ejemplo mediante tratamiento con diferentes aminas de fórmula $HN(R^{14})R^{15}$, opcionalmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina, o en presencia de reactivos tal como DABAL, o alternativamente en un procedimiento de dos etapas que consiste en hidrólisis de éster, por ejemplo usando hidróxido sódico seguido por formación de enlaces de amidas convencional en presencia de aminas y agentes de acoplamiento tal como HATU o alternativamente en un procedimiento de tres etapas después de la hidrólisis del éster, generación de cloruro ácido correspondiente, por ejemplo usando cloruro de tionilo y reacción con aminas en condiciones básicas en presencia de, por ejemplo, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina.

Una ruta de síntesis alternativa de derivados de la presente invención es mostrada en el esquema 11.



Esquema 11: Síntesis de derivados de imidazol comenzando a partir de precursores de ácido dicarboxílico, donde, R^{24} representa fenilo y R^2, R^3 (mostrado como H), R^4 (mostrado como H), R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{14} y R^{15} son según lo definido en la presente para el compuesto de fórmula general **(I)**.

Los compuestos de tipo **3-1** (preparación ver lo que antecede) pueden hacerse reaccionar con fenol en presencia de una base adecuada, por ejemplo piridina, para dar un compuesto de fórmula general **3-5**.

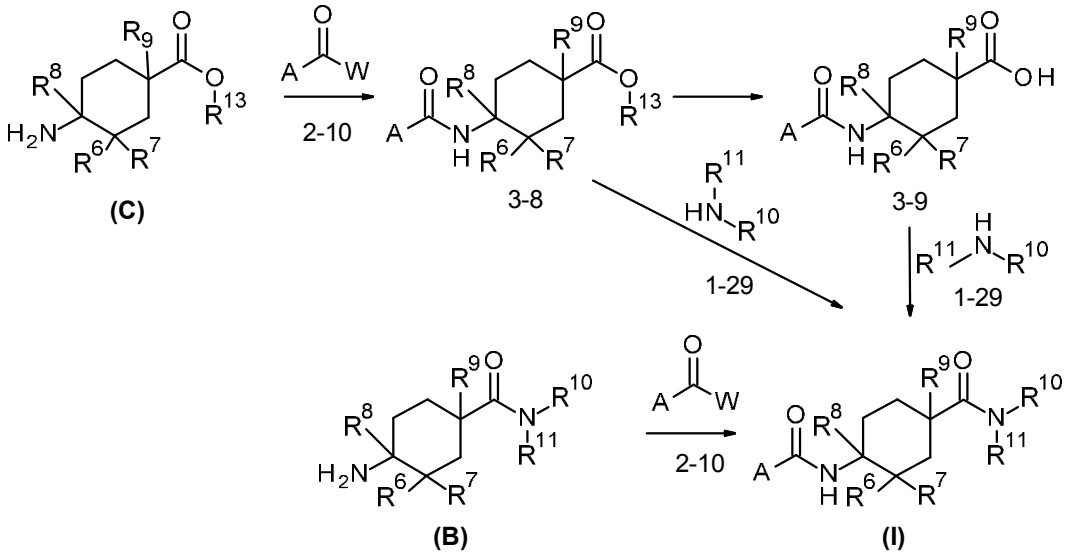
Los compuestos de tipo **3-5** pueden servir como materiales de partida para diversas transformaciones:

Los compuestos de fórmula general **3-7** se pueden obtener directamente haciendo reaccionar compuestos de fórmula general **3-5** con una amina completamente decorada de fórmula general **(C)** a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas (por ejemplo a reflujo).

Alternativamente, se puede obtener un compuesto intermedio de tipo **3-6** haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general **3-5** con aminas adecuadamente sustituidas de tipo **(D)** a temperatura elevadas (por ejemplo a reflujo) seguido por reacción estándar de formación de enlaces de amida con aminas del tipo **1-29** en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, T3P, HATU o PyBOP o mediante reacción de una amina del tipo **1-29** con el correspondiente cloruro ácido de compuestos intermedios de tipo **3-6**, para proporcionar compuestos de tipo **3-7**.

Se pueden transformar ésteres de fenilo de tipo **3-7** en amidas de fórmula general **(I)** (es decir en compuestos de fórmula (I) donde R^1 representa $–N(R^{14})R^{15}$), de acuerdo con la invención, por ejemplo mediante tratamiento con diferentes aminas de fórmula $HN(R^{14})R^{15}$, opcionalmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina, o en presencia de reactivos tal como DABAL, o alternativamente en un procedimiento de dos etapas que consiste en hidrólisis de éster, por ejemplo usando hidróxido sódico seguido por formación estándar de enlaces de amidas en presencia de aminas y agentes de acoplamiento tal como HATU o alternativamente en un procedimiento de tres etapas después de la hidrólisis del éster, generación de cloruro ácido correspondiente, por ejemplo usando cloruro de tionilo y reacción con aminas en condiciones básicas en presencia de, por ejemplo, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina.

Una ruta de síntesis alternativa de derivados heterocíclicos de la presente invención se muestra en el esquema 12.



Esquema 12: Síntesis de compuestos de dicarbonilo comenzando a partir de derivados de aminociclohexano de tipo **(C)**, donde A representa un grupo A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14 o A15, y A3, A4, A5 A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11} y R^{13} son según lo definido en la presente para el compuesto de fórmula general **(I)**, y en donde W representa un grupo hidroxilo o un cloruro.

Comenzando a partir de derivados de amino ciclohexano de tipo **(C)**, donde el ácido carboxílico está protegido, por ejemplo como un grupo éster, luego de condición de reacción de formación de enlaces de amidas estándar, por ejemplo, usando un ácido carboxílico de tipo **2-10** en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, PyBOP o el cloruro ácido correspondiente, se obtienen los compuestos de tipo **3-8**. Con la hidrólisis de la funcionalidad éster de los compuestos de tipo **3-8** empleando condiciones estándares de hidrólisis del éster, tal como, por ejemplo, una base acuosa inorgánica, tal como, por ejemplo, hidróxido de litio o sodio, se obtienen los ácidos carboxílicos de tipo **3-9**. La reacción de ácidos carboxílicos de tipo **3-9** con aminas de tipo **1-29** bajo condiciones estándares de reacción de formación de enlaces de amidas, por ejemplo usando un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, PyBOP se obtienen los compuestos de fórmula (I). Alternativamente, se pueden convertir los

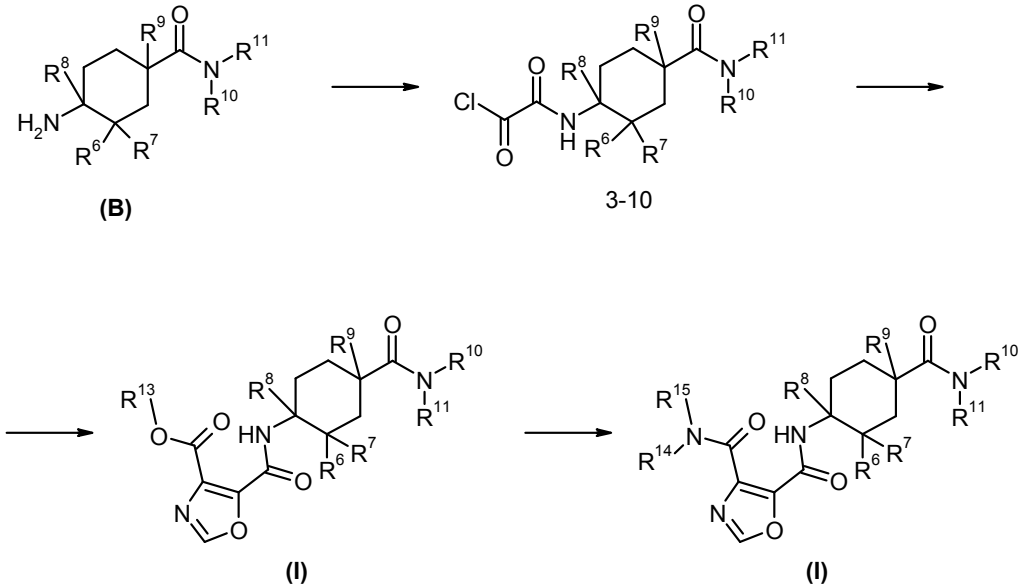
ácidos carboxílicos de tipo **3-9** en los correspondientes cloruros ácidos aplicando agentes de cloración, tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo o 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina, seguido por reacción con aminas de tipo **1-29** para proporcionar compuestos de fórmula (I).

Alternativamente los compuestos de tipo **3-8** se pueden convertir directamente en compuestos de fórmula (I) mediante reacción con una amina de tipo **1-29** en presencia de, por ejemplo, DABAL.

Alternativamente, se pueden obtener compuestos de fórmula (I) comenzando a partir de derivados de amino ciclohexano de tipo **(B)**, tras condiciones estándares de reacción formadora de enlaces de amidas, por ejemplo usando un ácido carboxílico de tipo **2-10** en presencia de un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, PyBOP o el cloruro ácido correspondiente de compuestos de tipo **2-10**.

1.3 Síntesis de derivados de oxazol

Aún otra ruta posible de síntesis para los compuestos de esta invención se muestra en los esquemas 13 y 14.

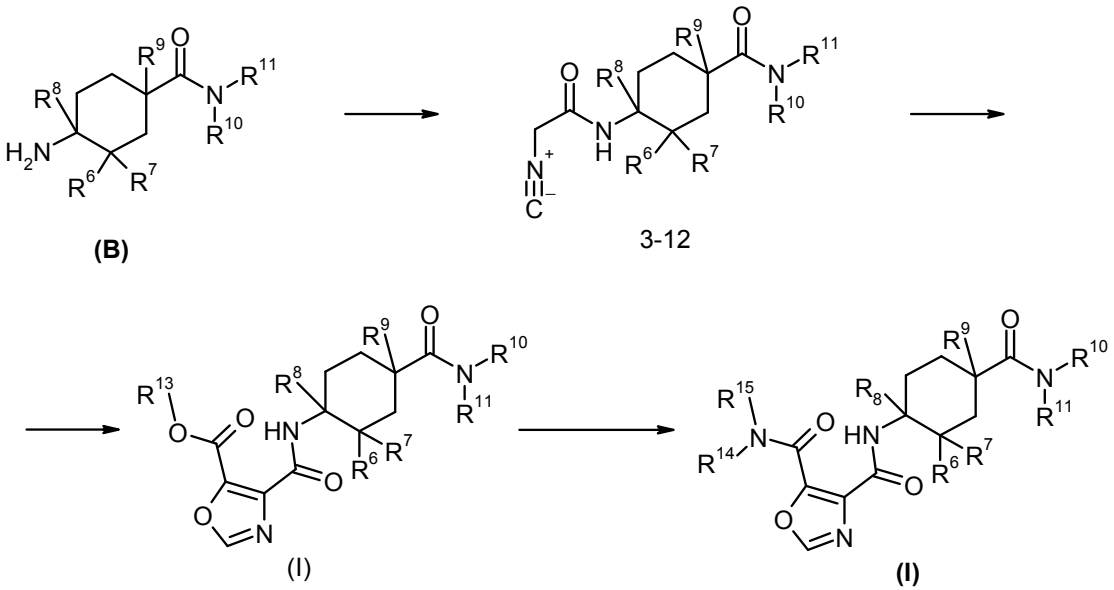


Esquema 13: Síntesis de derivados de oxazol de la presente invención, donde R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son según lo definido en la presente para el compuesto de fórmula general **(I)**.

Los compuestos de tipo **(B)** se pueden transformar en compuestos de tipo **3-10** mediante reacción con cloruro de oxalilo.

La reacción de los compuestos de tipo **3-10** con isocianoacetatos de alquilo en presencia de, por ejemplo, imidazol y trietilamina proporciona ésteres de fórmula general **(I)** (es decir compuestos de fórmula (I) donde R^1 representa OR^{13}) de acuerdo con lo reivindicado en esta invención.

Los ésteres de fórmula general **(I)** se pueden transformar en amidas de fórmula general **(I)** (es decir compuestos de fórmula (I) donde R^1 representa $-N(R^{14})R^{15}$), de acuerdo con la invención, por ejemplo mediante tratamiento con diferentes aminas de fórmula $HN(R^{14})R^{15}$, opcionalmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina, o alternativamente en un procedimiento de dos etapas que consiste en hidrólisis del éster, por ejemplo usando hidróxido sódico seguido por formación de enlaces de amidas estándar en presencia de aminas y agentes de acoplamiento tal como HATU o alternativamente en un procedimiento de tres etapas después de la hidrólisis del éster, generación de correspondiente cloruro ácido, por ejemplo usando cloruro de tionilo y reacción con aminas en condiciones básicas en presencia de, por ejemplo, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina.



(B) 3-12 (I) **(I)**

Esquema 14: Síntesis de derivados de oxazol de la presente invención, donde y

R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son según lo definido en la presente para el compuesto de fórmula general **(I)**.

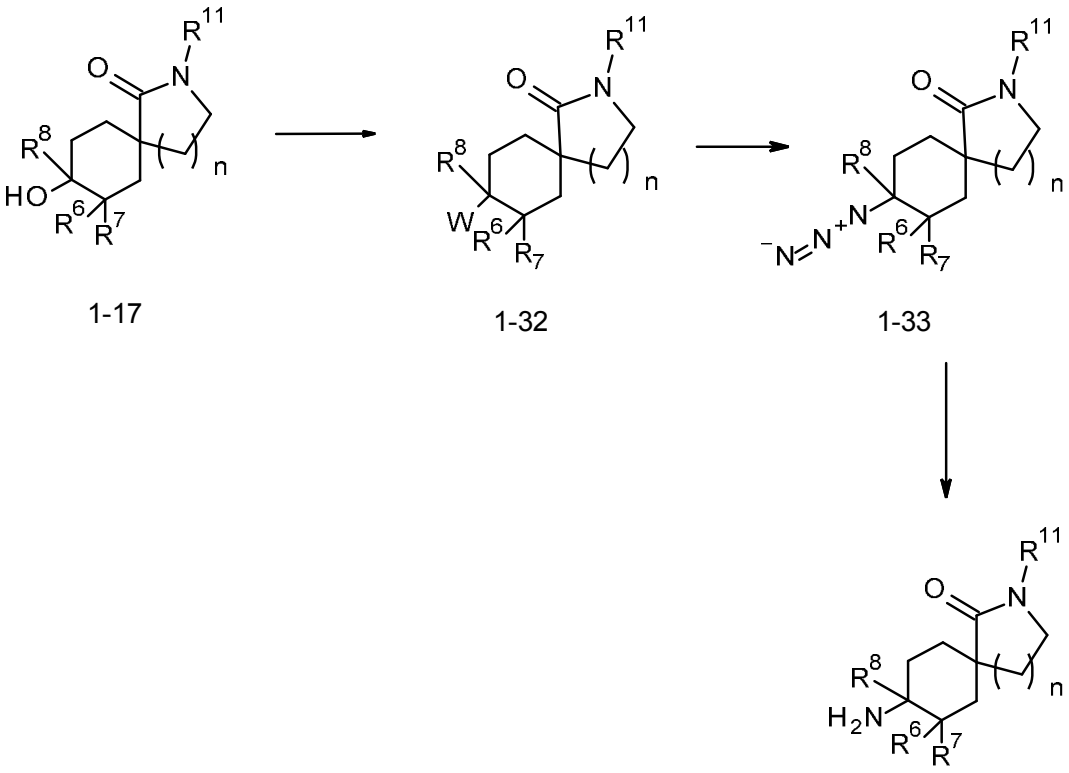
Los compuestos de tipo **(B)** pueden ser transformados en compuestos de tipo **3-12** mediante reacción con isocianoacetato de potasio en presencia de una base adecuada tal como por ejemplo N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y HATU.

La reacción de fórmula general **3-12** con cloro(oxo)acetato de metilo en presencia de, por ejemplo, imidazol y trietilamina proporciona ésteres de fórmula general **(I)** (es decir compuestos de fórmula (I) donde R^1 representa OR^{13}) de acuerdo con lo reivindicado en esta invención.

Los ésteres de fórmula general **(I)** pueden ser transformados en amidas de fórmula general **(I)** (es decir compuestos de fórmula (I) donde R^1 representa $-N(R^{14})R^{15}$), de acuerdo con la invención, por ejemplo mediante tratamiento con diferentes aminas de fórmula $HN(R^{14})R^{15}$, opcionalmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina, o alternativamente en un procedimiento de dos etapas que consiste en hidrólisis del éster, por ejemplo usando hidróxido sódico seguido por formación de enlaces de amidas estándar en presencia de aminas de fórmula $HN(R^{14})R^{15}$ y agentes de acoplamiento tal como HATU o alternativamente en un procedimiento de tres etapas después de la hidrólisis del éster, generación del cloruro ácido correspondiente, por ejemplo usando cloruro de tionilo y reacción con aminas de fórmula $HN(R^{14})R^{15}$ en condiciones básicas en presencia de, por ejemplo, *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina.

1.4 Síntesis alternativa de aminas

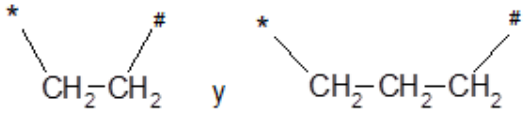
Una ruta de síntesis alternativa de derivados de la presente invención se muestra en el esquema 15.



1-17 1-32 1-33

1-19 **(C)**

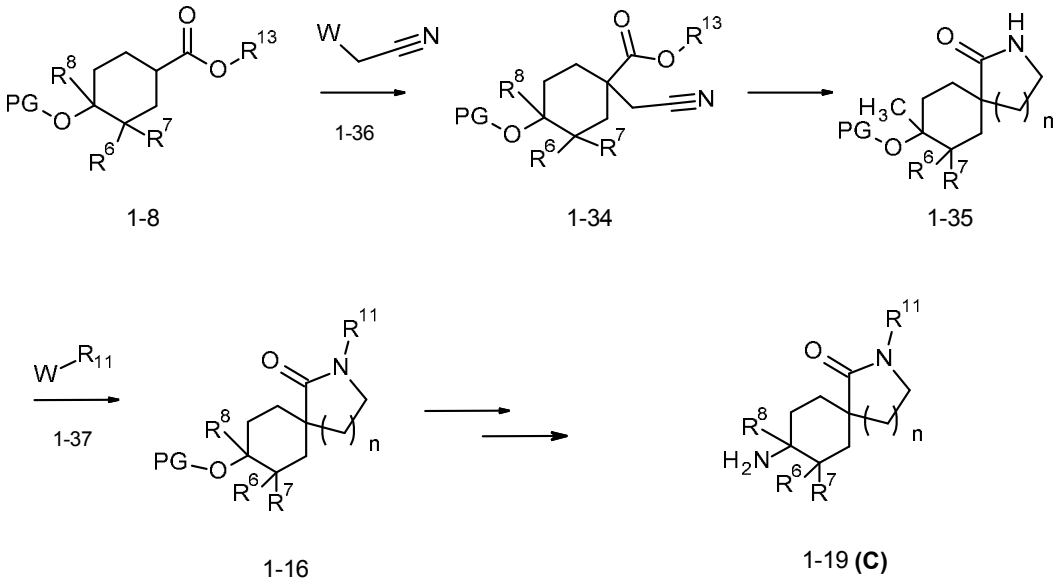
Esquema 15: La síntesis alternativa de derivados de 4-aminociclohexanocarboxilato, donde R^6, R^7 y R^{11} son según lo definido para el compuesto de fórmula general (I) y R^8 es hidrógeno, y R^9 y R^{10} (no mostrado) en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



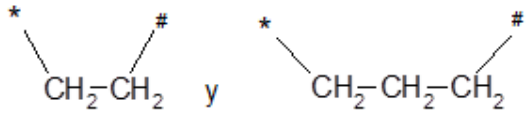
(es decir n es 1 o 2), y en donde W representa un grupo saliente tal como, por ejemplo un grupo O-tosilo o O-mesilo y n es 1 o 2.

La reacción de los derivados de alcohol de tipo **1-17** con por ejemplo W-Cl en presencia de una base adecuada por ejemplo piridina proporciona los compuestos de tipo **1-32**. El tratamiento de los compuestos de tipo **1-32** con azida de sodio en un solvente adecuado, tal como por ejemplo DMF proporciona los compuestos de

tipo **1-33**. La reducción de derivados de azida de tipo **1-33** con por ejemplo trifenilfosfano proporciona los compuestos de tipo **1-19**.



Esquema 16: La síntesis alternativa de derivados de 4-aminociclohexanocarboxilato, donde R^6, R^7, R^{11},y R^{13} son según lo definido para el compuesto de fórmula general (I) y R^8 es hidrógeno, y R^9 y R^{10} (no mostrado) en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



y

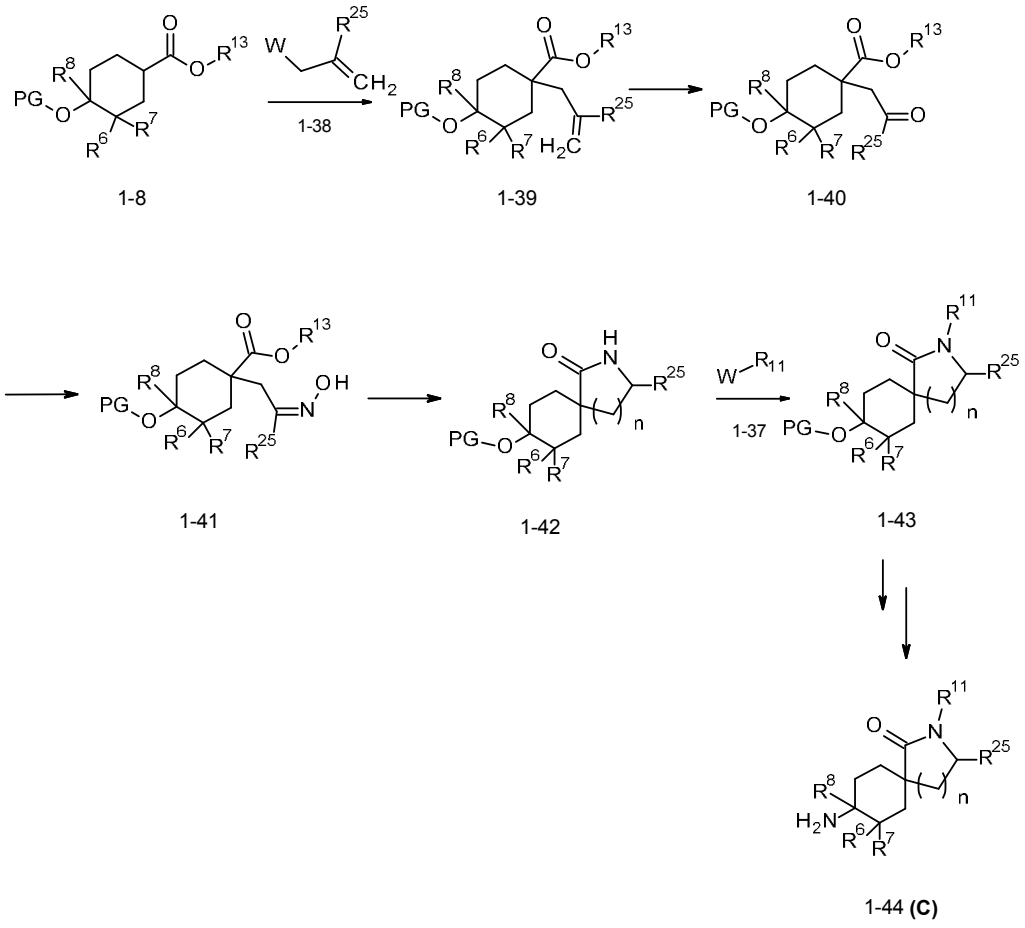
(es decir n es 1 o 2), y en donde PG representa un grupo protector, tal como un grupo terc-butil(dimetil)sililo, W representa un grupo saliente tal como, por ejemplo un bromuro, cloruro, yoduro.

Se pueden alquilar los derivados de ciclohexanocarboxilato de tipo **1-8**, en la posición apropiada mediante tratamiento con una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamida de litio, en un solvente apropiado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico, seguido por la adición de un electrófilo adecuado de tipo **1-36** para proporcionar compuestos de tipo **1-34**.

Se pueden reducir los compuestos de tipo **1-34** y se pueden ciclar en compuestos de tipo **1-35** usando por ejemplo, níquel raney en amoníaco y bajo una atmósfera de hidrógeno.

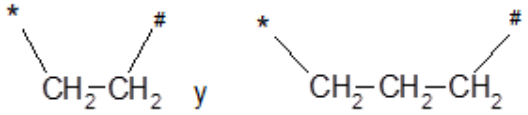
Se pueden obtener los compuestos de tipo **1-16** mediante reacción de compuestos de tipo **1-35** con compuestos de tipo **1-37** en presencia de un catalizador, tal como por ejemplo yoduro de cobre (I) y bases tales como N,N′-dimetiletilendiamina y carbonato potásico en un solvente adecuado tal como por ejemplo dioxano.

Se pueden obtener los compuestos de tipo **1-19** en tres etapas a partir de los compuestos de tipo **1-16** de manera análoga a la síntesis descrita en el esquema 4 o esquema 15.



Esquema 17: Síntesis de derivados de 4-aminociclohexanocarboxilato sustituido, donde R^6, R^7, R^{11},y R^{13} son según lo definido para el compuesto de fórmula

general (I) y R^8 es hidrógeno, y R^9 y R^{10} (no mostrado) en forma conjunta representan un grupo seleccionado entre:



(es decir n es 1 o 2), y en donde PG representa un grupo protector, tal como un grupo terc-butil(dimetil)sililo, W representa un grupo saliente tal como, por ejemplo un bromuro, cloruro, yoduro, y R^{25} representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilC_1-C_3-haloalquilo C_1-C_3 y hidroxialquilo C_1-C_3.

Se pueden alquilar los derivados de ciclohexanocarboxilato de tipo **1-8**, en la posición apropiada mediante tratamiento con una base adecuada tal como, por ejemplo, diisopropilamida de litio, en un solvente apropiado tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o éter dietílico, seguido por la adición de un electrófilo adecuado de tipo **1-38** para proporcionar compuestos de tipo **1-39**.

La ozonólisis de compuestos de tipo **1-39** proporciona los compuestos de tipo **1-40**. Se pueden hacer reaccionar los compuestos de tipo **1-40** con hidroxilamina en presencia de una base adecuada tal como trietilamina para proporcionar los compuestos de tipo **1-41**.

Los compuestos de tipo **1-41** pueden ser reducidos y ciclados a los compuestos de tipo **1-42** usando por ejemplo, Pd/C en metanol y bajo una atmósfera de hidrógeno seguido por tratamiento con una base adecuada tal como trietilamina en un solvente adecuado tal como tolueno a temperaturas elevadas.

Se pueden obtener los compuestos de tipo **1-43** mediante reacción de compuestos de tipo **1-42** con compuestos de tipo **1-37** en presencia de un catalizador, tal como por ejemplo yoduro de cobre (I) y bases tales como N,N′-dimetiletilendiamina y carbonato de potasio en un solvente adecuado tal como por ejemplo dioxano.

Se pueden obtener los compuestos de tipo **1-44 (C)** en tres o cuatro etapas a partir de los compuestos de tipo **1-43** de manera análoga a la síntesis descrita en el esquema 4 o esquema 15.

Datos de RMN:

Las formas de los picos de RMN están indicadas a medida que aparecen el los espectros, no se han considerado posibles efectos de orden superior.

Los datos de ^{1}H-RMN de los ejemplos seleccionados se encuentran enlistados en forma de listas de picos de ^{1}H-RMN. Para cada pico de señal, se proporciona el valor δ en ppm, seguido por la intensidad de señal, reportada entre paréntesis. Los pares de intensidades de señal- valor δ de picos diferentes están separados por comas. Por lo tanto, se describe una lista de picos mediante la forma general: δ_1 (intensidad$_1$), δ_2 (intensidad$_2$), δ_i (intensidad$_i$), δ_n (intensidad$_n$).

La intensidad de una señal pronunciada se ajusta bien a la altura (en cm) de la señal en un espectro de RMN impreso. Cuando se compara con otras señales, esta información puede ser vinculada con las relaciones reales de las intensidades de señal. En el caso de las señales amplias, se muestra más de un pico, o el centro de la señal junto con su intensidad relativa, en comparación con la señal más intensa exhibida en el espectro. Una lista de picos de ^{1}H-RMN es similar a una lectura clásica de ^{1}H-RMN, y por ende contiene generalmente todos los picos enlistados en una interpretación clásica de RMN. Adicionalmente, de manera similar a las impresiones clásicas de ^{1}H-RMN, las listas de picos pueden mostrar señales de solventes, señales derivadas de estereoisómeros de compuestos objetivo (también objeto de la invención), y/o picos de impurezas. Los picos de estereoisómeros, y/o picos de impurezas se muestran, generalmente, con una intensidad más baja en comparación con los picos de los compuestos objetivo (por ejemplo, con una pureza de >90%). Dichos estereoisómeros y/o impurezas pueden ser típicos del proceso de manufactura en particular, y por ende, sus picos pueden ayudar a identificar la reproducción de nuestro proceso de manufactura sobre la base de "huellas de subproductos". Un experto que calcula los picos de los compuestos objetivo mediante métodos conocidos (MestReC, simulación ACD, o mediante el uso de valores esperados empíricamente evaluados), puede aislar los picos de compuestos objetivo según lo requerido, opcionalmente utilizando filtros adicionales de intensidad. Ese tipo de operación sería similar a la

detección de picos en la interpretación clásica de ^{1}H-RMN. Se puede encontrar una descripción detallada del reporte de datos de RMN en forma de listas de picos en la publicación "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" [Cita de Datos de Listas de Picos de RMN dentro de las Solicitudes de Patentes"] (compárese Research Disclosure Database Number 605005 [Número de Base de Datos de Descripción de Investigaciones], 2014, 01 de agosto, 2014, o http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures). En la rutina de detección de picos, según lo descrito en el Número de Base de Datos de las Descripciones de Investigaciones 605005, puede ajustarse el parámetro "Altura Mínima" ["MinimumHeight"] entre 1% y 4%. Dependiendo de la estructura química y/o dependiendo de la concentración del compuesto medido, puede ser razonable ajustar el parámetro "Altura Mínima" <1%.

Métodos de HPLC Analítica:

Método 1:

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 50x2.1mm; eluyente A: agua + 0,1 % vol de ácido fórmico (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm.

Método 2:

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm, 50x2,1mm; eluyente A: agua + 0,2 % vol amoníaco acuoso (32%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm.

Método 3:

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 50x2,1mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1% vol. (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm.

Método 4:

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1% vol (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm.

Método 5:

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: BEH C 18 (Waters) 1.7 µm, 50x2.1mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05% vol (99%), eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: 0-0.2 min 98% A, 0.2-1.7 min 98-10% A, 1.7-1.9 min 10% A, 1.9-2.0 min 10-98% A, 2.0-2.5 min 98% A; flujo 1,3 ml/min; temperatura: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm

Método 6:

Instrumento: Agilent 1290 UHPLCMS Tof; Columna: BEH C 18 (Waters) 1.7 µm, 50x2.1mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05% vol (99%), eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: 0-1.7 min 98-10% A, 1.7-2.0 min 10% A, 2.0-2.5 min 10-98% A, flujo 1.2 ml/min; temperatura: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm

Método 7:

Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Kinetex C 18 (Phenomenex) 2.6 µm, 50x2.1mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,05% vol (99%), eluyente B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,05%; gradiente: 0-0.2 min 98% A, 0.2-1.7 min 98-10% A, 1.7-1.9 min 10% A, 1.9-2.0 min 10-98% A, 2.0-2.5 min 98% A; flujo 1,3 ml/min; temperatura: 60 °C; DAD scan: 210-400 nm

Métodos de HPLC preparativa:

Método 8:

Instrumento: Waters Autopurification MS SingleQuad; Columna: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1% vol (99%), eluyente

B: acetonitrilo; gradiente eluyente A/ eluyente B, flujo 70 ml/min; temperatura: 25 °C; DAD scan: 210-400 nm.

Método 9:

Instrumento: Waters Autopurification MS SingleQuad; Columna: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; eluyente A: agua + amoníaco acuoso al 0,2 % vol (32%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: eluyente A / eluyente B; flujo 70 ml/min; temperatura: 25 °C; DAD scan: 210-400 nm.

Métodos de GC-MS Analítica:

Método 10

Instrumentos: Agilent 7890A y aguas GCT Premier; Columna: 29 m HP-5MS, 0.25 mm / 0.25µm; Gas: Helio 1 ml/min, Horno: Inicio 50°C 1 min, lineal hasta 260°C a 10°C/min.

Métodos de Rotación Óptica Específica:

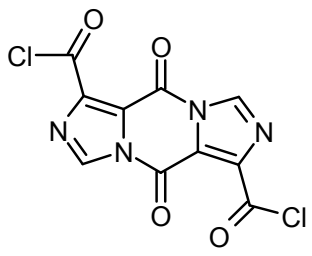
Método 11

Instrumento: JASCO P2000 Polarímetro; longitud de onda 589 nm; temperatura: 20 °C; tiempo de integración 10 s; longitud de trayectoria 100 mm.

3. Compuestos intermedios

Compuesto intermedio I1

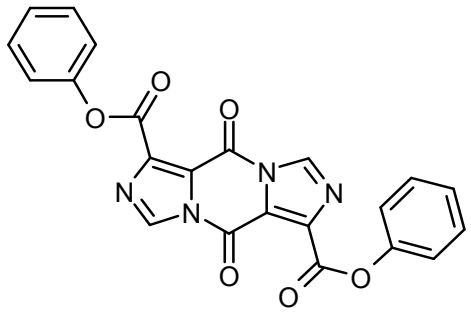
Dicloruro de 5,10-dioxo-5*H*,10*H*-diimidazo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pirazin-1,6-dicarbonilo



En un frasco seco, hasta 25 g (157 mmol) se agregaron ácido 1*H*-imidazol-4,5-dicarboxílico en 334 ml de tolueno, 12,1 ml DMF y 94 ml (1.29 mol) de cloruro de tionilo. Se agitó la mezcla durante 24 h a 80°C. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se agregaron 100 ml de tolueno y se concentró la mezcla bajo presión reducida para dar 35,5 g del compuesto del título como material en bruto el cual se utilizó el mismo día sin más purificación para las etapas subsiguientes.

Compuesto intermedio I2

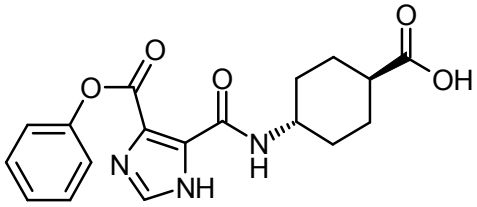
5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarboxilato de difenilo



Se suspendieron 20,0 g (producto en bruto) de dicloruro de 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarbonilo y 12,6 g (0,13 mol) de fenol en 380 ml de diclorometano. Se enfrió la mezcla resultante hasta 0°C y se agregaron gota a gota 10,8 ml (0,13 mol) de piridina. Se agitó la reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se separó por filtración el precipitado y se lavó con diclorometano. Se secó el material sólido obtenido bajo vacío a 50 °C para dar 21,6 g del compuesto del título como un producto en bruto el cual se utilizó sin más purificación en las etapas posteriores.

Compuesto intermedio I3

Ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico

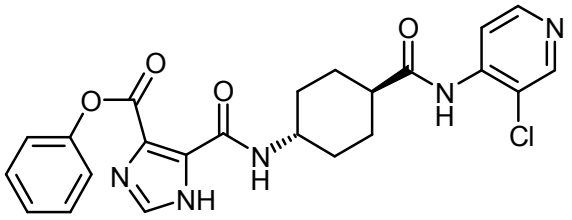


A una suspensión de 7,58 g (97%, 51,4 mmol) de ácido trans-4-aminociclohexanocarboxílico y 11 g (25,7 mmol) de 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarboxilato de difenilo en 800 ml de tetrahidrofurano se le agregaron 7,16 ml (51,4 mmol) de trietilamina. Después de agitación durante 7 h a 90°C se agregaron 2,00 g (97% 13,9 mmol) de ácido trans-4-aminociclohexanocarboxílico y se agitó la mezcla durante 24 h a 90 °C. Se filtró el precipitado y se concentró el líquido filtrado in vacuo hasta 200 ml. Se vertió la fase orgánica remanente en 1 l de agua dest. y se acidificó la mezcla hasta un pH de 3. Se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua hasta que se alcanzó un pH neutro. Se secó el material sólido obtenido bajo vacío a 60 °C para dar 14,7 g del compuesto del título como un producto en bruto el cual se utilizó sin más purificación en las etapas posteriores.

LCMS (Método 1): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos) m/z = 407,3 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio I4

5-({trans-4-[(3-cloropiridin-4-il)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo

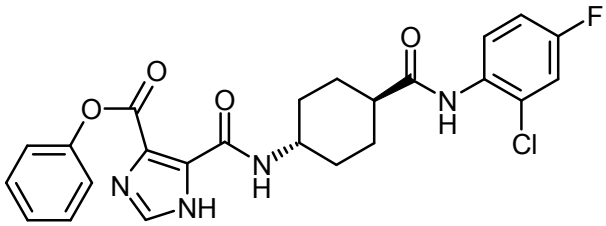


A una suspensión de 250 mg (0,70 mmol) de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico en 20 ml de

diclorometano se le agregaron 195 µl (1,40 mmol) de 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron 170 µl (2,10 mmol) de piridina y 92,7 mg (0,70 mmol) de 3-cloropiridin-4-amina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto. Se preparó otro lote de manera concordante (1,4 mmol del material de partida) y se purificaron los productos en bruto combinados por cromatografía en columna flash (gradiente de diclorometano/metanol) para dar 390 mg del compuesto del título como un material sólido.

Compuesto intermedio I5

5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo

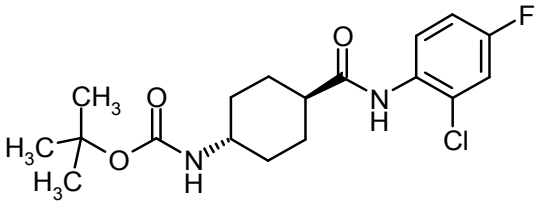


A una suspensión de 3,00 g (8,40 mmol) de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico en 140 ml de diclorometano se le agregaron 2,31 ml (16,8 mmol) de 1-cloro-*N*,*N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron 2,04 ml (25,2 mmol) de piridina y 1,11 ml (9,23 mmol) de 2-cloro-4-fluoroanilina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se trituró el residuo con metanol para obtener 2,34 g del compuesto del título como un material sólido.

LCMS (Método 2): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos) m/z = 485,0 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio I6

{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de *terc*-butilo

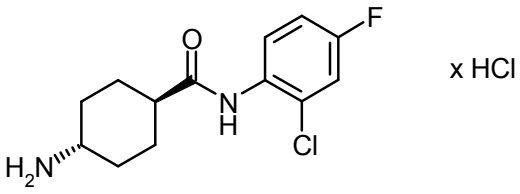


Se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (8,7 ml, 66 mmol) a una suspensión de ácido trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (10,0 g, 41,1 mmol) en diclorometano (500 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Se agregaron piridina (13 ml, 160 mmol) y 2-cloro-4-fluoroanilina (7,4 ml, 62 mmol) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y se extrajo la mezcla con diclorometano seguido por extracción con una mezcla de diclorometano/2-propanol. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron. Se agitó el residuo con éter dietílico y se recolectó el precipitado mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (11,2 g).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,45 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 6,76 (d, 1H), 3,26-3,04 (m, 1H), 2,43-2,18 (m, 1H), 1,91-1,70 (m, 4H), 1,52-1,29 (m, 11H), 1,25-1,07 (m, 2H)

Compuesto intermedio I7

Sal del ácido clorhídrico de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida



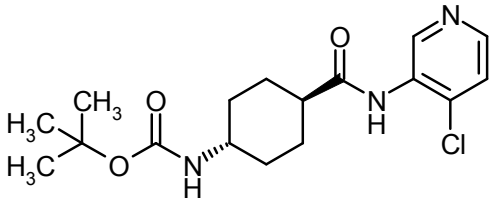
Se agregó ácido clorhídrico (113 ml, solución 4 M en dioxano, 450 mmol) a una suspensión de {trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (11,2 g, 30,2 mmol) en diclorometano (600 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con diclorometano y se secó para dar el compuesto del título (9,27 g).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,89 min; MS (ESIPos): m/z = 271,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,54 (s, 1H), 7,94 (br. s,, 3H), 7,59 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,21 (td, 1H), 3,06-2,91 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,07-1,79 (m, 4H), 1,57-1,28 (m, 4H)

Compuesto intermedio I8

{trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo



Se agrega 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (4,0 ml, 33 mmol) a una suspensión de ácido trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (5,05 g, 20,7 mmol) en diclorometano (350 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min. Se agregaron piridina (10 ml, 120 mmol) y 4-cloropiridin-3-amina (3,7 ml, 31 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavaron

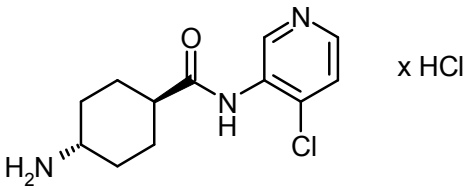
las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron. Se agitó el residuo con metanol, se recolectó el precipitado mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (6,88 g, 94 % de rendimiento)

LC-MS (Método 1): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 354 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,69 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 3,28-3,10 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 1,93-1,71 (m, 4H), 1,56-1,33 (m, 11H), 1,28-1,11 (m, 2H)

Compuesto intermedio I9

sal del ácido clorhídrico de trans-4-amino-N-(4-cloropiridin-3-il)ciclohexanocarboxamida



x HCl

Se agregó ácido clorhídrico (73 ml, 4 M en dioxano, 290 mmol) a una suspensión de {trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (6,88 g, 19,4 mmol) en diclorometano (210 ml) y se agitó la mezcla durante 3 días. Se recogió el precipitado por filtración y se secó para dar el compuesto del título (1,20 g, 21 % de rendimiento).

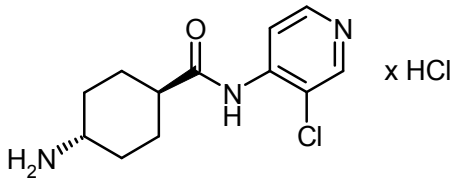
LC-MS (Método 2): R_t = 0,65 min; MS (ESIneg): m/z = 252 $[M-H]^-$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: 1,327 (0,79), 1,334 (0,85), 1,335 (0,88), 1,358 (2,37), 1,363 (2,65), 1,369 (2,23), 1,391 (3,48), 1,392 (3,48), 1,398 (3,25), 1,420 (2,37), 1,434 (2,58), 1,436 (2,42), 1,461 (3,66), 1,465 (3,74), 1,469 (3,30), 1,491 (2,88), 1,498 (3,27), 1,500 (3,25), 1,524 (1,09), 1,527 (1,04), 1,533 (0,99), 1,883 (0,76), 1,900 (3,30), 1,906 (3,90), 1,909 (3,97), 1,932 (2,88), 1,939

(3,20), 1,944 (3,06), 1,978 (3,44), 1,981 (3,62), 1,988 (3,43), 2,010 (3,55), 2,015 (3,27), 2,020 (2,98), 2,300 (0,76), 2,304 (1,08), 2,309 (0,78), 2,451 (1,47), 2,519 (1,64), 2,527 (0,88), 2,642 (0,81), 2,646 (1,09), 2,651 (0,78), 2,950 (0,69), 2,964 (1,04), 2,977 (1,40), 2,991 (1,41), 3,005 (1,02), 3,019 (0,64), 3,540 (0,85), 7,710 (9,68), 7,724 (10,21), 7,743 (0,69), 8,041 (5,81), 8,054 (5,81), 8,377 (12,03), 8,391 (11,60), 8,403 (0,95), 8,811 (16,00), 8,830 (1,06), 9,912 (8,14).

Compuesto intermedio I10

sal del ácido clorhídrico de trans-4-amino-N-(3-cloropiridin-4-il)ciclohexanocarboxamida

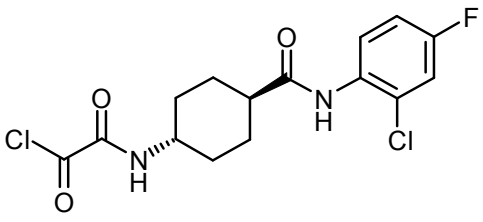


Se preparó en 2 etapas de manera análoga a la síntesis de sal del ácido clorhídrico de trans-4-amino-N-(4-cloropiridin-3-il)ciclohexanocarboxamida usando 3-cloropiridin-4-amina (3,96 g, 30,8 mmol) como material de partida.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,74 min; MS (ESIPos): m/z = 254,1 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I11

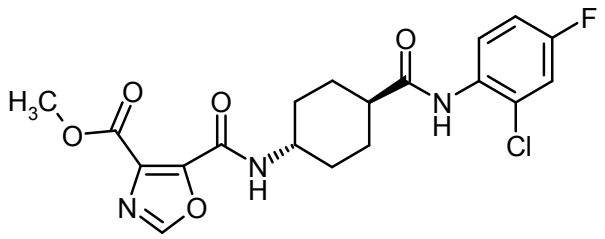
cloruro de ({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}amino)(oxo)acetilo



A una suspensión de 2,05 g (7,57 mmol) de trans-4-amino-*N*-(2-cloro-4-fluorofenil) ciclohexanocarboxamida **e**n 200 ml de diclorometano se le agregaron 60 ml (121 mmol) de dicloruro de etandioilo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego, se concentró la mezcla de reacción in vacuo para dar 2,72 mg del compuesto del título como un material sólido el cual se utilizó sin más purificación.

Compuesto intermedio I12

5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo

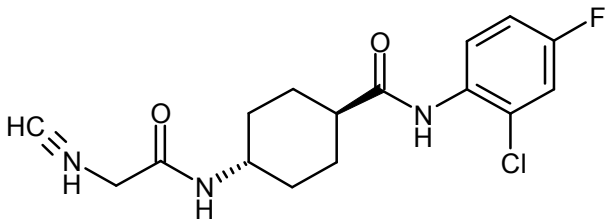


A una suspensión de 2,72 g (7,53 mmol) de cloruro de ({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}amino)(oxo)acetilo en 60 ml de dioxano, se le agregaron posteriormente 615 mg (9,04 mmol) de imidazol, 3,41 ml (24,5 mmol) de trietilamina y 721 µl (7,53 mmol) de isocianoacetato de metilo y se agitó la mezcla durante 48 horas a 90°C. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (tres veces) para dar 186 mg del compuesto del título como un material sólido.

LCMS (Método 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos) m/z = 424,0 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio I13

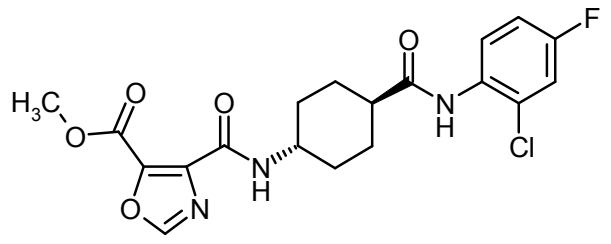
trans-*N*-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-[(isocianoacetil)amino] ciclohexano-carboxamida



A una suspensión de 1,50 g (4,88 mmol) de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida y 685 mg (5,56 mmol) de isocianoacetato potásico en 45 ml de DMF abs se le agregaron 2,6 ml (14,6 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y 2,2 g (5,76 mmol) de HATU y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla tres veces con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de carbonato de sodio hasta alcanzar un pH neutro. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, y se eliminó el solvente bajo presión reducida para dar 1,54 g del material en bruto el cual se utilizó en etapas subsiguientes sin más purificación.

Compuesto intermedio I14

4-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo



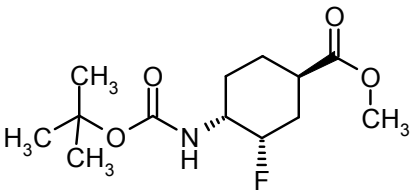
A una suspensión de 1,65 g (4,89 mmol) de trans-*N*-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-[(isocianoacetil)amino] ciclohexano-carboxamida en 40 ml de dioxano abs., se le

agregaron posteriormente 399 mg (5,86 mmol) de imidazol, 2,21 ml (15,9 mmol) de trietilamina y 468 µl (4,89 mmol) de cloro(oxo)acetato de metilo y se agitó la mezcla durante 8 horas a 90°C. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash para dar 210 mg del compuesto del título como un material sólido.

LCMS (Método 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos) m/z = 424,0 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio I15

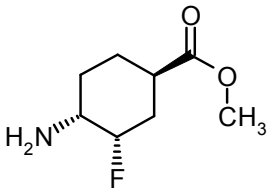
(1α,3β,4β)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorociclohexanocarboxilato de metilo



A una suspensión de 400 mg (1,46 mmol) de (1α,3α,4β)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo (para la preparación véase: I.Z. Siemion et al. *Tetrahedron: Asymmetry* ***2001***, *12*, 455) en 10 ml tetrahidrofurano abs. se le agregaron gota a gota 350 µl (2,34 mmol) de DBU a 0°C. Se agregaron 410 µl (2,19 mmol) de fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonilo y se agitó la mezcla a 0°C durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción en solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico hasta que se alcanzó un pH neutro. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, y se eliminó el solvente bajo presión reducida para dar 450 mg del material en bruto el cual se utilizó en etapas subsiguientes sin más purificación.

Compuesto intermedio I16

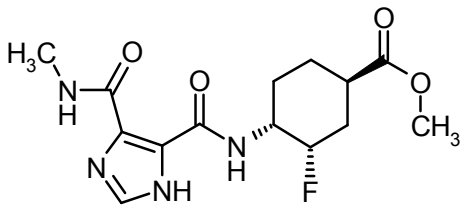
(1α,3β,4β)-4-amino-3-fluorociclohexanocarboxilato de metilo



A una suspensión de 450 mg (1,63 mmol) de (1α,3β,4β)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-fluorociclohexanocarboxilato de metilo en 5 ml de diclorometano se le agregaron 4,5 ml (58,8 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se trató el residuo con solución saturada de bicarbonato sódico. Se extrajo la mezcla con una mezcla de diclorometano/metanol (8:2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico hasta alcanzar un pH neutro. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, y se eliminó el solvente bajo presión reducida para dar 301 mg del material en bruto el cual se utilizó en etapas subsiguientes sin más purificación.

Compuesto intermedio I17

(1α,3β,4β)-3-fluoro-4-({[4-(metilcarbamoil)-1*H*-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxilato de metilo



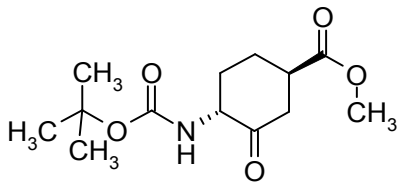
A una suspensión de 301 mg (1,72 mmol) de (1α,3β,4β)-4-amino-3-fluorociclohexanocarboxilato de metil y 479 µl (3,44 mmol) de trietilamina en 18 ml diclorometano se le agregaron 371 mg (0,86 mmol) de *N*,*N*'-dimetil-5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarboxamida y se agitó la mezcla

durante 24 horas a temperatura ambiente . Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash para dar 240 mg del compuesto del título como un material sólido el cual se utilizó en las etapas posteriores sin más purificación.

LCMS (Método 1): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos) m/z = 327,1 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio I18

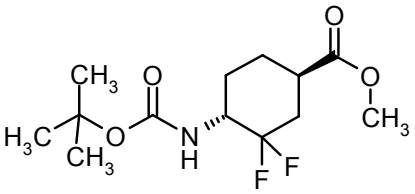
(trans)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-oxociclohexanocarboxilato de metilo



A una suspensión de 400 mg (1,46 mmol) de (1α,3 α,4β)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxiciclohexanocarboxilato (para la preparación véase: I.Z. Siemion et al. *Tetrahedron: Asymmetry* ***2001,*** *12*, 455) en 20 ml de DMF abs. se le agregaron 3,30 g (8,78 mmol) de dicromato de piridinio en porciones y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la fase acuosa con éter dietílico. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico. Se eliminó el solvente bajo presión reducida para dar 450 mg del material en bruto el cual se utilizó en etapas subsiguientes sin más purificación.

Compuesto intermedio I19

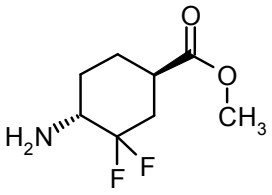
(trans)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-difluorociclohexanocarboxilato de metilo



A una suspensión de 450 mg (1,66 mmol) de (trans)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-oxociclohexanocarboxilato de metilo en 14 ml de diclorometano se le agregó una solución de 263 µl (1,99 mmol) de DAST en 1 ml de diclorometano y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se vertió la mezcla de reacción en solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico hasta alcanzar un pH neutro. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, y se eliminó el solvente bajo presión reducida para dar 510 mg del material en bruto el cual se utilizó en etapas subsiguientes sin más purificación.

Compuesto intermedio I20

(trans)-4-amino-3,3-difluorociclohexanocarboxilato de metilo

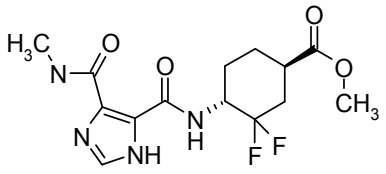


A una suspensión de 510 mg (1,74 mmol) de (trans)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-difluorociclohexanocarboxilato de metilo en 5 ml de diclorometano se le agregaron 4,8 ml (62,6 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se trató el residuo con solución saturada de bicarbonato sódico. Se extrajo la fase acuosa con una mezcla de diclorometano/metanol (8:2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico hasta alcanzar un pH neutro. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico,

y se eliminó el solvente bajo presión reducida para dar 300 mg del material en bruto el cual se utilizó en etapas subsiguientes sin más purificación.

Compuesto intermedio I21

(trans)-3,3-difluoro-4-({[4-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxilato de metilo

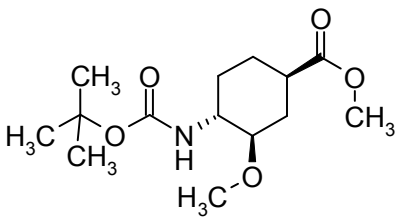


A una suspensión de 300 mg (1,55 mmol) de (trans)-4-amino-3,3-difluorociclohexanocarboxilato de metilo y 433 µl (3,11 mmol) de trietilamina en 17 ml de diclorometano se le agregaron 335 mg (0,78 mmol) de *N*,*N*'-dimetil-5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarboxamida y se agitó la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash para dar 200 mg del compuesto del título como un material sólido el cual se utilizó en las etapas posteriores sin más purificación.

LCMS (Método 1): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos) m/z = 345,1 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio I22

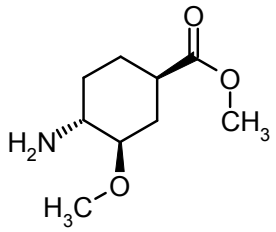
(1α,3α,4β)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metoxiciclohexanocarboxilato de metilo



A una suspensión de 400 mg (1,46 mmol) de (1α,3 α,4β)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-hidroxiciclohexanocarboxilato (para la preparación véase: I.Z. Siemion et al. *Tetrahedron: Asymmetry* ***2001,*** *12*, 455) en 6 ml de diclorometano se le agregaron 1,01 g (4,39 mmol) de óxido de plata (I), 273 µl (4,39 mmol) de yodometano y 400 mg de tamiz molecular. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Los sólidos se separaron por filtración y se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida para dar 420 mg del material en bruto el cual se utilizó en etapas subsiguientes sin más purificación.

Compuesto intermedio I23

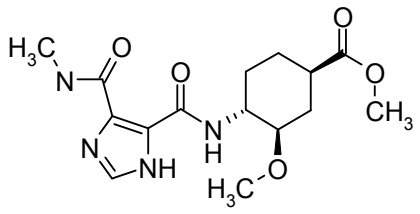
(1α,3α,4β)-4-amino-3-metoxiciclohexanocarboxilato de metilo



A una suspensión de 420 mg (1,46 mmol) de (1α,3α,4β)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-metoxiciclohexanocarboxilato de metilo en 5 ml de diclorometano se le agregaron 4,0 ml (52,6 mmol) de ácido trifluoroaético y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se trató el residuo con solución saturada de bicarbonato sódico. Se extrajo la fase acuosa con una mezcla de diclorometano/metanol (8:2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico hasta alcanzar un pH neutro. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, y se eliminó el solvente bajo presión reducida para dar 264 mg del material en bruto el cual se utilizó en etapas subsiguientes sin más purificación.

Compuesto intermedio I24

(1α,3α,4β)-3-metoxi-4-({[4-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxilato de metilo

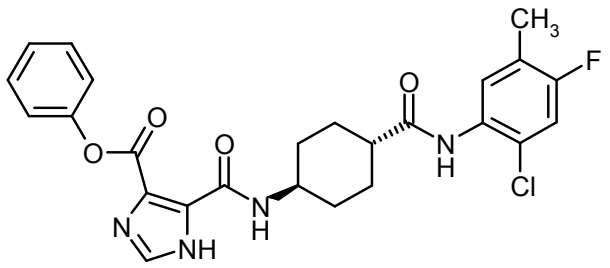


A una suspensión de 264 mg (1,41 mmol) de (1α,3α,4β)-4-amino-3-metoxiciclohexanocarboxilato de metilo y 393 µl (2,82 mmol) de trietilamina en 15 ml de diclorometano se le agregaron 304 mg (0,70 mmol) de *N*,*N*'-dimetil-5,10-dioxo-5*H*,10*H*-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarboxamida y se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash para dar 210 mg del compuesto del título como un material sólido el cual se utilizó en las etapas posteriores sin más purificación.

LCMS (Método 1): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos) m/z = 339,1 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio I25

5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo



Se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (748 mg, 5,60 mmol) a una solución de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (1,00 g, 2,80 mmol) en diclorometano (63 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron

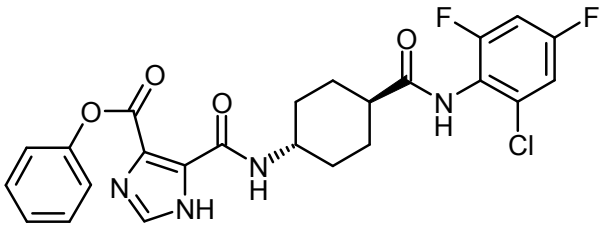
piridina (0,68 ml, 8,4 mmol) y 2-cloro-4-fluoro-5-metilanilina (491 mg, 3,08 mmol, CAS No. 124185-35-9) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua, se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y agua. Se secó la fase orgánica mediante filtración a través de un filtro siliconado y se concentró el líquido filtrado. Se agitó el producto en bruto con metanol. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con metanol y se secó para proporcionar el compuesto del título (445 mg, 32% de rendimiento).

LC-MS (Método 6): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos) m/z = 499,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,57 (br. s,, 1H), 9,46-9,30 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,43-7,24 (m, 4H), 3,80-3,65 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,20 (d, 3H), 2,06-1,82 (m, 4H), 1,63-1,19 (m, 4H).

Compuesto intermedio I26

5-({trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de fenilo



Se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (782 mg, 5,86 mmol) a una solución de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (1,29 g, 3,36 mmol) en diclorometano (75 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (0,82 ml, 10 mmol) y 2-cloro-4,6-difluoroanilina (550 mg, 3,36 mmol, CAS No. 36556-56-6) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua, se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con solución saturada de bicarbonato sódico y agua. Se secó la fase orgánica mediante filtración a través de un filtro siliconado

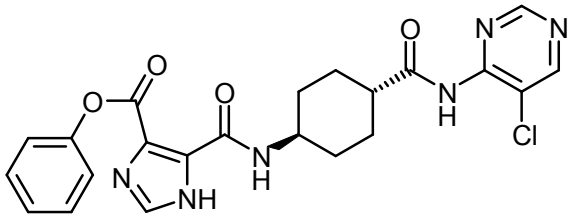
y se concentró el líquido filtrado. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (50 g de Snap-Catridge, gradiente hexano/acetato de etilo 50% -> 100% acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (1,05 g, 61% de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos) m/z = 503,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,54 (br. s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,43-9,10 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53-7,22 (m, 7H), 3,80-3,65 (m, 1H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,04-1,83 (m, 4H), 1,59-1,44 (m, 2H), 1,35-1,21 (m, 2H).

Compuesto intermedio I27

5-({trans-4-[(5-cloropirimidin-4-il)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo



Se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (500 µl, 3,8 mmol) a una solución de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (672 mg, 1,88 mmol) en diclorometano (45 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se agregaron piridina (460 µl, 5,6 mmol) y 5-cloropirimidin-4-amina (244 mg, 1,88 mmol, CAS No. 101257-82-3) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua, se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con solución saturada de bicarbonato sódico y agua. Se secó la fase orgánica mediante filtración a través de un filtro siliconado y se concentró el líquido filtrado. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (25 g Snap-Catridge, gradiente acetato de etilo / etanol 0% ->

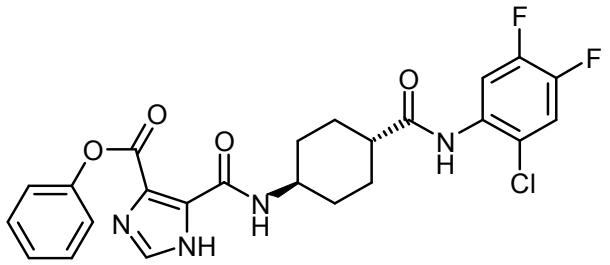
5% etanol) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 16 % de rendimiento).

LC-MS (Método 2) : R_t = 0,68 min; MS (ESIPos): m/z = 469,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,57 (br. s,, 1H), 10,48 (br. s,, 1H), 9,35 (br. s,, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 3H), 3,73 (d, 1H), 2,07-1,84 (m, 4H), 1,59-1,44 (m, 2H), 1,34-1,15 (m, 2H).

Compuesto intermedio I28

5-({trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo

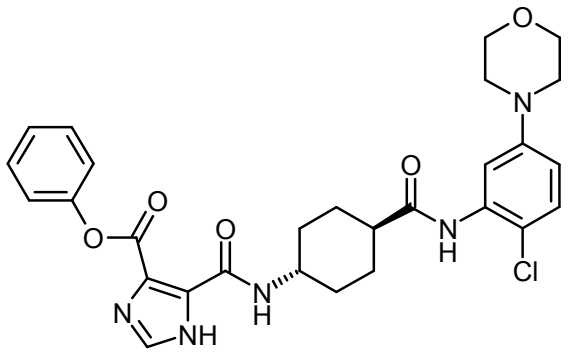


Se preparó de manera análoga a la síntesis de 5-({trans-4-[(5-cloropirimidin-4-il)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo usando 2-cloro-4,5-difluoroanilina (1,00 g, 6,11 mmol, CAS No 2613-32-3) como material de partida. Se agitó el producto en bruto con metanol y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar el compuesto del título (1,14 g, 37 % de rendimiento).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,55 (br. s,, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,45-9,10 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,36-7,23 (m, 3H), 3,80-3,65 (m, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,59-1,43 (m, 2H), 1,33-1,20 (m, 2H).

Compuesto intermedio I29

5-[(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)carbamoil]-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo



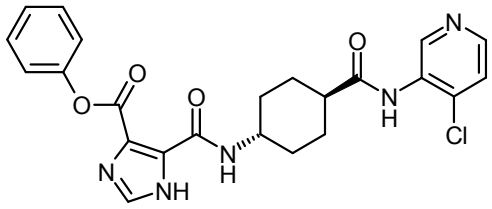
Se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (748 mg, 5,60 mmol) a una solución de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico 1,00 g, 2,80 mmol) en diclorometano (63 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (680 µl, 8,4 mmol) y 2-cloro-5-(morfolin-4-il)anilina (655 mg, 3,08 mmol, CAS No. 915921-20-9) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción, se agregó agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se recolectó el material insoluble por filtración y se lavó con metanol y se secó para dar el compuesto del título (1,22g, 76% de rendimiento). Se lavó la fase de acetato de etilo con salmuera, se filtró a través de un separador de fases y se concentró. Se agitó el residuo con metanol y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar una segunda fracción del compuesto del título (0,35 g, 21% de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 552,4 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,58 (br. s, 1H), 9,36 (d, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,94 (br. s, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,36-7,05 (m, 5H), 6,77 (dd, 1H), 3,81-3,64 (m, 5H), 3,10-2,98 (m, 4H), 2,15-1,74 (m, 4H), 1,62-1,09 (m, 4H).

Compuesto intermedio I30

5-({trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo



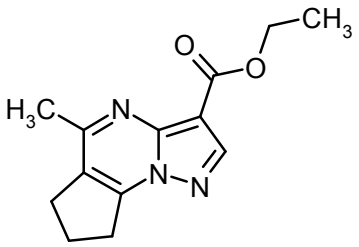
Se preparó de manera análoga a la síntesis de 5-[(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)carbamoil]-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo usando 4-cloropiridin-3-amina (396 mg, 3,08 mmol, Cas No. 20511-15-3) como material de partida. Para la elaboración, se agregó agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se filtraron a través de un separador de fases. Luego de la concentración bajo presión reducida, se formó un precipitado, el cual se recolectó por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar el compuesto del título (390 mg, 94 % de pureza, 28 % de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,80 min; MS (ESIpos): m/z = 468,3 $[M+H]^+$

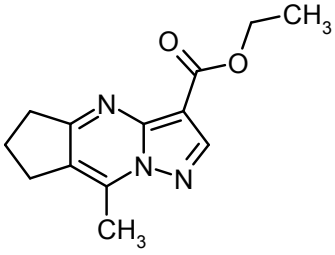
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,71 (s, 1H), 9,37 (br. s,, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,37-7,21 (m, 3H), 3,79-3,67 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,06-1,85 (m, 4H), 1,61-1,45 (m, 2H), 1,33-1,20 (m, 2H).

Compuesto intermedio I31

5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (isómero mayor) y 8-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (isómero menor)



y



Se calentó una mezcla de 5-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 6,45 mmol) y 2-acetilciclopentanona (1,63 g, 12,9 mmol, CAS No. 1670-46-8) en ácido acético (5,0 ml) durante 1 h a 110°C en un reactor de microondas (Biotage Initator). Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se repartió la mezcla de reacción entre agua y diclorometano y se lavó la fase orgánica con agua, se filtró a través de un filtro siliconado y se concentró bajo vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (50 g de Snap Cartrigde, gradiente hexanos/acetato de etilo e, 12% -> 100% acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título 5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (isómero mayor) como mezcla con el isómero 8-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (cerca de 85/15) (1,28 g, 81% de rendimiento para ambos isómeros).

Isómero mayor**:**

LC-MS (Método 2): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos) m/z = 246,1 $[M+H]^+$.

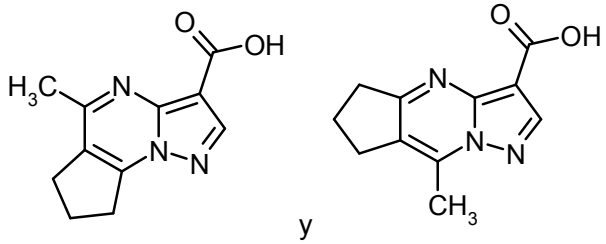
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,53 (s, 1H), 4,28 (q, 2H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,31-2,20 (m, 2H), 1,37-1,26 (m, 3H).

Isómero menor (señales características proporcionadas):

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,50 (s, 1H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,21-2,14 (m, 2H).

Compuesto intermedio I32

ácido 5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (isómero mayor) y ácido 8-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (isómero menor)



y

Se agitó una mezcla de 5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (isómero mayor) y 8-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (isómero menor) (1,28 g, 5,22 mmol, relación de isómeros cerca de 85/15) en una mezcla de hidróxido de litio (26 ml, 26 mmol, solución acuosa 1 M), tetrahidrofurano (43 ml) y metanol (9,1 ml) durante 3 días a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó ácido clorhídrico acuoso (2 M) y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar los compuestos del título como mezcla de isómeros (cerca de 10:1) (770 mg, 68%).

Isómero mayor:

LC-MS (Método 1): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos) m/z = 218,1 $[M+H]^+$.

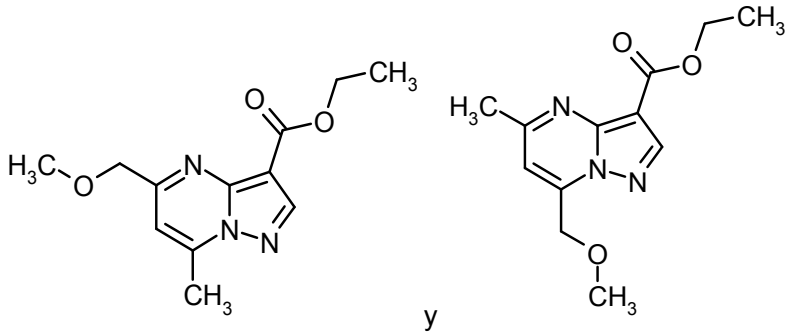
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,83-11,51 (br. s, 1H), 8,48 (s, 1H), 3,03 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,30-2,21 (m, 2H).

Isómero menor (señales características proporcionadas):

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,45 (s, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 2H).

Compuesto intermedio I33

5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (isómero 1) y 7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (isómero 2)



y

Isómero 1 Isómero 2

Se calentó una mezcla de 5-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 6,45 mmol) y 1-metoxipentano-2,4-diona (1,68 g, 12,9 mmol, CAS No. 6290-50-2) en ácido acético (5,0 ml) durante 1 h a 110°C en un reactor de microondas (Biotage Initator). Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se repartió la mezcla de reacción entre agua y diclorometano y se lavó la fase orgánica con agua, se filtró a través de un filtro siliconado y se concentró bajo vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (50 g Snap Cartrigde, hexanos/acetato de etilo 1:1) para proporcionar el compuesto del título como mezcla de isómeros fracción 1 (1,35 g, 5,42 mmol, 1:1 mezcla de isómero 1 / isómero 2) y fracción 2 (80 mg, 0,32 mmol, 85:15 mezcla de isómero 1/ isómero 2).

Fracción 2:

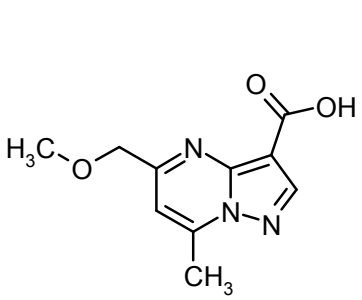
LC-MS (Método 2): R_t = 0,89 min (isómero 1); 0,91 min (isómero 2);

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6 isómero 1): δ [ppm] = 8,62 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,33-4,25 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,80 (d, 3H), 1,31 (t, 3H).

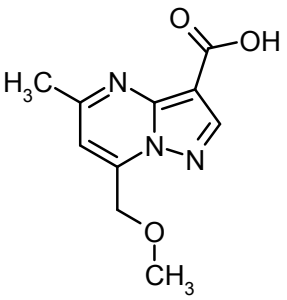
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6 isómero 2, señales características): δ [ppm] = 8,63 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,68 (s, 3H).

Compuesto intermedio I34

ácido 5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (isómero 1) y ácido 7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (isómero 2)



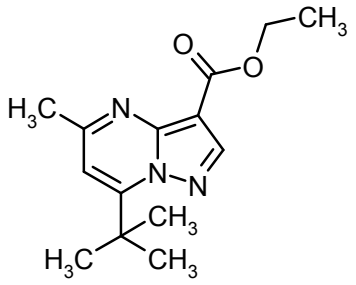
y



Se agitó una mezcla de 5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (isómero 1) y 7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (isómero 2) (1,35 g, 5,42 mmol, relación de isómeros cerca de 1:1) en una mezcla de hidróxido de litio (27 ml, 27 mmol, solución acuosa 1 M), tetrahidrofurano (35 ml) y metanol (9,4 ml) durante 3 días a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó ácido clorhídrico acuoso (2 M) y se recolectó el precipitado formado por filtración. El líquido filtrado se extrajo con acetato de etilo (3x), se lavó con salmuera, se filtró a través de un filtro de silicona y se concentró para dar los compuestos del título como mezcla de isómeros (cerca de 1:1) (820 mg, 69%) los cuales se utilizaron en la etapa siguiente sin más purificación.

Compuesto intermedio I35

7-terc-butil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo



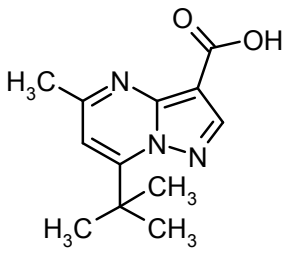
Se calentó una mezcla de 5-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (546 mg, 3,52 mmol) y 5,5-dimetilhexano-2,4-diona (1,03 g, 97 % de pureza, 7,03 mmol) en ácido acético (2,7 ml) durante 1 h a 110°C en un reactor de microondas (Biotage Initator). Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se repartió la mezcla de reacción entre agua y diclorometano y se lavó la fase orgánica con agua, se filtró a través de un filtro siliconado y se concentró bajo vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (25 g Snap Cartrigde, gradiente hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (850 mg, 93% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos) m/z = 262,2 $[M+H]^+$.

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: 1,281 (2,05), 1,299 (4,51), 1,316 (2,11), 1,375 (0,78), 1,558 (16,00), 2,619 (8,39), 4,252 (0,66), 4,270 (2,08), 4,288 (2,05), 4,305 (0,61), 7,072 (2,38), 8,569 (2,97).

Compuesto intermedio I36

ácido 7-terc-butil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



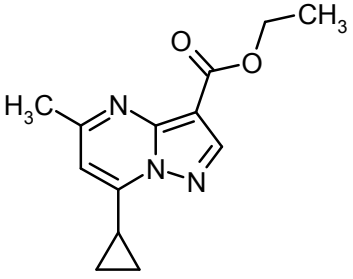
Se agitó una mezcla de 7-terc-butil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (320 µl, 1,8 mmol) e hidróxido de litio (9,0 ml, solución acuosa 1 M, 9,0 mmol), tetrahidrofurano (12 ml) y metanol (3.1 ml) a temperatura ambiente durante 3 días. Se concentró la mezcla bajo presión reducida, se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico (2M) y se extrajo con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se filtraron a través de un filtro de silicona y se secaron para dar el compuesto del título (/308 mg, 72% de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,56 min; MS (ESIneg): m/z = 232 $[M-H]^-$

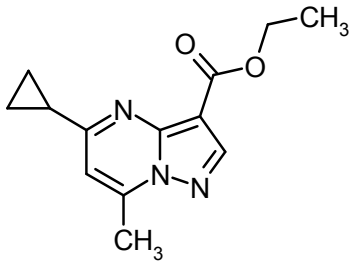
1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: 1,558 (16,00), 2,610 (8,22), 7,044 (2,36), 8,533 (2,91).

Compuesto intermedio I37

7-ciclopropil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo y 5-ciclopropil-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo



y



Se preparó de manera análoga a la síntesis de 7-terc-butil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo usando 1-ciclopropilbutan-1,3-diona (910 µl, 7,9 mmol) como material de partida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (25 g Snap Cartdrige, gradiente hexanos/acetato de etilo, 12% -> 50% acetato de etilo) para dar 7-ciclopropil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (549 mg, 55% de rendimiento) y 5-ciclopropil-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (295 mg, 30% de rendimiento).

<u>7-ciclopropil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato:</u>

LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 246,1 $[M+H]^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: 1,135 (0,40), 1,147 (1,51), 1,153 (1,52), 1,159 (1,44), 1,166 (1,47), 1,176 (0,64), 1,285 (4,25), 1,293 (1,60), 1,300 (1,78), 1,303 (10,10), 1,314 (1,75), 1,321 (5,49), 1,332 (0,52), 2,523 (0,66), 2,539 (16,00), 2,778 (0,47), 2,786 (0,51), 2,799 (0,94), 2,812 (0,48), 2,820 (0,45), 4,245 (1,14), 4,263 (3,75), 4,280 (3,72), 4,298 (1,13), 6,845 (4,22), 8,554 (5,58).

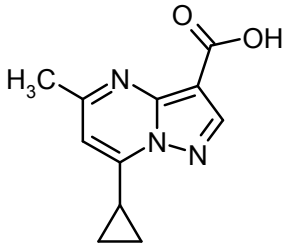
5-ciclopropil-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo:

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 246,1 $[M+H]^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: 1,105 (1,33), 1,111 (4,14), 1,116 (3,07), 1,120 (3,11), 1,123 (8,04), 1,129 (2,74), 1,138 (2,08), 1,143 (4,39), 1,150 (1,69), 1,165 (0,50), 1,286 (6,99), 1,304 (15,77), 1,322 (7,28), 2,192 (0,44), 2,205 (0,83), 2,211 (0,85), 2,217 (0,67), 2,224 (1,81), 2,232 (0,68), 2,237 (0,85), 2,243 (0,78), 2,256 (0,41), 2,523 (1,66), 2,536 (0,87), 2,701 (16,00), 2,703 (15,53), 4,219 (2,19), 4,236 (7,14), 4,254 (7,06), 4,272 (2,16), 7,134 (4,38), 7,136 (4,35), 8,500 (9,32).

Compuesto intermedio I38

ácido 7-ciclopropil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



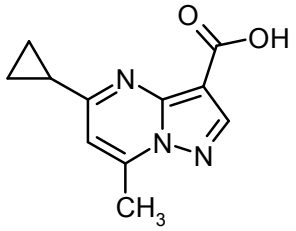
Se preparó de manera análoga a la síntesis de ácido 7-terc-butil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico usando 7-ciclopropil-5-metilpirazolo[1,5-

a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (545 mg, 2,22 mmol) como material de partida. Se agitó el producto en bruto con metanol, se filtró el precipitado y se concentró el líquido filtrado y se secó para dar el compuesto del título (118 mg, 47% de pureza por LC-MS) el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 218,0 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I39

ácido 5-ciclopropil-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



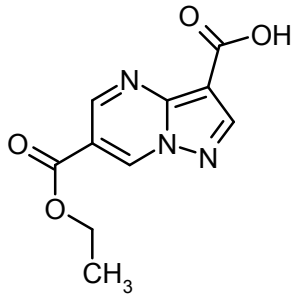
Se preparó de manera análoga a la síntesis de ácido 7-terc-butil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico usando 5-ciclopropil-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (290 mg, 1,18 mmol) como material de partida para dar el compuesto del título (158 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos): m/z = 218,1 $[M+H]^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: 1,072 (0,40), 1,085 (1,72), 1,093 (3,68), 1,098 (3,49), 1,104 (3,14), 1,111 (2,75), 1,118 (3,59), 1,124 (1,64), 1,131 (1,88), 1,138 (3,45), 1,145 (1,80), 1,158 (0,58), 1,987 (0,48), 2,187 (0,44), 2,199 (0,91), 2,207 (0,90), 2,213 (0,70), 2,219 (1,71), 2,227 (0,67), 2,231 (0,90), 2,238 (0,86), 2,523 (1,57), 2,532 (0,46), 2,665 (0,42), 2,669 (0,45), 2,694 (14,96), 2,696 (16,00), 7,083 (4,38), 7,086 (4,25), 8,464 (10,72).

Compuesto intermedio I40

ácido 6-(etoxicarbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



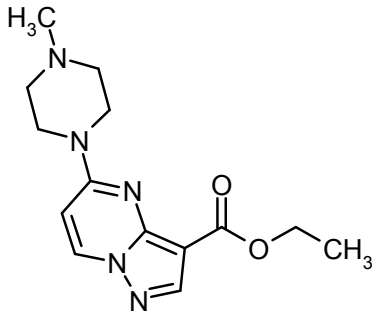
Se calentó una mezcla de ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (1,00 g, 7,87 mmol) y 2-formyl-3-oxopropanoato de etilo (2,0 ml, 16 mmol) en ácido acético (6,0 ml) durante 1 h a 110°C en un reactor de microondas (Biotage Initator). Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío a 50°C para dar el compuesto del título (900 mg, 48% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,68 min; MS (ESIpos): m/z = 236,1 $[M+1]^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,59 (s, 1H), 9,72 (d, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 4,41 (q, 2H), 1,38 (t, 3H).

Compuesto intermedio I41

5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo



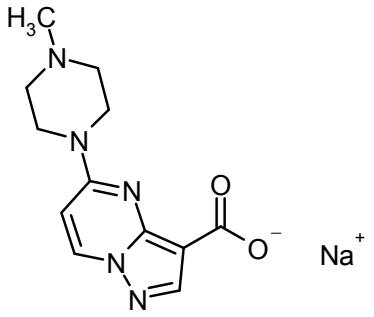
Se reflujó una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (677 mg, 3,00 mmol), 1-metilpiperazina (670 µl, 6,0 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,6 ml, 9,0 mmol) en 2-propanol (20 ml) durante 5 h. Tras el enfriamiento, se agregó agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un filtro siliconado y se concentraron para dar el compuesto del título (830 mg) el cual se utilizó en la etapa siguiente sin purificación.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,57 min; MS (ESIpos): m/z = 290 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,71 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,81-3,70 (m, 4H), 2,43-2,37 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).

Compuesto intermedio I42

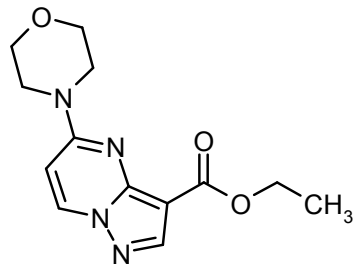
5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de sodio



Se agitó una mezcla de 5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (830 mg, 2,87 mmol), hidróxido sódico (3,6 ml, solución acuosa 2 M, 7,2 mmol), metanol (5,8 ml) y tetrahidrofurano (19 ml) durante 3 h a 70°C. Tras el enfriamiento, se concentró la mezcla de reacción y el residuo se azeotropizó dos veces con tolueno para dar el compuesto del título (1,17 g) el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

Compuesto intermedio I43

5-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo



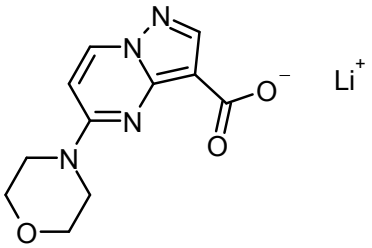
Se preparó de manera análoga a la síntesis de 5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo usando 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (677 mg, 3,00 mmol) y morfolina (520 µl, 6,0 mmol) como materiales de partida para dar el compuesto del título (779 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 277 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,76 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 4,19 (q, 2H), 3,80-3,66 (m, 8H), 1,28 (t, 3H).

Compuesto intermedio I44

5-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de litio



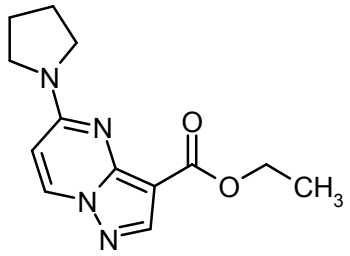
Se agitó una mezcla de 5-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (130 mg, 471 µmol), hidróxido de litio (1,2 ml, solución acuosa 1 M, 1,2 mmol), metanol (0,82 ml) y tetrahidrofurano (3,1 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción, se diluyó con agua y se acidificó conácido clorhídrico. Se recolectó el precipitado mediante

filtración y se secó bajo alto vacío a 50°C para dar el compuesto del título (130 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,58 min; MS (ESIneg): m/z = 247,1 $[M-H]^-$

Compuesto intermedio I45

5-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo



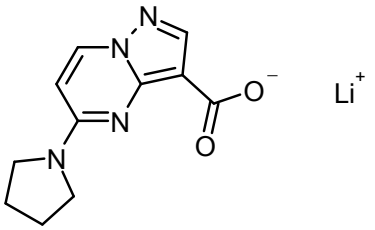
Se preparó de manera análoga a la síntesis de 5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo usando 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (677 mg, 3,00 mmol) y pirrolidina (500 µl, 6,0 mmol) como materiales de partida para dar el compuesto del título (770 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 261,2 $[M+H]^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: 1,258 (7,51), 1,276 (16,00), 1,294 (7,81), 1,339 (0,60), 1,930 (1,78), 1,944 (1,99), 1,990 (1,99), 2,005 (1,78), 2,074 (0,51), 2,523 (1,08), 3,471 (1,15), 3,490 (2,03), 3,507 (1,45), 3,583 (1,49), 3,601 (2,04), 3,618 (1,15), 4,153 (2,44), 4,170 (7,50), 4,188 (7,38), 4,206 (2,31), 6,494 (4,51), 6,513 (4,59), 8,168 (9,15), 8,661 (5,06), 8,680 (4,87).

Compuesto intermedio I46

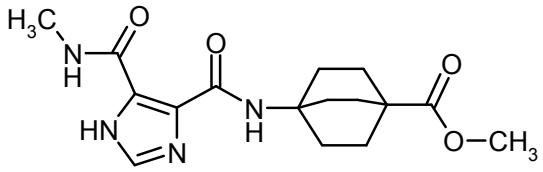
5-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de litio



Se preparó de manera análoga a la síntesis de 5-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de litio usando 5-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (146 mg, 561 µmol) como material de partida. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se azeotropizó el residuo dos veces con tolueno para dar el compuesto del título (175 mg) como producto en bruto, el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

Compuesto intermedio I47

4-({[5-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



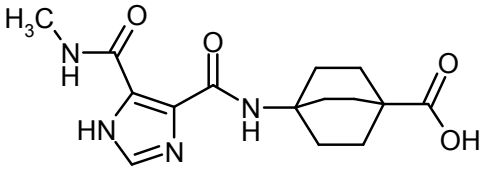
Se agregaron 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (220 mg, 1,20 mmol, Cas No 135908-33-7) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,31 ml, 1,8 mmol) a una suspensión de dicloruro de 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarbonilo (188 mg, 0,600 mmol) en tetrahidrofurano (8,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Después de 6 h, se agregó una solución de metanamina (0,60 ml, 1,2 mmol, solución 2M en tetrahidrofurano) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,31 ml, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se filtraron los precipitados y se lavaron con tetrahidrofurano. Se concentraron y purificaron los filtrados combinados mediante cromatografía flash (Cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo e 50 % -> 100% acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (198 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos) m/z = 335,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,32-12,85 (m, 1H), 11,42-10,51 (m, 1H), 8,93-8,16 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,78 (d, 3H), 2,06-1,90 (m, 6H), 1,89-1,70 (m, 6H).

Compuesto intermedio I48

ácido 4-({[5-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



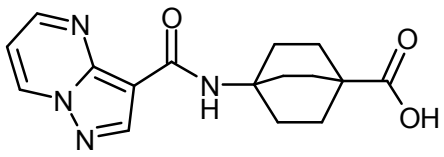
Se agitó una mezcla de 4-({[5-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (350 mg, 1,05 mmol) e hidróxido de litio (2,1 ml, solución acuosa 1,0 M, 2,1 mmol) en tetrahidrofurano (1,6 ml) y metanol (6.4 ml) durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción, se agregó agua y se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico acuoso. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y etanol y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (167 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos) m/z = 3212 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: 1,780 (8,94), 1,795 (13,23), 1,797 (14,19), 1,810 (12,90), 1,821 (16,00), 1,865 (0,67), 1,904 (2,15), 1,920 (12,23), 1,931 (11,45), 1,945 (12,61), 1,961 (7,83), 2,317 (0,52), 2,322 (1,16), 2,326 (1,58), 2,331 (1,11), 2,336 (0,52), 2,465 (0,57), 2,522 (3,83), 2,659 (0,54), 2,664 (1,21), 2,668 (1,63), 2,673 (1,16), 2,678 (0,54), 2,769 (8,06), 2,782 (8,74), 2,831 (1,16), 7,760 (15,02), 8,551 (1,73), 8,564 (1,76), 11,070 (3,57), 12,072 (0,93), 13,041 (2,02).

Compuesto intermedio I49

ácido 4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



Etapa 1:

Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (687 mg, 1,32 mmol) a una mezcla de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (196 mg, 1,20 mmol, CAS No. 25940-35-6), 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (242 mg, 1,32 mmol, Cas No 135908-33-7) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,84 ml, 4,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (13 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (Cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo e 0% -> 100% acetato de etilo) para proporcionar 4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (453 mg, 115% de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos) m/z = 329,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,31 (dd, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,08-1,94 (m, 6H), 1,92-1,77 (m, 6H).

Etapa 2:

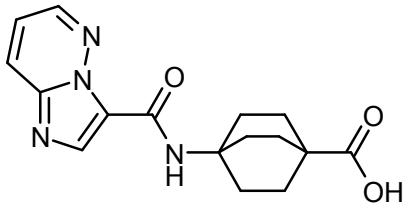
Se agitó una mezcla de 4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (275 mg, 0,837 mmol) en una mezcla de hidróxido de litio (2,1 ml, 2,1 mmol, solución acuosa 1 M), tetrahidrofurano (5,5 ml) y metanol (1,5 ml) durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado bajo

enfriamiento. Se recolectó el producto precipitado por filtración y se lavó con agua y etanol y se secó a 50°C bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (171 mg, 65% de rendimiento).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,10 (br. s, 1H), 9,31 (dd, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 2,04-1,93 (m, 6H), 1,87-1,75 (m, 6H).

Compuesto intermedio I50

ácido 4-[(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbonil)amino]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



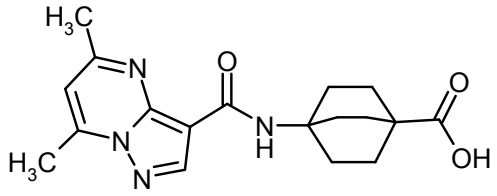
Se preparó en 2 etapas a partir de ácido imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (196 mg, 1,20 mmol) y 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (242 mg, 1,32 mmol, Cas No 135908-33-7) de manera análoga a la síntesis de ácido 4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico para dar el compuesto del título (284 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos) m/z = 315,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,14 (br. s,, 1H), 8,78 (dd, 1H), 8,37-8,33 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 6H), 1,89-1,79 (m, 6H).

Compuesto intermedio I51

ácido 4-{[(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



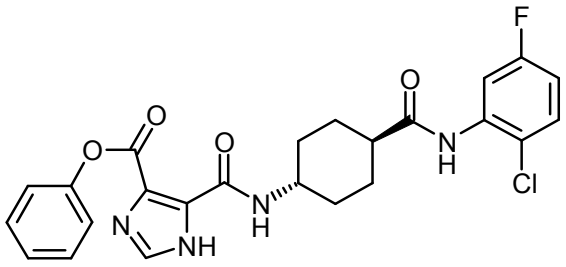
Se preparó en 2 etapas a partir de ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (268 mg, 1,40 mmol) y 4-aminobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (282 mg, 1,54 mmol, Cas No 135908-33-7) de manera análoga a la síntesis de ácido 4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico para dar el compuesto del título (300 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos) m/z = 343,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12.14 (br. s., 1H), 8.43 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 2.73 (d, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.03-1.93 (m, 6H), 1.87-1.78 (m, 6H).

Compuesto intermedio I52

5-({trans-4-[(2-cloro-5-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1*H*-imidazol-4-carboxilato de fenilo



Se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (748 mg, 5,60 mmol) a una solución de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (1,00 g, 2,80 mmol) en diclorometano (63 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (0,68 ml, 8,4 mmol) y 2-cloro-5-fluoroanilina (448 mg, 3,08 mmol, CAS No. 452-83-5) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente.

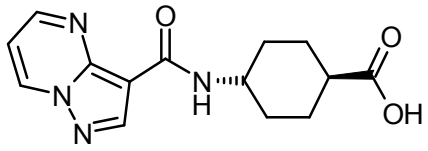
Para la elaboración, se agregó agua, se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y agua. Se secó la fase orgánica mediante filtración a través de un filtro siliconado y se concentró el líquido filtrado. Se agitó el residuo con metanol, se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar el compuesto del título (480 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos) m/z = 485,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,66-13,46 (m, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,46-9,19 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,37-7,25 (m, 3H), 7,09-7,01 (m, 1H), 3,82-3,64 (m, 1H), 2,06-1,84 (m, 4H), 1,60-1,45 (m, 2H), 1,36-1,19 (m, 2H).

Compuesto intermedio I53

ácido trans-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico



Etapa 1:

Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (1,31 g, 9,81 mmol) a una solución de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (800 mg, 4,90 mmol, CAS No. 25940-35-6) en diclorometano (15 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (1,19 ml, 14,7 mmol) y clorhidrato de trans-4-aminociclohexanocarboxilato de metilo (950 mg, 0,418 mmol, Cas No. 61367-07-5) y se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente. Para la elaboración se agregó agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua, se filtró a través de un filtro siliconado y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (25 g Cartucho Snap,

gradiente hexanos/acetato de etilo e 40% -> 100% acetato de etilo) para proporcionar trans-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de metilo (722 mg, 48% de rendimiento).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,32 (dd, 1H), 8,82 (dd, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 3,89-3,73 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,07-1,89 (m, 4H), 1,59-1,28 (m, 4H).

Etapa 2:

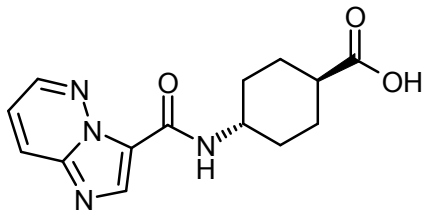
Se agitó una mezcla de trans-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de metilo (711 mg, 2,39 mmol) en una mezcla de hidróxido de litio (11,9 ml, 11,9 mmol, solución acuosa 1 M), tetrahidrofurano (15,6 ml) y metanol (4,2 ml) durante 3 días a temperatura ambiente. Para la elaboración, se eliminaron los solventes orgánicos bajo presión reducida, se diluyó la mezcla con agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento. Se recolectó el producto precipitado por filtración y se secó a 50°C bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (586 mg, 83% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,67 min; MS (ESIpos) m/z = 289,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,33-11,85 (m, 1H), 9,32 (dd, 1H), 8,82 (dd, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 3,86-3,73 (m, 1H), 2,24 (s, 1H), 2,07-1,90 (m, 4H), 1,54-1,27 (m, 4H).

Compuesto intermedio I54

ácido trans-4-[(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico



Etapa 1:

Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (357 m g, 3,67 mmol) a una solución de ácido imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (218 mg, 1,34 mmol, Cas No 1308384-58-8) en diclorometano (4,2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (0,32 ml, 4,0 mmol) y clorhidrato de trans-4-aminociclohexanocarboxilato de metilo (259 mg, 1,34 mmol, Cas No. 61367-07-5) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración se agregó agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua, se filtró a través de un filtro siliconado y se concentró para dar trans-4-[(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de metilo (350 mg, 86% de rendimiento). Se utilizó el producto en bruto en la etapa siguiente sin más purificación.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos) m/z = 303,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,78 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,46 (dd, 1H), 3,93-3,76 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 4H), 1,57-1,33 (m, 4H).

Etapa 2:

Se agitó una mezcla de trans-4-[(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de metilo (350 mg, 1,16 mmol) en una mezcla de hidróxido de litio (5,8 ml, 5,8 mmol, solución acuosa 1 M), tetrahidrofurano (7,6 ml) y metanol (2,0 ml) durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se eliminaron los solventes orgánicos bajo presión reducida, se diluyó la mezcla con agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento. Se recolectó el producto precipitado por filtración

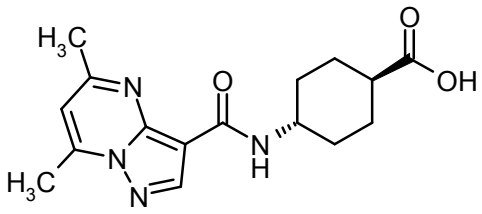
y se secó a 50°C bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título. (57 mg, 17% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,62 min; MS (ESIpos) m/z = 289,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,89-11,56 (m, 1H), 8,81-8,76 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,37-8,33 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,06-1,93 (m, 4H), 1,57-1,33 (m, 4H).

Compuesto intermedio I55

ácido trans-4-{[(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino} ciclohexanocarboxílico



Etapa 1:

Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (980 mg, 1,88 mmol) a una mezcla de ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (300 mg, 1,57 mmol, CAS no 90349-23-8), clorhidrato de trans-4-aminociclohexanocarboxilato (274 mg, 1,41 mmol, Cas No. 61367-07-5) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,1 ml, 6,3 mmol) en N,N-dimetilformamida (9,8 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se disolvió el residuo con diclorometano y se lavó la fase orgánica con agua, se filtró a través de un filtro siliconado y se concentró. El producto en bruto cristalizó tras el reposo para dar trans-4-{[(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}ciclohexanocarboxilato de metilo (237 mg, 45% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIneg) m/z = 329,2 $[M-H]^-$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,49 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,86-3,70 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,74 (d, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,43-2,31 (m, 1H), 2,08-1,90 (m, 4H), 1,58-1,29 (m, 4H).

Etapa 2:

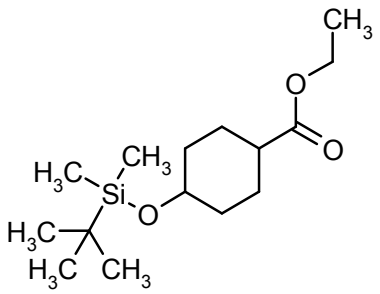
Se agitó una mezcla de trans-4-{[(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}ciclohexanocarboxilato de metilo (235 mg, 0,711 mmol) en una mezcla de hidróxido de litio (3,6 ml, 3,6 mmol, solución acuosa 1 M), tetrahidrofurano (4,6 ml) y metanol (1,2 ml) durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se eliminaron los solventes orgánicos bajo presión reducida, se diluyó la mezcla con agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado bajo enfriamiento. Se recolectó el producto precipitado por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título. (174 mg, 77% de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,46 min; MS (ESIpos) m/z = 317,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,97-10,65 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,86-3,69 (m, 1H), 2,74 (d, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,07-1,87 (m, 4H), 1,54-1,24 (m, 4H).

Compuesto intermedio I56

4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans)

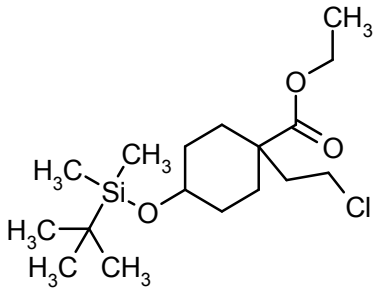


Se agregó cloruro de terc-butildimetilsililo (26,3 g, 174 mmol) a una solución de 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (25,0 g, 145 mmol, mezcla de cis-/trans-isómeros, Cas No 17159-80-7) e imidazol (24,7 g, 363 mmol) en N,N-dimetilformamida (36 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y se extrajo la mezcla con terc-butil metil éter (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-{[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo (43,1 g, 104% de rendimiento) el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, mezcla de isómeros): δ [ppm] = 4,10-3,99 (m, 2H), 3,93-3,86 (m, 0,7H), 3,63-3,51 (m, 0,3H), 2,39-2,28 (m, 0,8H), 2,27-2,14 (m, 0,3H), 1,91-1,21 (m, 8H), 1,20-1,13 (m, 3H), 0,89-0,79 (m, 9H), 0,08-0,00 (m, 6H).

Compuesto intermedio I57

4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxy}-1-(2-cloroetil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans)



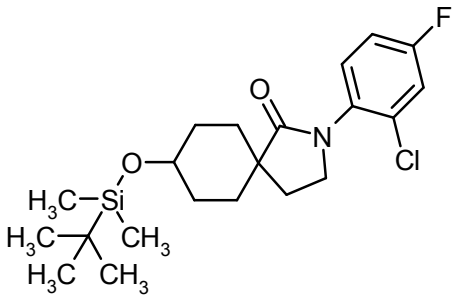
Se agregó diisopropilamida de litio (20,9 ml, 41,9 mmol, solución 1,8 M en tetrahidrofurano) por goteo a una solución de 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo (10,0 g, 34,9 mmol) en tetrahidrofurano (47 ml) a -78°C y se agitó la mezcla durante 30 min a esa temperatura. Se agregó 1-bromo-2-cloroetano (4,3 ml, 52 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h a -78°C y luego se calentó durante 2 h hasta temperatura

ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y se extrajo la mezcla con terc-butil metil éter (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto (12 g) mediante cromatografía flash (340 g Cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo e) para dar 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(2-cloroetil)ciclohexanocarboxilato de etilo (9,1 g, 75% de rendimiento como mezcla de isómeros, relación 5:1 por GC-MS).

GC-MS (Método 10): R_t = 20,27 min (isómero menor); 20.50 min (isómero mayor); MS (CI) m/z = 366,2 $[M+NH4]^+$ y 349,2 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio I58

8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona



Se agregó hexametildisilazida de litio (22,9 ml, 22,9 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) durante 5 min a una solución de 2-cloro-4-fluoroanilina (1,84 g, 12,6 mmol, Cas No 2106-02-7) en tetrahidrofurano (60 ml) a -78°C y se agitó la mezcla a -78°C durante 1 h. Se agregó una solución de 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(2-cloroetil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans) (4,00 g, 11,5 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a -78°C y durante 3 días a temperatura ambiente. Para la elaboración, se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se filtraron a través de un filtro

siliconado y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (Snap Cartdidge, gradiente hexanos/acetato de etilo e) para dar 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona en 2 fracciones. Fracción 1 (1,88 g, isómero 1, contiene cerca de 20 % mol de 2-cloro-4-fluoroanilina) y fracción 2 (485 mg, isómero 2).

Fracción 1 (isómero 1):

LC-MS (Método 1): R_t = 1,68 min; MS (ESIpos) m/z = 412,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,58 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,30 (td, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,59 (t, 2H), 2,06 (t, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 4H), 1,36-1,29 (m, 2H), 0,92-0,86 (m, 9H), 0,08-0,03 (m, 6H).

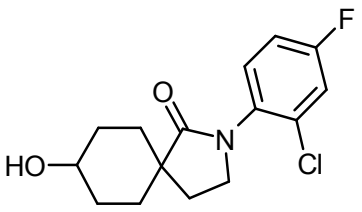
Fracción 2 (isómero 2):

LC-MS (Método 1): R_t = 1.67 min; MS (ESIpos) m/z = 412.2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,57 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 3,70-3,52 (m, 3H), 2,07 (t, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 4H), 1,42-1,28 (m, 2H), 0,89-0,83 (m, 9H), 0,07-0,01 (m, 6H)

Compuesto intermedio I59

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



Se agregó fluoruro de tetra-N-butilamonio (9,1 ml, 9,1 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) a una solución de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4-

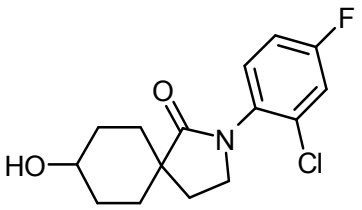
fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (1,88 g, fracción 1) en tetrahidrofurano (43 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se vertió la mezcla en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (Cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo e, 20% -> 50% acetato de etilo) para proporcionar 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (1,08 g).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos) m/z = 298,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,58 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,30 (td, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,59 (t, 2H), 2,04 (t, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H), 1,36-1,23 (m, 2H).

Compuesto intermedio I60

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 2)



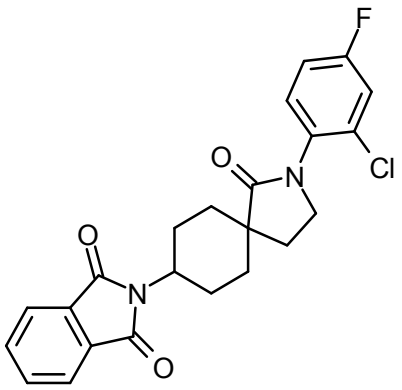
Se preparó de manera análoga a la síntesis de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) a partir de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 2) (480 mg, fracción 2) usando fluoruro de tetra-N-butilamonio (2,3 ml, 2,3 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) para dar 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 2) (300 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos) m/z = 298,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,58 (dd, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 4,63 (d, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,47-3,35 (m, 1H), 2,07 (t, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 4H), 1,35-1,18 (m, 2H).

Compuesto intermedio I61

2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1)



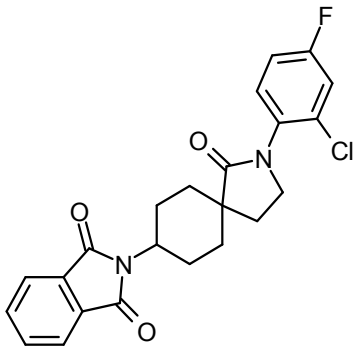
Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (1,1 ml, 5,4 mmol) por goteo a una mezcla de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (1,08 g, 3,61 mmol), ftalimida (797 mg, 5,42 mmol) y trifenilfosfina (1,42 g, 5,42 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y se agitó la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo e) para proporcionar 2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1) (697 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos) m/z = 427,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,90-7,82 (m, 4H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,32 (td, 1H), 4,12-3,98 (m, 1H), 3,66 (t, 2H), 2,35-2,17 (m, 4H), 1,80-1,58 (m, 6H).

Compuesto intermedio I62

2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 2)



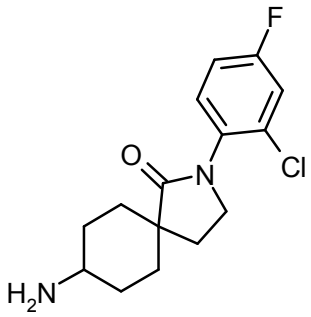
Se preparó de manera análoga a 2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1) usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 2) (308 mg, 1,03 mmol) como material de partida para dar 2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 2) (190mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,34 min; MS (ESIpos) m/z = 427,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,87-7,79 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,33 (td, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 1,62-1,49 (m, 4H).

Compuesto intermedio I63

8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)

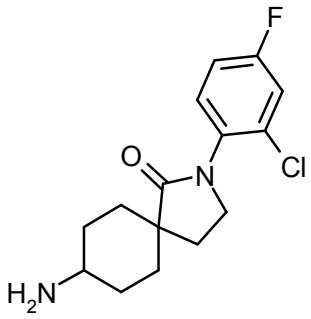


Se agitó una mezcla de 2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1) (585 mg, 1,37 mmol) e hidrato de hidrazina (0,34 ml) en etanol (12 ml) a 80°C durante 3 h. Tras el enfriamiento, se separó por filtración el líquido precipitado, se lavó con etanol y se concentró el líquido filtrado para dar el compuesto del título (457 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos) m/z = 297,1 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio I64

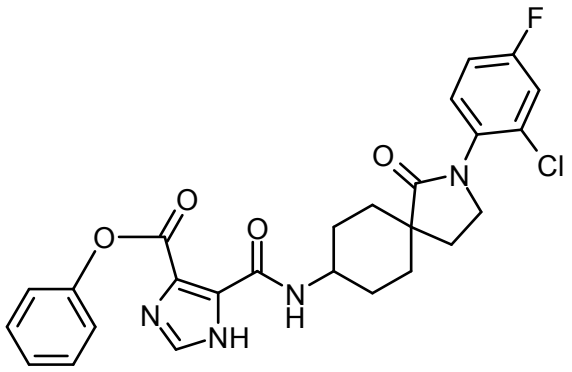
8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 2)



Se agitó una mezcla de 2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 2) (188 mg, 0,440 mmol) e hidrato de hidrazina (150 µl) en etanol (4.0 ml) a 80°C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se co-destiló el producto en bruto con diclorometano (2x) para dar el compuesto del título (200 mg) el cual luego se utilizó sin más purificación en la etapa siguiente.

Compuesto intermedio I65

5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1)

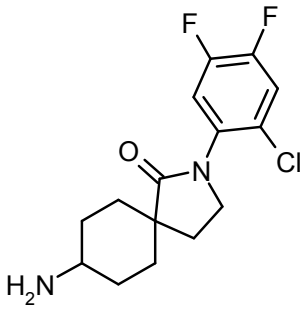


A una suspensión de 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarboxilato de difenilo (1,67 g, 3,90 mmol) en 100 ml de tetrahidrofurano se le agregó 1,08 ml (7,80 mmol) de trimetilamina y se calentó la mezcla hasta 60 °C. Se agregó 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (1,93 g, 6,50 mmol) disuelta en 100 ml de tetrahidrofurano durante un período de 45 minutos y se agitó la mezcla durante 2,5 h a 60°C. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (diclorometano/tetrahidrofurano) para dar el compuesto del título como un material sólido (3,30 g, isómero 1)

LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos) m/z = 511,1 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio I66

8-amino-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)

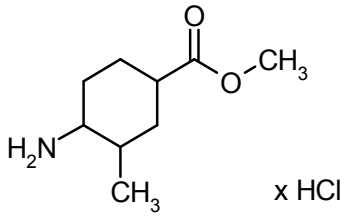


Se preparó de manera análoga a la síntesis de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1, compuesto intermedio I63 en 4 etapas a partir de 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(2-cloroetil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans) (2,00 g, 5,73 mmol) y 2-cloro-4,5-difluoroanilina (1,03 g, 6,30 mmol, CAS No 2613-32-3) como materiales de partida para dar el compuesto del título como producto en bruto (326 mg) el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

LC-MS (Método 2): R_t = 0.96 min; MS (ESIpos) m/z = 315.1 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio I67

sal del ácido clorhídrico de 4-amino-3-metilciclohexanocarboxilato de metilo (mezcla de isómeros)

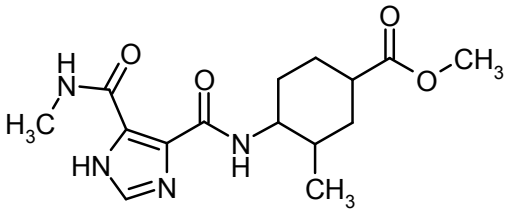


Se cargó una autoclave con una mezcla de 4-amino-3-metilbenzoato de metilo (10,0 g, 60,5 mmol, Cas No18595-14-7), rodio 5% sobre carbón (3,74 g, 50% húmedo), ácido acético (5,2 ml) y etanol (100 ml) y se presurizó con hidrógeno (12 bar). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 22 h. Para la elaboración, se separó por filtración el catalizador, se lavó con etanol y se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano (250 ml) y se agregó ácido clorhídrico (30 ml, 120 mmol, 4 M en dioxano). Se concentró la mezcla bajo

presión reducida y se co-destiló el residuo con tolueno (2x) para dar el producto en bruto como una mezcla de isómeros la cual se utilizó sin más purificación.

Compuesto intermedio I68

3-metil-4-({[5-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxilato de metilo (mezcla de isómeros)



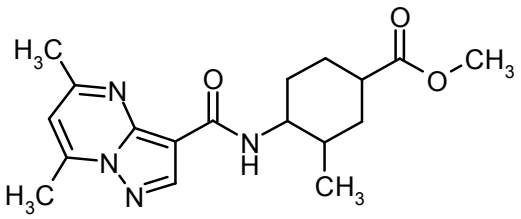
Se agregó una solución de sal del ácido clorhídrico de 4-amino-3-metilciclohexanocarboxilato de metilo (mezcla de isómeros) (1,87 g, 9,00 mmol) y se agregó N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3.9 ml, 23 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a una suspensión de dicloruro de 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarbonilo (1,41 g, 4,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Después de 6 h, se agregaron metanamina (4,5 ml, 9,0 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2.4 ml, 14 mmol) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (Cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo e) para proporcionar el compuesto del título como mezcla de isómeros (860 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos) m/z = 232.2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, señales características para todos los isómeros proporcionados): δ [ppm] = 13,28-13,01 (m, 1H), 11,32-10,73 (m, 1H), 8,65-8,45 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,67-3,55 (m, 3H), 2,86-2,73 (m, 3H), 0,95-0,79 (m, 3H).

Compuesto intermedio I69

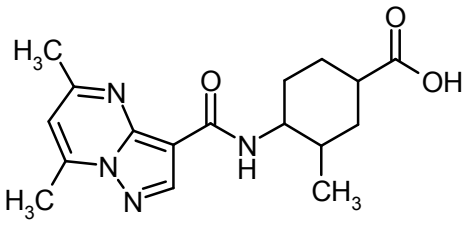
4-{[(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}-3-metilciclohexanocarboxilato de metilo (mezcla de isómeros)



Se agregó hexafluorofosfato de (nenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (3,33 g, 6,40 mmol) a una mezcla de ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (1,11 g, 5,82 mmol), sal del ácido clorhídrico de 4-amino-3-metilciclohexanocarboxilato de metilo (mezcla de isómeros) (1,33 g, 6,40 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (5,1 ml, 29 mmol) en N,N-dimetilformamida (67 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregaron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,97 g, 3,78 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,5 ml, 15 mmol) y se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron. Se extrajo la fase acuosa con una mezcla de diclorometano y metanol (4:1) y se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un filtro de silicona y se concentraron. Se purificaron los residuos combinados mediante cromatografía flash (100 g Cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo e, 20% -> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título como mezcla de isómeros (280 mg) el cual se utilizó en la etapa siguiente sin purificación.

Compuesto intermedio I70

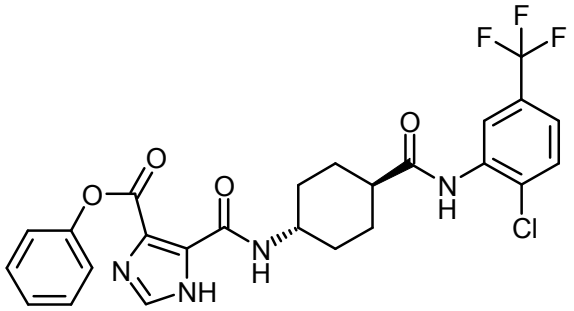
ácido 4-{[(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}-3-metilciclohexanocarboxílico (mezcla de isómeros)



Se agitó una mezcla de 4-{[(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}-3-metilciclohexanocarboxilato de metilo (280 mg, mezcla de isómeros) y hidróxido sódico (2.0 ml, solución acuosa 2.0 M, 4,1 mmol) en tetrahidrofurano (4,0 ml) y metanol (1,0 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Para la elaboración, se agregó agua (3 ml) y se eliminaron los solventes orgánicos bajo presión reducida. Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico (2N) y luego se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (4:1) (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se filtraron a través de un separador de fases y se concentraron para dar el compuesto del título como mezcla de isómeros (0.23 g) el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

Compuesto intermedio I71

5-[(trans-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}ciclohexil)carbamoil]-1*H*-imidazol-4-carboxilato de fenilo



Se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (780 mg, 5,91 mmol) a una solución de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (1,6 g, 2,96 mmol) en diclorometano (66 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (0,72 ml, 8,9 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)anilina (636 mg, 3,25 mmol,

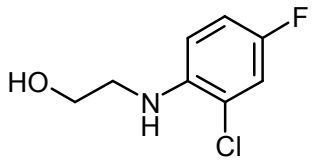
CAS No. 121-50-6,) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua, se extrajo la mezcla con diclorometano y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó mediante filtración a través de un filtro siliconado y se concentró el líquido filtrado. Se agitó el residuo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar el compuesto del título (550 mg, 33% de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,15 min; MS (ESIneg) m/z = 533,3 $[M-H]^-$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,57 (br. s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,50-9,18 (m, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 1H), 7,57-7,45 (m, 3H), 7,37-7,26 (m, 3H), 3,81-3,67 (m, 1H), 2,06-1,83 (m, 4H), 1,62-1,44 (m, 2H), 1,38-1,17 (m, 2H).

Compuesto intermedio I72

2-[(2-cloro-4-fluorofenil)amino]etanol



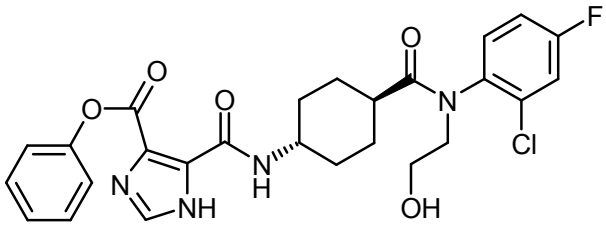
A una mezcla de 1,47 g (10,0 mmol) 2-cloro-4-fluoroanilina y 1,25 g (10,0 mmol) de 2-bromoetanol en 10 ml de tolueno se le agregaron 1,74 (10,0 mmol) N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y se agitó la mezcla durante 90 minutos a 100°C. Se calentó la mezcla hasta 150°C en un microondas durante 2 horas. Se separó por filtración el precipitado resultante y se purificó el filtrado por cromatografía en columna flash para dar 1,05 g del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos) m/z = 190,0 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 7,26 (dd, 1H), 7,04 (td, 1H), 6,74 (dd, 1H), 5,04 (t, 1H), 4,84 (t, 1H), 3,59 (q, 2H), 3,16 (q, 2H).

Compuesto intermedio I73

5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)(2-hidroxietil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo



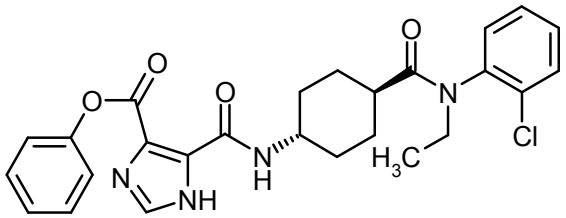
A una suspensión de 200 mg (0,56 mmol) de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico en 10 ml de diclorometano se le agregaron 148 µl (1,12 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron 136 µl (1.68 mmol) de piridina y 106 mg (0,56 mmol) de 2-[(2-cloro-4-fluorofenil)amino]etanol y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna flash (diclorometano/acetato de etilo-gradiente) para dar 209 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 2) : R_t = 1,18 min; MS (ESIneg) m/z = 527,3 $[M+H]^-$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,57 (br. s,, 1H), 9,36 (br. s,, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,30-7,22 (m, 3H), 7,04 (td, 1H), 6,79 (dd, 1H), 5,28 (t, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,75-3,63 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 4H), 1,48-1,22 (m, 4H).

Compuesto intermedio I74

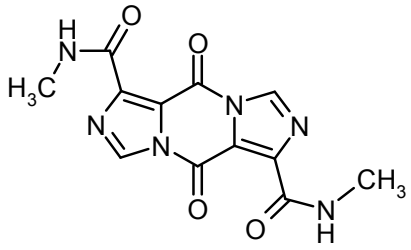
5-({trans-4-[(2-clorofenil)(etil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo



A una suspensión de 1,00 g (2,80 mmol) de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico en 50 ml de diclorometano se le agregaron 555 µl (4.2 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron 185 µl de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se agregaron 679 µl (8,39 mmol) de piridina y 435 mg (2,79 mmol) de 2-cloro-N-etilanilina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto el cual se utilizó sin más purificación en las etapas posteriores.

Compuesto intermedio I75

***N*,*N*'-dimetil-5,10-dioxo-5*H*,10*H*-diimidazo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pirazin-1,6-di-carboxamida**

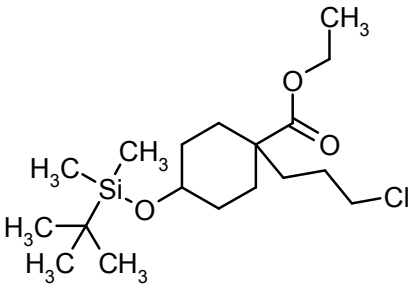


A 35 g (producto en bruto) de dicloruro de 5,10-dioxo-5*H*,10*H*-diimidazo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pirazin-1,6-dicarbonilo en 460 ml de tetrahidrofurano se agregaron por goteo 153 ml (307 mmol) de una solución 2M de metanamina en tetrahidrofurano y 68 ml (391 mmol) de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina. Se agitó la mezcla resultante durante 20 h a temperatura ambiente.

Se separó por filtración el precipitado y se lavó con diclorometano. Se digirió el material sólido obtenido en metanol y se secó al vacío para dar 15,2 g del compuesto del título como un producto en bruto el cual se utilizó sin más purificación en las etapas posteriores.

Compuesto intermedio I76

4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(3-cloropropil)ciclohexano carboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans)



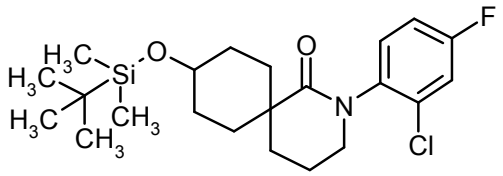
Se agregó diisopropilamida de litio (10,5 ml, 21 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano) por goteo a una solución de 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo (5,00 g, 17,5 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml) a -78°C y se agitó la mezcla durante 30 min a esa temperatura. Se agregó 1-bromo-2-cloropropano (2,6 ml, 26,2 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h a -78°C. La mezcla se calentó durante 2 h hasta temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y se extrajo la mezcla con *terc*-butil metil éter (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se

filtraron a través de un filtro siliconado y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (100 g Cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo e) para dar 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(3-cloropropil)ciclohexano carboxilato de etilo (4,19 g, como mezcla de isómeros, relación 5:1 por GC-MS).

GC-MS (Método 10): R_t = 21,20 min (isómero menor); 21,51 min (isómero mayor); MS (CI) m/z = 363,2 $[M+H]^+$ y 382,2 $[M+NH4]^+$.

Compuesto intermedio I77

9-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona



Se agregó hexametildisilazida de litio (13,7 ml, 13,7 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) durante 5 min a una solución de 2-cloro-4-fluoroanilina (1,10 g, 7,57 mmol, Cas No 2106-02-7) en tetrahidrofurano (45 ml) a -78°C y se agitó la mezcla a -78°C durante 1 h. Se agregó una solución de 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(3-cloropropil)ciclohexano carboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans) (2,50 g, 6,89 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a -78°C y luego durante 4 días a temperatura ambiente. Para la elaboración, se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de agua y solución saturada de bicarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo e) para dar 9-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona en 2 fracciones. Fracción 1 (700 mg, isómero 1) y fracción 2 (420 mg, isómero 2).

Fracción 1 (isómero 1) :

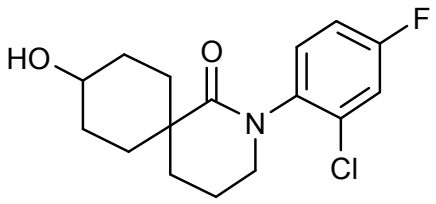
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6,): δ [ppm] = 7,55 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,27 (td, 1H), 3,87 (br. s,, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 2H), 1,94-1,78 (m, 4H), 1,65-1,49 (m, 4H), 1,41-1,22 (m, 2H), 0,91-0,82 (m, 9H), 0,03 (s, 6H).

Fracción 2 (isómero 2):

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,54 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,27 (td, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 1,93-1,56 (m, 10H), 1,43-1,30 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Compuesto intermedio I78

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-9-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1)

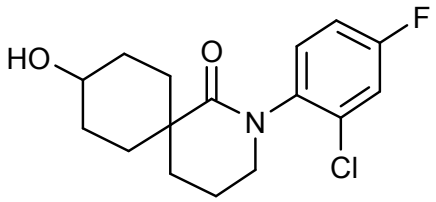


Se agregó fluoruro de tetra-*N*-butilamonio (3,43 ml, 3,43 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) a una solución de 9-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (730 mg, fracción 1) en tetrahidrofurano (13 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se agregó fluoruro de tetra-*N*-butilamonio (3,43 ml, 3,43 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 día. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-9-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (485 mg, 1.56 mmol).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,54 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,27 (td, 1H), 4,32 (d, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 2H), 1,96-1,75 (m, 4H), 1,69-1,46 (m, 4H), 1,41-1,20 (m, 2H).

Compuesto intermedio I79

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-9-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 2)

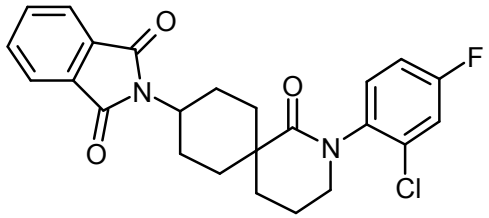


Se preparó de manera análoga a la síntesis de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-9-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) a partir de 9-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 2) (445 mg, fracción 2) usando fluoruro de tetra-*N*-butilamonio para dar 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-9-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 2) (242 mg, 0,78 mmol).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,54 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,27 (td, 1H), 4,57 (d, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 1,92-1,74 (m, 6H), 1,74-1,64 (m, 3H), 1,58 (dd, 1H), 1,38-1,22 (m, 2H).

Compuesto intermedio I80

2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1)



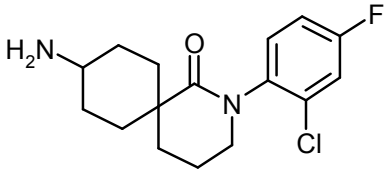
Se agregó Azodicarboxilato de diisopropilo (0,46 ml, 1,03 mmol) por goteo a una mezcla de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-9-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (480 mg, 1,54 mmol), ftalimida (340 mg, 2,31 mmol) y trifenilfosfina (606 mg, 2,31 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) y se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo) para proporcionar la 2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1) (270 mg, 0.56 mmol)

LC-MS (Método 1): R_t = 1.35 min; MS (ESIpos) m/z = 441,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] 7,90-7,81 (m, 4H), 7,56 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,29 (td, 1H), 4,09-3,95 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,10-1,82 (m, 7H), 1,77 (d, 1H), 1,66-1,56 (m, 2H).

Compuesto intermedio I81

9-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1)

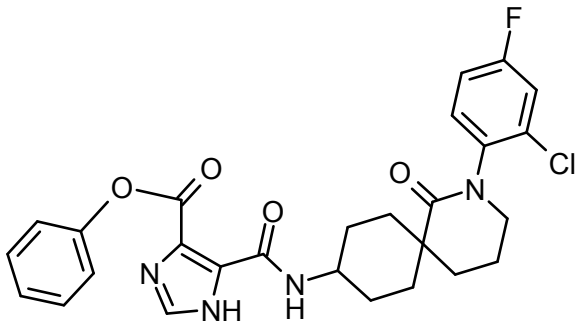


Se agitó una mezcla de 2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1) (262 mg, 0,59 mmol) e hidrato de hidrazina (146 µl) en etanol (9 ml) a 80°C durante 3,5 h. Se concentró la mezcla

de reacción bajo presión reducida y se co-destiló el producto en bruto con diclorometano (2x) y luego se utilizó sin más purificación en la etapa siguiente.

Compuesto intermedio I82

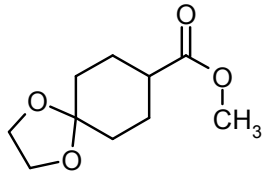
5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1)



A una suspensión de 9-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (0,59 mmol) y 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarboxilato de difenilo (127 mg, 030 mmol) en 9 ml de tetrahidrofurano se le agregaron 99 µl (0,71 mmol) de trietilamina. Después de agitación durante 2,5 h a 60°C se separó el precipitado por filtración y se utilizó el filtrado sin más purificación en las etapas posteriores.

Compuesto intermedio I83

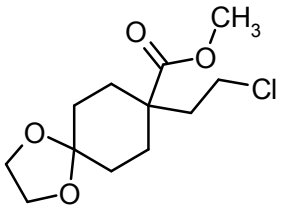
1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de metilo



Se disolvieron 4-oxociclohexanocarboxilato de metilo (5,00 g, 32,0 mmol), etilenglicol (5,4 ml, 96 mmol) y ácido 4-metilbencensulfónico hidratado (609 mg, 3,20 mmol) en 78 ml de tolueno y se agitó la mezcla a 130°C durante 4 horas con un aparato Dean-Stark. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y a la mezcla agitada se le agregóe trietilamina (450 µl, 3,2 mmol) por goteo. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con solución de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, 12,98 mmol).

Compuesto intermedio I84

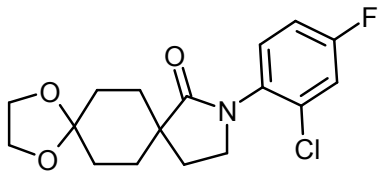
1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de metilo



A una solución enfriada de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de metilo (2,50 g, 12,5 mmol) en 44 ml de tetrahidrofurano seco se le agregó hexametildisilazida de litio (16 ml, 1,0 M, 16 mmol) a -78 °C. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 minutos y durante 1 hora a 0°C. Se enfrió la reacción hasta -78 °C y se agregó 1-bromo-2-cloroetano (1,4 ml, 16 mmol) por goteo. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó solución de cloruro de amonio saturada y se vertió la mezcla en agua. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. Se preparó otro lote de manera concordante (a partir de 0,75 mmol de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de metilo) Se purificaron los productos en bruto combinados mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo) para dar 8-(2-cloroetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de metilo (2,5 g).

Compuesto intermedio I85

10-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,4-dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecan-9-ona

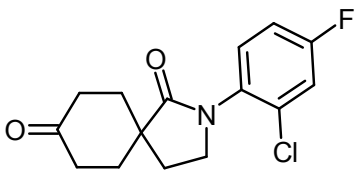


Se agregó hexametildisilazida de litio (24 ml, 24 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) por goteo a una solución de 2-cloro-4-fluoroanilina (1,3 ml, 10 mmol, Cas No 2106-02-7) en tetrahidrofurano (40 ml) a -78°C y se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de metilo (2,50 g, 9,52 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregaron 20 ml de metanol y se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se preparó otro lote de manera concordante (0,38 mmol de 8-(2-cloroetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de metilo) Se purificaron los productos en bruto combinados mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo) para dar 10-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,4-dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecan-9-ona (500 mg).

LC-MS (Método 2) : R_t = 1,11 min; MS (ESIpos) m/z = 340.1 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio I86

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decano-1,8-diona

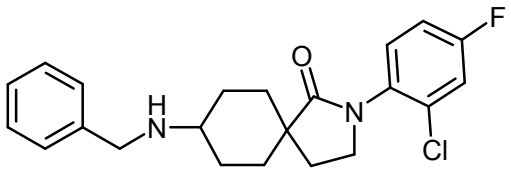


A una solución de 10-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,4-dioxa-10-azadispiro[4.2.4.2]tetradecan-9-ona (500 mg, 1,47 mmol) en 6 ml de acetona se le agregaron una solución 4 M de ácido clorhídrico en agua (920 µl, 4,0 M, 3,7 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 horas a 60 °C. Para la elaboración se vertió la reacción en solución sat. de bicarbonato sódico y se extrajo la mezcla con diclorometano (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo) para dar 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decano-1,8-diona (370 mg).

LC-MS (Método 1) : R_t = 0,95 min; MS (ESIpos) m/z = 296,1 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio I87

8-(bencilamino)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona

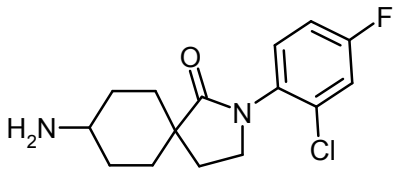


A una suspensión de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decano-1,8-diona (370 mg, 1,25 mmol) en 13 ml de dicloroetano se agregaron bencilamina (140 µl, 99 % Reinheit, 1,3 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (410 mg, 1,88 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se agregó solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo la mezcla con cloroformo/2-propanol (9:1) se filtró a través de un filtro siliconado y concentró bajo presión reducida. Se lavó el residuo con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y concentró bajo presión reducida para dar 8-(bencilamino)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (500 mg) como producto en bruto el cual se utilizó sin más purificación en las etapas posteriores.

LC-MS (Método 2) : R_t = 1,38 min; MS (ESIpos) m/z = 389,3 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio I88

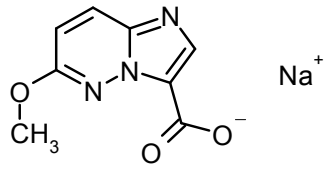
8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona



Se agregó 8-(bencilamino)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (500 mg, 1,29 mmol) disuelta en metanol a una suspensión de hidróxido de paladio (II) (45 mg, 0,065 mmol, 20% sobre carbón) en 7 ml de metanol. Se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 días. Para la elaboración se separó por filtración el catalizador, se lavó con metanol y se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida para dar 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona el cual se utilizó sin más purificación.

Compuesto intermedio I89

6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de sodio



Se agitó una mezcla de ácido 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (190 mg, 962 µmol, CAS No. 1208084-53-0) y metanolato sódico (660 µl, 25 % en metanol , 2,9 mmol) en metanol (2.9 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con metanol y se secó para dar una mezcla de producto y material de partida. Se resometió la mezcla a condiciones de reacción similares para dar el compuesto del título como

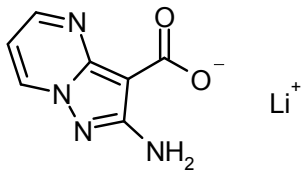
mezcla con el material de partida (185 mg, 3:1 por 1H RMN) el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

LC-MS (Método 1) : R_t = 0,49 min; MS (ESIpos) m/z = 194,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,90 (dd, 1H), 7,69-7,59 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 3,93 (s, 3H).

Compuesto intermedio I90

sal de litio y/o sodio del ácido 2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

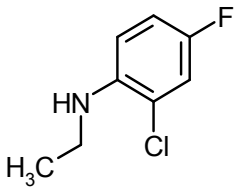


Se agitó una mezcla de 2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 485 µmol, CAS No 1260169-02-5), hidróxido de litio (0,97µl, solución acuosa 1 M, 0,97 mmol), tetrahidrofurano (3,2 ml) y metanol (0,97 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, se agregó hidróxido sódico (0,65 ml, solución acuosa 2 M, 1,3 mmol) y se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción, se azeotropizó dos veces con tolueno y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (sal de litioy/ o sodio) como mezcla con el material de partida (105 mg) el cual se utilizó en la etapa siguiente sin purificación.

LC-MS (Método 1): R_t = 0.52 min; MS (ESIpos) m/z = 178.9 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio I91

2-cloro-N-etil-4-fluoroanilina



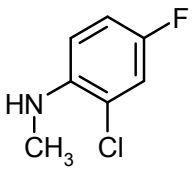
Se agregó n-butillitio (2,7 ml, 2,5 M en hexanos, 6,9 mmol) a una solución de 2-cloro-4-fluoroanilina (1,00 g, 6,9 mmol) en tetrahidrofurano (8,9 ml) a -50°C y se agitó la mezcla a esa temperatura durante 30 min. Se agregó bromoetano (510 µl, 6,9 mmol) y se agitó la mezcla a -50°C durante 0,5 h y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó solución saturada de cloruro amónico y se extrajo la mezcla con metil terc-butil éter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash para dar el compuesto del título (417 mg, 34 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 174 $[M+H]^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: 1,136 (7,35), 1,154 (16,00), 1,172 (7,60), 2,523 (0,80), 3,086 (0,97), 3,104 (3,08), 3,118 (3,37), 3,122 (3,27), 3,136 (3,13), 3,153 (0,97), 5,044 (0,64), 5,059 (1,15), 5,073 (0,67), 6,659 (1,73), 6,673 (1,84), 6,682 (2,09), 6,695 (2,06), 6,997 (0,97), 7,004 (1,05), 7,018 (1,69), 7,026 (1,86), 7,041 (0,88), 7,048 (0,93), 7,219 (2,56), 7,227 (2,56), 7,241 (2,70), 7,248 (2,52).

Compuesto intermedio I92

2-cloro-4-fluoro-N-metilanilina



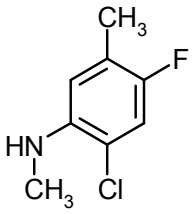
Se preparó de manera análoga a la síntesis de 2-cloro-N-etil-4-fluoroanilina usando 2-cloro-4-fluoroanilina (1,00 g, 6,9 mmol) y yodometano (430 µl, 6,9 mmol) como materiales de partida.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 160 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,23 (dd, 1H), 7,04 (td, 1H), 6,60 (dd, 1H), 5,43-5,28 (m, 1H), 2,72 (d, 3H).

Compuesto intermedio I93

2-cloro-4-fluoro-N,5-dimetilanilina

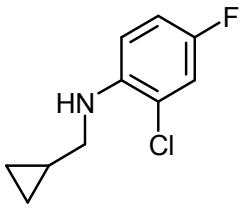


Se preparó de manera análoga a la síntesis de 2-cloro-N-etil-4-fluoroanilina usando 2-cloro-4-fluoro-5-metilanilina (1,00 g, 6,3 mmol) y yodometano (390 µl, 6,3 mmol) como materiales de partida.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,14 (d, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,32-5,21 (m, 1H), 2,72 (d, 3H), 2,18 (d, 3H).

Compuesto intermedio I94

2-cloro-N-(ciclopropilmetil)-4-fluoroanilina



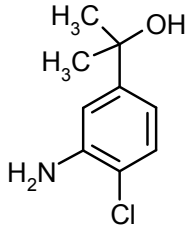
Se preparó de manera análoga a la síntesis de 2-cloro-N-etil-4-fluoroanilina usando 2-cloro-4-fluoroanilina (1,00 g, 6,9 mmol) (bromometil)ciclopropano (670 µl, 6,9 mmol) y (bromometil)ciclopropano (670 µl, 6,9 mmol) como materiales de partida.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,38 min; MS (ESIpos): m/z = 200 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,24 (dd, 1H), 7,02 (td, 1H), 6,73 (dd, 1H), 5,12-5,03 (m, 1H), 2,98 (t, 2H), 1,14-0,99 (m, 1H), 0,52-0,39 (m, 2H), 0,29-0,13 (m, 2H).

Compuesto intermedio I95

2-(3-amino-4-clorofenil)propan-2-ol



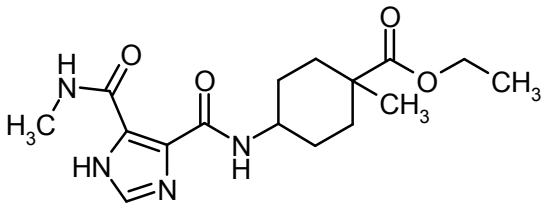
Se agregó Bromuro de metil magnesio (22 ml, 1 M, 22 mmol) por goteo a una solución de 3-amino-4-clorobenzoato de metilo (1,00 g, 5,39 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0°C y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Se agregó solución saturada de cloruro amónico y se extrajo la mezcla con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de un filtro siliconado, y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash para dar el compuesto del título 55,0 mg (5 % de rendimiento)

LC-MS (Método 2): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos): m/z = 186 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,07 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 1,36 (s, 6H).

Compuesto intermedio I96

1-metil-4-({[5-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxilato de etilo (isómero 1)



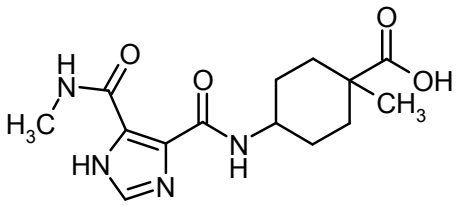
Se agregaron 4-amino-1-metilciclohexanocarboxilato de etilo (371 mg, 2,00 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,87 ml, 5,0 mmol) a una suspensión de dicloruro de 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarbonilo (313 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 h. Luego se agregaron metanamina (1,0 ml, solución 2 M en tetrahidrofurano, 2,0 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,52 ml, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se filtró el material insoluble, se concentró el líquido filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (513 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 337 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,35-12,94 (m, 1H), 11,30-10,67 (m, 1H), 8,74-8,32 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,81-3,54 (m, 1H), 2,80 (d, 3H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,90-1,68 (m, 2H), 1,35-1,26 (m, 2H), 1,21 (t, 3H), 1,13 (s, 3H).

Compuesto intermedio I97

ácido 1-metil-4-({[5-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (isómero 1)

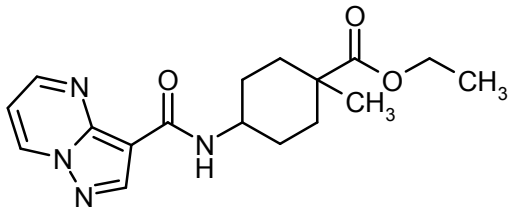


Se agitó una mezcla de cis-1-metil-4-({[5-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxilato de etilo (510 mg, 1,52 mmol), hidróxido de litio (3,8 ml, solución acuosa 1 M), tetrahidrofurano (9,9 ml) y metanol (2,6 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego se agregó hidróxido sódico (1,9 ml, solución acuosa 2 M, 3,8 mmol) y se agitó la mezcla a 60 °C durante 8 h. Tras el enfriamiento, se eliminaron los solventes bajo presión reducida, se diluyó el residuo con agua y se acidificó usando ácido clorhídrico. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y etanol y se secó para dar el compuesto del título (350 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 309 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I98

1-metil-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo (isómero 1)



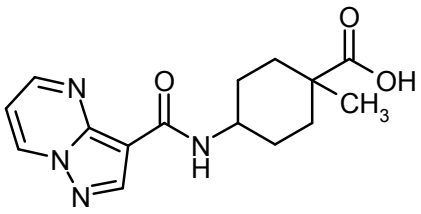
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (572 mg, 1,10 mmol) a una mezcla de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (163 mg, 1,00 mmol), 4-amino-1-metilciclohexanocarboxilato de etilo (204 mg, 1,10 mmol),

y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,70 ml, 4,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (11 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash para dar el compuesto del título (348 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 331 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I99

ácido 1-metil-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (isómero 1)



Se preparó de manera análoga a la síntesis de ácido 1-metil-4-({[5-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (isómero 1) usando 1-metil-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de etilo (isómero 1) (345 mg) como material de partida para dar el compuesto del título (185 mg).

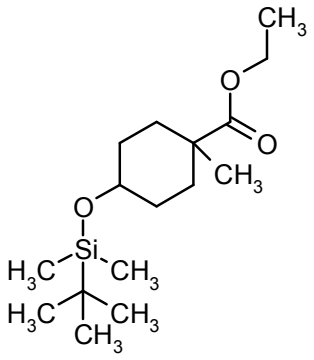
LC-MS (Método 1): R_t = 0,75 min; MS (ESIpos): m/z = 303 $[M+H]^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: 1,106 (16,00), 1,143 (0,58), 1,162 (0,99), 1,180 (1,54), 1,198 (0,82), 1,235 (0,65), 1,262 (3,73), 1,286 (4,81), 1,305 (2,16), 1,340 (0,61), 1,819 (1,08), 1,831 (2,01), 1,838 (2,25), 1,841 (2,28), 1,850 (1,63), 1,864 (1,12), 1,884 (0,68), 2,042 (1,66), 2,049 (1,68), 2,062 (2,15), 2,065 (2,15), 2,071 (1,94), 2,100 (0,49), 2,305 (0,48), 2,647 (0,50), 3,638 (1,15), 3,809 (0,76), 4,094 (0,60), 4,112 (0,60), 7,226 (2,43), 7,237 (2,66), 7,244 (2,55), 7,250 (0,60), 7,255 (2,55), 7,721 (1,83), 7,740 (1,73), 8,534 (9,15), 8,541 (0,53), 8,778

(0,41), 8,784 (0,45), 8,791 (2,75), 8,795 (3,01), 8,802 (2,88), 8,806 (2,76), 9,269 (3,00), 9,274 (2,83), 9,287 (3,15), 9,291 (2,73).

Compuesto intermedio I100

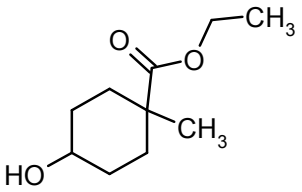
4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-metilciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans)



Se preparó de manera análoga a la síntesis de 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(2-cloroetil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans) usando 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo (2,50 g, 8,73 mmol) y yodometano (820 µl, 13 mmol) como materiales de partida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (100 g Cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto del título como mezcla de isómeros cis-/trans (1,27 g).

Compuesto intermedio I101

4-hidroxi-1-metilciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans)

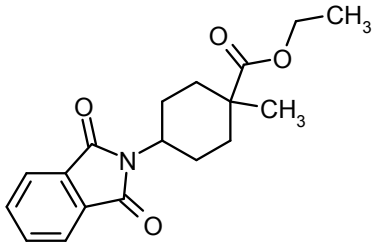


Se agregó fluoruro de tetra-N-butilamonio (8,5 ml, 8,5 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) a una solución de 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-metilciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans) (1,27 g, 4,23 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se vertió la mezcla en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo, 20% -> 50% acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como mezcla de isómeros cis-/trans (518 mg).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, señales características para ambos isómeros): δ [ppm] = 4,48 (d, 0,75H), 4,44 (d, 0,25H), 4,13-4,02 (m, 2H), 3,61-3,45 (m, 0,25H), 1,11 (s, 1H), 1,07 (s, 2H).

Compuesto intermedio I102

4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-metilciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans)



Se preparó de manera análoga a la síntesis de 2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1) usando 4-hidroxi-1-

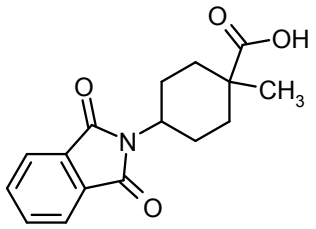
metilciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans) (510 mg, 2,74 mmol) como material de partida para dar el compuesto del título como mezcla de isómeros cis-/trans (290 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m/z = 316 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, señales características para ambos isómeros): δ [ppm] = 7,90-7,80 (m, 4H), 4,17 (q, 0,5H), 4,08 (q, 1,50H), 4,03-3,92 (m, 1H), 1,27 (s, 2H), 1,20 (t, 2,2H), 1,13 (s, 0,6H).

Compuesto intermedio I103

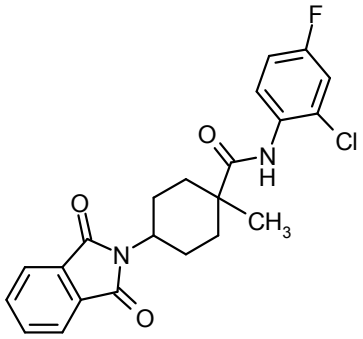
ácido 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-metilciclohexanocarboxílico (mezcla de isómeros cis-/trans)



Se agitó una mezcla de 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-metilciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans) 285 mg, 0,904 mmol), hidróxido de litio (2,3 ml, solución acuosa 1 M, 2,3 mmol), tetrahidrofurano (5,9 ml) y metanol (1,6 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche, se agregó hidróxido sódico (1,1 ml, solución acuosa 2 M, 2,3 mmol) y se agitó la mezcla a 60°C durante 8 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción, luego se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y etanol y se secó para dar el producto en bruto el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación (453 mg).

Compuesto intermedio I104

N-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-metilciclohexanocarboxamida (mezcla de isómeros cis-/trans)

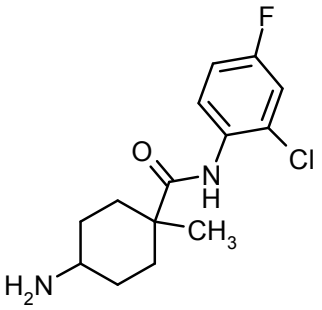


Se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (710 µl, 5,8 mmol) a una solución de ácido 4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-metilciclohexanocarboxílico (mezcla de isómeros cis-/trans) (445 mg, 1,46 mmol) en diclorometano (20 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h. Se agregaron piridina (710 µl, 8,7 mmol) y 2-cloro-4-fluoroanilina (350 µl, 2,9 mmol) y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente y 4 h a 40°C. Para la elaboración, se agregó solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un filtro siliconado y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto del título como mezcla de isómeros cis-/trans (610 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,29 min y 1,37 min; MS (ESIpos): m/z = 415,3 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I105

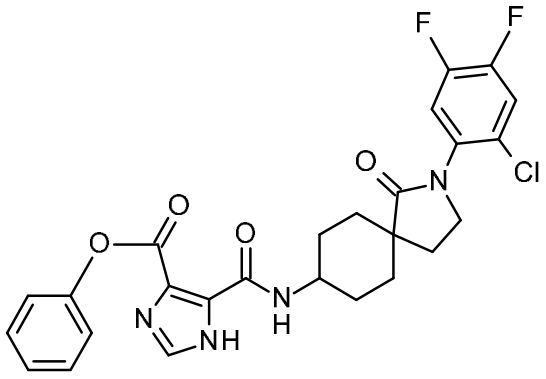
4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metilciclohexanocarboxamida (mezcla de isómeros cis-/trans)



Se agitó una mezcla de N-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-metilciclohexanocarboxamida (mezcla de isómeros cis-/trans) (610 mg, 1,47 mmol) e hidrato de hidrazina (360 µl, 7,4 mmol) en etanol (13 ml) durante 3 h a 80°C. Tras el enfriamiento, se separó por filtración el líquido precipitado, se lavó con etanol y se concentró el líquido filtrado para dar el compuesto del título como mezcla de isómeros, el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación (308 mg).

Compuesto intermedio I106

5-{[trans-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1)



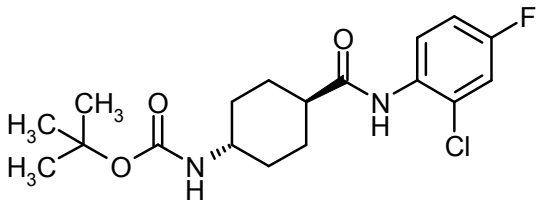
A una mezcla de trans-8-amino-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (500 mg, 1,59 mmol) en diclorometano (9,7 ml), se le agregó 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarboxilato de difenilo (340 mg, 794

µmol) y trietilamina (220 µl). Se agitó la mezcla durante 5 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró el producto y se purificó mediante cromatografía flash para dar el compuesto del título (870 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos) m/z = 529,1 $[M+H]^+$.

Compuesto intermedio I107

{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

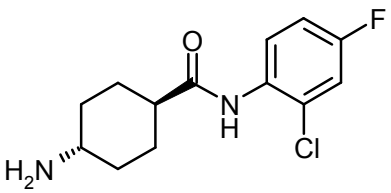


Se llevó a cabo la reacción para 2 lotes en paralelo: a una solución de ácido trans-4-(terc-butoxicarbonilamino)ciclohexano-1-carboxílico (25 g, 103 mmol) en tetrahidrofurano (500 mL) se le agregó 2-cloro-4-fluoro-anilina (14,96 g, 103 mmol) y piridina (163 g, 2,06 mol). Luego se agregó cloruro de fosforilo (94,2 g, 614 mmol) a la mezcla a -20 °C. Se agitó la mezcla a -20 °C durante 1 h. Luego, se calentó la mezcla hasta 15 °C lentamente y se agitó durante otras 3 h. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) indicó que la reacción se había completado. Se vertió la mezcla de reacción en agua (2,5 l) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2x 1 l). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 800 mL), agua (1 l) y salmuera saturada (800 ml). Las fases orgánicas de ambos lotes fueron combinadas y concentradas *in vacuum* hasta aprox. 1/5 volumen. Se filtró el sólido formado, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar el primer lote de N-[4-[(2-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]ciclohexil] carbamato trans-terc-butílico (30 g) como un sólido blanco. Se concentró el líquido filtrado *in vacuum* para dar un sólido amarillo. Se recristalizó el sólido a partir de acetato de etilo para dar el segundo lote de N-[4-[(2-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil]ciclohexil] carbamato trans-terc-butílico (10 g) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 8,35-8,31 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,03-7,01 (m, 1H), 4,45 (br. s, 1H), 3,25 (br. s, 1H), 2,25-2,05 (m, 5H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,21-1,18 (m, 2H).

Compuesto intermedio I108

sal del ácido clorhídrico de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida



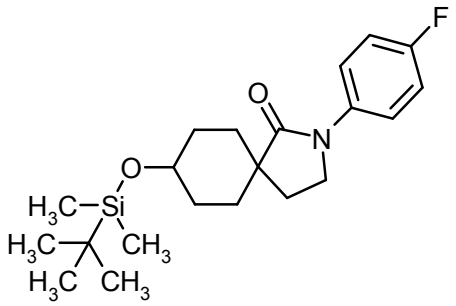
x HCl

A una solución de N-[4-[(2-cloro-4-fluoro-fenil)carbamoil] ciclohexil]carbamato trans-terc-butílico (40 g, 108 mmol) en acetato de etilo (150 ml) se le agregó ácido clorhídrico (solución 4 M en acetato de etilo, 250 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo = 3:1) indicó que la reacción se había completado. Se recolectó el sólido formado por filtración, se lavó con acetato de etilo para dar sal del ácido clorhídrico de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (30.7 g, 93% de rendimiento) como un sólido blanco.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,58 (s, 1H), 8,16 (s, 3H), 7,59-7,56 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 2,99 (br. s, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H),2,03-1,90 (m, 4H), 1,50-1,39 (m, 4H).

Compuesto intermedio I109

8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona



Se agregó por goteo hexametildisilazida de litio (43 ml, 43 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano) por espacio de 20 min a una solución de 4-fluoroanilina (2,63 g, 23,6 mmol, CAS No 371-40-4) en tetrahidrofurano (190 ml) a -78°C y se agitó la mezcla durante 1 h a esa temperatura. Se agregó por goteo trans-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(2-cloroetil) ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans) (7,50 g, 21,5 mmol) durante 1 h y luego la mezcla se agitó durante 2 h a -78°C. Se agregó una cantidad catalítica de yoduro potásico y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Para la elaboración, se agregó solución de bicarbonato sódico y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (340 g cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo, 0% -> 10% acetato de etilo) para dar 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona en 3 fracciones: Fracción 1 (4,08 g, isómero 1), fracción 2 (0,66 g, mezcla de isómero 1 e isómero 2, 6:4), y fracción 3 (0,450 g, isómero 2).

Fracción 1 (isómero 1): LC-MS (Método 2): R_t = 1,77 min; MS (ESIpos) m/z = 378,3 $[M+H]^+$.

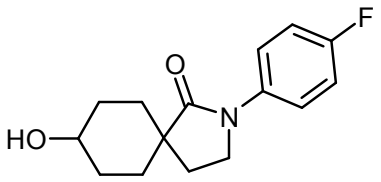
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,76-7,63 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,75 (t, 2H), 2,04-1,88 (m, 4H), 1,70-1,52 (m, 6H), 1,32-1,20 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H)

Fracción 3 (isómero 2): LC-MS (Método 2): R_t = 1,74 min; MS (ESIpos) m/z = 378,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,75-7,63 (m, 2H), 7,26-7,13 (m, 2H), 3,76 (t, 2H), 3,68-3,56 (m, 1H), 2,02 (t, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,65-1,47 (m, 4H), 1,43-1,26 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,06 (s, 6H)

Compuesto intermedio I110

2-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



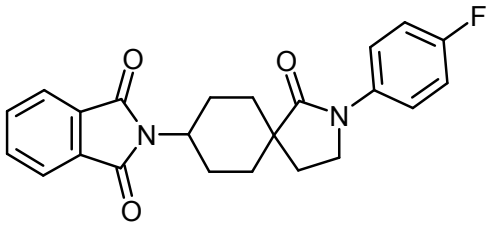
Se agregó fluoruro de tetra-n-butilamonio (32 ml, 32 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) a una solución de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (4,07 g, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano (93 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Para la elaboración, se vertió la mezcla en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y concentraron bajo presión reducida. Se agitó el residuo con tolueno, se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con hexanos y se secó para dar el compuesto del título (1,37 g). Se concentró de licor madre y se purificó mediante cromatografía flash (50 g cartucho Snap, hexanos/acetato de etilo-gradiente, 0 -> 100% acetato de etilo) para dar una segunda fracción del compuesto del título (1,08 g).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,96 min; MS (ESIneg): m/z = 264,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,74-7,65 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 2H), 4,40 (d, 1H), 3,80-3,71 (m, 3H), 2,03-1,88 (m, 4H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 2H)

Compuesto intermedio I111

2-[2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1)



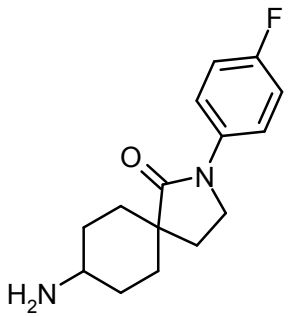
Se agregó por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (1,5 ml, 7,8 mmol) a una mezcla de 2-(4-fluorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (1,37 g, 5,02 mmol), ftalimida (1,15 g, 7,80 mmol) y trifenilfosfina (2,05 g, 7,80 mmol) en tetrahidrofurano (62 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se agitó el producto en bruto con una mezcla de acetato de etilo y metanol. Se recolectó el precipitado mediante filtración, y se secó para dar el compuesto del título (0,68 g).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 393,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,90-7,80 (m, 4H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 4,10-3,99 (m, 1H), 3,83 (t, 2H), 2,32-2,18 (m, 2H), 2,13 (t, 2H), 1,79-1,60 (m, 6H)

Compuesto intermedio I112

8-amino-2-(4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



Se agitó una mezcla de 2-[2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1) (650 mg, 1,66 mmol) e hidrato de hidrazina (410 µl, 8,3 mmol) en etanol (14 ml) a 80°C durante 3,5 h. Tras el enfriamiento, se separó por filtración el líquido precipitado, se lavó con etanol y se concentró el

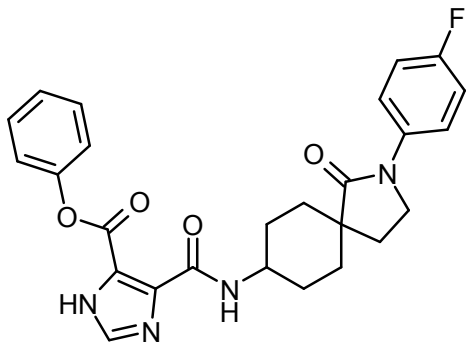
líquido filtrado para dar el compuesto del título (473 mg), el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,92 min; MS (ESIneg): m/z = 263,2 $[M+H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,035 (0,96), 1,052 (2,14), 1,070 (1,47), 1,075 (1,34), 1,087 (1,34), 1,106 (3,66), 1,118 (3,61), 1,134 (3,91), 1,146 (3,78), 1,166 (1,89), 1,178 (1,83), 1,487 (1,53), 1,495 (1,75), 1,513 (11,79), 1,519 (13,89), 1,543 (5,00), 1,552 (5,79), 1,576 (1,26), 1,585 (1,40), 1,691 (4,46), 1,700 (4,54), 1,712 (2,46), 1,724 (4,21), 1,734 (3,86), 1,969 (8,64), 1,978 (1,78), 1,986 (14,80), 1,995 (1,80), 2,003 (8,99), 2,323 (0,73), 2,327 (0,99), 2,331 (0,74), 2,523 (3,96), 2,534 (4,15), 2,544 (2,18), 2,551 (1,29), 2,561 (1,95), 2,571 (0,98), 2,665 (0,82), 2,669 (1,10), 2,673 (0,85), 3,269 (2,76), 3,411 (0,98), 3,428 (1,31), 3,446 (1,20), 3,732 (9,69), 3,740 (1,89), 3,749 (15,42), 3,757 (1,95), 3,766 (9,36), 7,176 (0,73), 7,184 (9,43), 7,190 (2,88), 7,197 (1,29), 7,202 (3,56), 7,207 (16,00), 7,212 (3,80), 7,217 (1,51), 7,224 (3,03), 7,229 (10,48), 7,238 (0,96), 7,666 (0,87), 7,674 (10,20), 7,680 (3,37), 7,687 (10,70), 7,692 (5,38), 7,698 (9,95), 7,704 (3,23), 7,710 (9,38), 7,719 (0,95), 7,757 (1,66), 7,765 (1,48), 7,772 (1,51), 7,780 (1,94), 8,022 (2,00), 8,030 (1,53), 8,037 (1,50), 8,045 (1,61).

Compuesto intermedio I113

4-{[2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-5-carboxilato de fenilo (isómero 1)



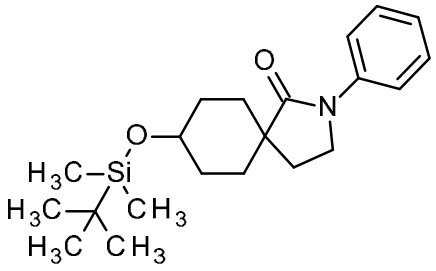
Se agitó una mezcla de 8-amino-2-(4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (190 mg, 652 µmol), 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-

d]pirazin-1,6-dicarboxilato de difenilo (140 mg, 326 µmol) y trietilamina (110 µl, 789 µmol) en tetrahidrofurano (10 ml) durante 2.5 h a 60°C. Se concentró el producto para dar el compuesto del título (0,47 g) el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,95 min; MS (ESIneg): m/z = 477,2 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I114

8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (mezcla de isómeros cis-/trans)



Se agregó por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (43 ml, 1,0 M en THF, 43 mmol) durante 15 minutos a una solución de anilina (2,20 g, 23,6 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) a -78°C y se agitó la mezcla durante 1 h a esa temperatura. Se agregó por goteo una solución de 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(2-cloroetil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans) (7,50 g, 21,5 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) durante 1 h y se agitó la mezcla durante 2 h a -78°C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agregó una cantidad catalítica de yoduro potásico y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Para la elaboración, se agregó solución de bicarbonato sódico y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (340 g cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo, 0% -> 15% acetato de etilo) para dar 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona en 3 fracciones: Fracción 1 (4,22 g, isómero 1), fracción 2 (0,10 g, mezcla de isómero 1 y isómero 2 ca. 7:3), y fracción 3 (0,720 g, isómero 2).

Fracción 1 (isómero 1):

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,68-7,63 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,73 (t, 2H), 2,01-1,86 (m, 4H), 1,68-1,48 (m, 4H), 1,29-1,20 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H)

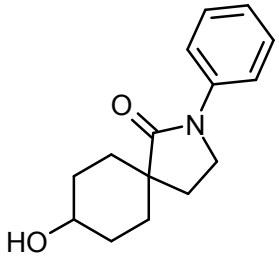
Fracción 3 (isómero 2):

LC-MS (Método 2): R_t = 1,75 min; MS (ESIpos): m/z = 360,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,70-7,64 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 1H), 3,77 (t, 2H), 3,68-3,59 (m, 1H), 2,02 (t, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 4H), 1,41-1,28 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 6H)

Compuesto intermedio I115

8-hidroxi-2-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



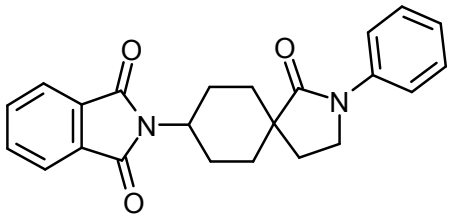
Se agregó fluoruro de tetra-N-butilamonio (35 ml, 35 mmol, solución 1 M en tetrahidrofurano) a una solución de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (4,22 g, 11,7 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se vertió la mezcla en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash para dar el compuesto del título (2,57 g).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos) m/z = 246,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,70-7,65 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,15-7,09 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,80-3,72 (m, 3H), 2,02-1,89 (m, 4H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 2H)

Compuesto intermedio I116

2-[1-oxo-2-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1)



Se agregó por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (3,1 ml, 16 mmol) a una mezcla de 8-hidroxi-2-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (2,57 g, 10,5 mmol), ftalimida (2,31 g, 15,7 mmol) y trifenilfosfina (4,12 g, 15,7 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se agitó el residuo con metanol. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con metanol y se secó para dar el compuesto del título (1,55 g).

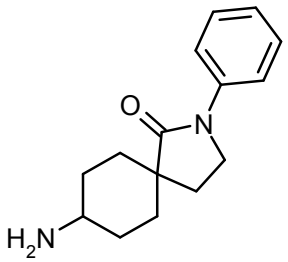
LC-MS (Método 2): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 375,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,643 (1,29), 1,650 (1,67), 1,665 (4,54), 1,672 (5,19), 1,687 (5,97), 1,694 (10,51), 1,715 (5,81), 1,720 (6,64), 1,737 (4,60), 1,743 (3,98), 1,759 (0,83), 2,124 (6,62), 2,136 (11,32), 2,147 (6,91), 2,223 (1,34), 2,230 (1,72), 2,245 (3,87), 2,252 (4,25), 2,265 (4,01), 2,273 (3,87), 2,287 (1,43), 2,294 (1,29), 2,381 (1,05), 2,384 (1,43), 2,387 (1,08), 2,482 (3,87), 2,486 (5,43), 2,515 (4,28), 2,518 (4,57), 2,521 (5,00), 2,526 (3,04), 2,609 (1,05), 2,612 (1,37), 2,615 (0,99), 3,292 (3,58), 3,330 (2,93), 3,332 (2,02), 3,821 (7,07), 3,827 (2,21), 3,832 (12,83), 3,838 (1,94), 3,844 (6,96), 4,022 (0,83), 4,029 (1,67), 4,035 (1,05), 4,043 (1,83), 4,050 (3,20), 4,056 (1,77), 4,064 (1,02), 4,070 (1,56), 4,077 (0,81), 7,123 (1,86), 7,125 (3,04), 7,127 (2,07), 7,135 (4,17), 7,137 (6,67), 7,148 (2,61),

7,149 (3,60), 7,151 (2,42), 7,364 (1,48), 7,367 (7,34), 7,371 (3,04), 7,379 (10,03), 7,382 (10,08), 7,391 (3,07), 7,394 (7,26), 7,687 (10,49), 7,689 (11,19), 7,698 (4,22), 7,701 (10,81), 7,703 (8,61), 7,831 (4,95), 7,835 (5,08), 7,837 (6,10), 7,838 (6,13), 7,841 (7,07), 7,845 (15,35), 7,850 (7,37), 7,851 (7,72), 7,856 (16,00), 7,860 (7,64), 7,862 (5,89), 7,864 (6,10), 7,865 (5,24), 7,870 (5,08).

Compuesto intermedio I117

8-amino-2-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



Se agitó una mezcla de 2-[1-oxo-2-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1) (1,52 g, 4,06 mmol) e hidrato de hidrazina (1,0 ml, 20 mmol) en etanol (35 ml) a 80°C durante 4 h. Tras el enfriamiento, se separó por filtración el líquido precipitado, se lavó con etanol y se concentró el líquido filtrado y se agitó el residuo con diclorometano. Se filtró el sólido y se lavó el líquido filtrado con agua y salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y concentraron para dar el compuesto del título (958 mg), el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

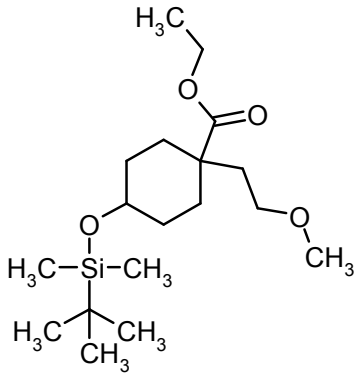
LC-MS (Método 2): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 245 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,064 (1,39), 1,076 (1,43), 1,096 (3,87), 1,107 (3,73), 1,124 (4,08), 1,135 (4,07), 1,156 (2,00), 1,168 (2,05), 1,486 (3,05), 1,496 (3,28), 1,517 (15,63), 1,526 (12,73), 1,548 (6,21), 1,557 (6,92), 1,581 (1,83), 1,590 (1,97), 1,686 (4,76), 1,695 (4,69), 1,707 (2,54), 1,719 (4,39), 1,729 (3,95), 1,974 (8,96), 1,983 (1,90), 1,991 (15,09), 2,000 (1,77), 2,009 (9,33), 2,323 (0,68), 2,327 (0,92), 2,523 (3,98), 2,541 (1,91), 2,665 (0,69), 2,669 (0,92), 2,674 (0,68), 3,742 (10,14), 3,751 (1,87), 3,759 (16,00), 3,767 (2,00), 3,776 (9,73), 5,760 (4,33),

7,096 (2,00), 7,098 (3,51), 7,101 (1,94), 7,117 (7,97), 7,132 (2,99), 7,135 (4,69), 7,138 (2,57), 7,336 (1,20), 7,341 (9,36), 7,346 (3,36), 7,354 (1,91), 7,360 (11,38), 7,363 (12,49), 7,368 (2,16), 7,376 (3,14), 7,381 (9,20), 7,386 (1,46), 7,652 (1,46), 7,658 (12,44), 7,660 (13,69), 7,663 (7,17), 7,674 (3,70), 7,679 (13,01), 7,683 (9,56), 7,687 (1,93).

Compuesto intermedio I118

4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(2-metoxietil)ciclohexanocarboxilato de etilo



Se agregó una solución de 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans) (7,50 g, 26,2 mmol) en tetrahidrofurano (59 ml) durante 25 min a una solución de diisopropilamina de litio (35 ml, solución 2 M en tetrahidrofurano, 71 mmol) en tetrahidrofurano (39 ml) a -5°C y se agitó la mezcla durante 2,5 h a esa temperatura. Se agregó 2-bromoetil metil éter (6,6 ml, 71 mmol, CAS No 6482-24-2) durante 20 min y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (340 g Cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo, 0% -> 10% acetato de etilo) para dar 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(2-metoxietil)ciclohexanocarboxilato de etilo como mezcla de isómeros: Fracción 1 (5.30 g, cis/trans cerca de 3.3:1, en base a ^{1}H RMN); Fracción 2 (2,10 g, isómero cis en base a ^{1}H RMN).

Fracción 1 (mezcla de isómeros cis-/trans):

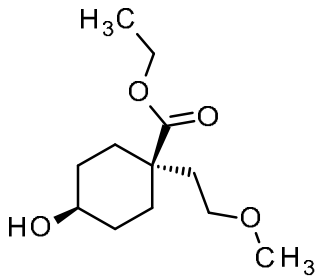
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, señales características trans-isómero): δ [ppm] = 3,88-3,82 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 4H), 0,87 (s, 6H)

Fracción 2 (cis-isómero):

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,08 (q, 1H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,10-1,97 (br, s,, 2H), 1,76-1,51 (m, 4H), 1,28-1,12 (m, 7H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 9H)

Compuesto intermedio I119

cis-4-hidroxi-1-(2-metoxietil)ciclohexanocarboxilato de etilo

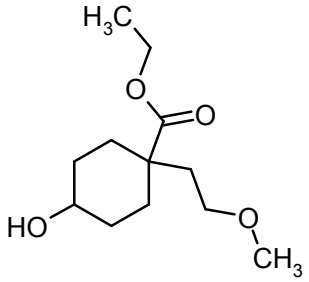


Se agregó fluoruro de tetra-n-butilamonio (17 ml, solución 1 M en tetrahidrofurano, 17 mmol) a una solución de cis-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(2-metoxietil)ciclohexanocarboxilato de etilo (fracción 2) (2,00 g, 5,80 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Para la elaboración, se vertió la mezcla en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (50 g cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo, 40% -> 90% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,15 g).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 4,48 (d, 1H), 4,08 (q, 2H), 3,39-3,30 (m, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,89-1,49 (m, 5H), 1,22-1,02 (m, 7H)

Compuesto intermedio I120

4-hidroxi-1-(2-metoxietil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans)

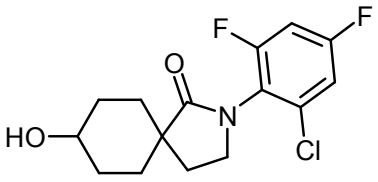


Se preparó de manera análoga a la síntesis de cis-4-hidroxi-1-(2-metoxietil)ciclohexanocarboxilato de etilo usando 4-{[terc-butil (dimetil) silil]oxi}-1-(2-metoxietil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans) (4,10 g, 1,9 mmol, cis/trans: cerca de 3.3:1 en función de ^{1}H RMN) como material de partida para dar 4-hidroxi-1-(2-metoxietil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans) (2,27 g, 81% de rendimiento, aprox. 2.8:1 mezcla cis-/trans en función de ^{1}H RMN).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6, solamente señales características isómero trans): δ [ppm] = 4,41 (d, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,16 (s, 3H)

Compuesto intermedio I121

2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-8-hidroxi-2-aza**s**piro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



Se agitó una mezcla de 4-hidroxi-1-(2-metoxietil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans) (2,50 g, 10,9 mmol), 2-cloro-4,6-difluoroanilina (1,95 g, 11,9 mmol, CAS No 36556-56-6) y cloruro de dimetilaluminio (22 ml, solución 1 M en hexano, 22 mmol) en tolueno (57 ml), bajo atmósfera de argón durante 4 h a temperatura ambiente seguido por 6 h bajo reflujo. Para la

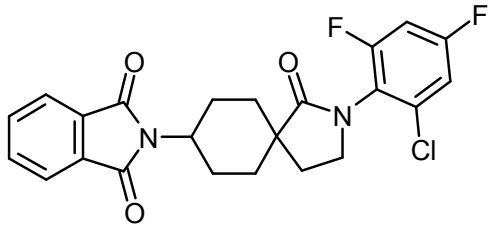
elaboración, se vertió la mezcla en agua helada, se extrajo con with acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25g Cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo, 20% -> 50% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,31 g) como isómero único (isómero 1).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 316,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,57-7,46 (m, 2H), 4,41 (d, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 1H), 2,07 (t, 2H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H), 1,34-1,22 (m, 2H)

Compuesto intermedio I122

2-[2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1)



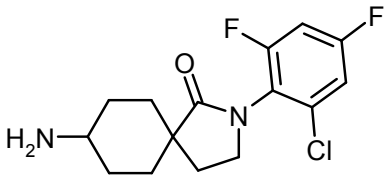
Se agregó por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (2,2 ml, 11 mmol) a una mezcla de 2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (2,31 g, 7,32 mmol), ftalimida (1,61 g, 11,0 mmol, CAS No 85-41-6) y trifenilfosfina (2,88 g, 11,0 mmol) en tetrahidrofurano (87 ml) y se agitó la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (100 g Cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo, 0% -> 50% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (38 mg) como isómero único en función de ^{1}H RMN.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,34 min; MS (ESIpos): m/z = 445,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,658 (1,11), 1,669 (2,14), 1,679 (1,46), 1,701 (3,50), 1,710 (3,71), 1,722 (3,83), 1,752 (2,68), 2,221 (2,53), 2,224 (2,57), 2,240 (4,74), 2,258 (4,04), 2,281 (1,52), 2,293 (1,46), 2,322 (1,19), 2,327 (1,52), 2,332 (1,01), 2,518 (4,43), 2,523 (2,76), 2,539 (0,91), 2,664 (0,86), 2,669 (1,26), 2,673 (0,91), 3,549 (1,63), 3,555 (1,38), 3,566 (1,07), 3,573 (1,94), 3,590 (0,99), 3,643 (1,05), 3,658 (1,75), 3,661 (1,54), 3,667 (1,15), 3,677 (1,38), 3,682 (1,54), 4,049 (1,30), 7,506 (1,13), 7,513 (1,67), 7,528 (1,50), 7,537 (2,90), 7,544 (2,41), 7,547 (2,08), 7,551 (1,46), 7,554 (1,85), 7,559 (2,47), 7,565 (2,47), 7,569 (2,02), 7,572 (1,11), 7,576 (1,44), 7,824 (1,85), 7,830 (1,26), 7,835 (3,58), 7,841 (3,79), 7,846 (14,58), 7,853 (16,00), 7,859 (5,25), 7,865 (3,67), 7,870 (1,32), 7,876 (1,79).

Compuesto intermedio I123

8-amino-2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)

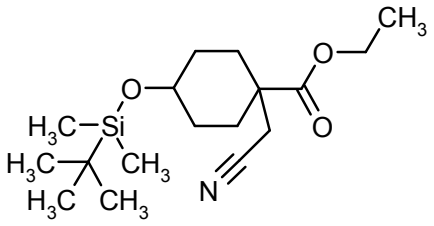


Se agitó una mezcla de 2-[2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1) (4,40 g, 9,89 mmol) y metanamina (7,1 ml, 40 % solución acuosa, 99 mmol, CAS No 74-89-5) en etanol (25 ml, 430 mmol), durante 3 h a 60°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se agitó el residuo con acetonitrilo. Se recolectó el precipitado formado por filtración, se agitó con una mezcla de diclorometano y metanol (4:1) y se recolectó el precipitado mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (627 mg, 55 % de pureza por LC-MS) el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 315,1 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I124

4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(cianometil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans)



Se agregó por goteo diisopropilamida de litio (21 ml, solución 2 M en tetrahidrofurano, 42 mmol) a una solución de 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans) (13,2 g, 46,1 mmol) en tetrahidrofurano (62 ml) a -73°C y se agitó la mezcla durante 30 min a esa temperatura. Se agregó por goteo bromoacetonitrilo (4,8 ml, 69 mmol, CAS No 590-17-0) y luego se agitó la mezcla durante 1 h a la misma temperatura y luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 2,5h. Para la elaboración, se agregó agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (340 g Cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo, 10% -> 18% acetato de etilo) para dar el compuesto del título en 3 fracciones: fracción 1 (0,33 g, 2% de rendimiento, isómero único en función de ^{1}H RMN, isómero 2), fracción 2 (4,26 g, 28 % de rendimiento, mezcla de isómero 1 e isómero 2, cerca de 9:1 en función de ^{1}H RMN), fracción 3 (3,17 g, 21 % de rendimiento, isómero único en función de ^{1}H RMN, isómero 1).

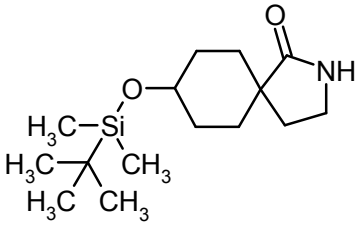
Fracción 1 (isómero 2):

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,14 (q, 2H), 3,87-3,80 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,87-1,67 (m, 4H), 1,62-1,42 (m, 4H), 1,20 (t, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 6H)

Fracción 3 (isómero 1): ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4,15 (q, 2H), 3,71-3,62 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,44-1,25 (m, 4H), 1,21 (t, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,03 (s, 6H)

Compuesto intermedio I125

8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)

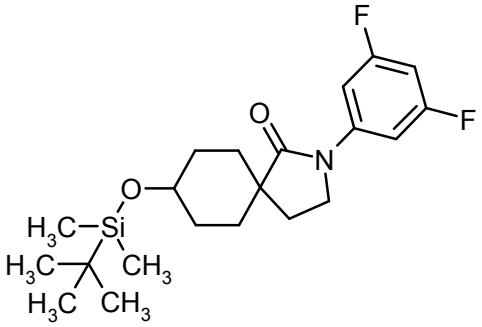


Se cargó una autoclave con una mezcla de 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(cianometil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans) (7,40 g, 22,7 mmol) , catalizador Níquel Raney (4,67 g) y amoníaco (102 ml, 2 M en etanol, 204 mmol) y luego se presurizó con hidrógeno (30 bar). Se agitó la mezcla a 40°C durante toda la noche. Tras el enfriamiento, se separó por filtración el catalizador, se lavó con etanol y se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en tolueno (59 ml), se agregó trietilamina (6 ml) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4,40 g) como isómero único.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,41 (br. s., 1H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,09 (t, 2H), 1,89-1,75 (m, 4H), 1,62-1,39 (m, 4H), 1,13-1,03 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H)

Compuesto intermedio I126

8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(3,5-difluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



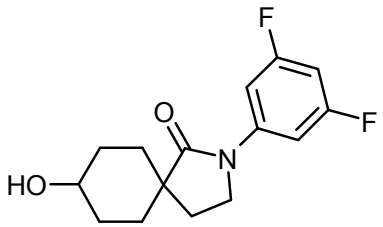
Se calentó una mezcla de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (425 mg, 1,50 mmol), 1,3-difluoro-5-yodobenceno (360 mg, 1,50 mmol, CAS No 2265-91-0), yoduro de cobre(I) (143 mg, 0,750 mmol), N,N′-dimetiletilendiamina (164 µl, 1,50 mmol) y carbonato potásico (435 mg, 3,15 mmol) en dioxano (26 ml) hasta 160°C durante 2 h en un reactor de microondas. Tras el enfriamiento, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de célite, y se concentró el líquido filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g Snap Cartrige, hexanos/acetato de etilo-gradiente, 0% -> 50% acetato de etilo) para dar el compuesto del título como isómero único (575 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,79 min; MS (ESIpos): m/z = 396,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,50-7,41 (m, 2H), 6,98-6,91 (m, 1H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,72 (t, 2H), 2,00-1,85 (m, 4H), 1,63-1,47 (m, 4H), 1,28-1,20 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H)

Compuesto intermedio I127

2-(3,5-difluorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



Se agregó fluoruro de tetra-N-butilamonio (4,4 ml, solución 1 M en tetrahidrofurano, 4,4 mmol) a una solución de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(3,5-difluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (575 mg, 1,45 mmol**)** en tetrahidrofurano (12 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se vertió la mezcla en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g Cartucho Snap,

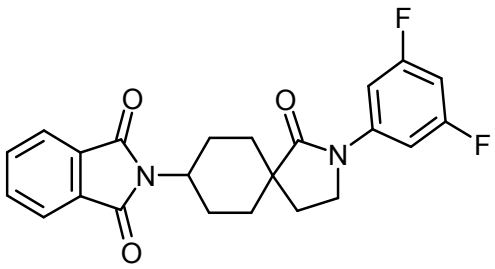
hexanos/acetato de etilo-gradiente, 0% -> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (360 mg) como isómero único.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 282,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,172 (0,92), 1,225 (2,23), 1,236 (4,58), 1,246 (2,71), 1,258 (2,69), 1,269 (4,97), 1,279 (2,62), 1,493 (1,16), 1,501 (1,88), 1,510 (1,33), 1,534 (4,19), 1,555 (2,58), 1,564 (3,63), 1,572 (2,07), 1,623 (1,63), 1,635 (4,43), 1,647 (4,73), 1,658 (2,80), 1,669 (2,91), 1,681 (2,69), 1,693 (1,00), 1,892 (3,17), 1,902 (3,43), 1,925 (4,73), 1,932 (4,38), 1,954 (3,20), 1,963 (8,89), 1,980 (12,37), 1,988 (3,52), 1,997 (7,11), 2,327 (0,75), 2,523 (1,72), 2,669 (0,76), 3,735 (9,42), 3,745 (4,95), 3,752 (16,00), 3,770 (7,96), 4,404 (8,55), 4,411 (8,77), 6,958 (1,28), 6,964 (2,69), 6,970 (1,62), 6,981 (2,59), 6,987 (5,17), 6,993 (3,07), 7,004 (1,38), 7,010 (2,63), 7,016 (1,49), 7,460 (1,20), 7,467 (1,49), 7,472 (6,64), 7,478 (7,94), 7,482 (3,17), 7,498 (7,85), 7,504 (6,53), 7,509 (1,39), 7,515 (1,32).

Compuesto intermedio I128

2-[2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1)



Se agregó por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (370 µl, 1,9 mmol) a una mezcla de 2-(3,5-difluorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (355 mg, 1,26 mmol), ftalimida (279 mg, 1,89 mmol, CAS No 85-41-6) y trifenilfosfina (497 mg, 1,89 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g Cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo, 0% -> 50% acetato de etilo)

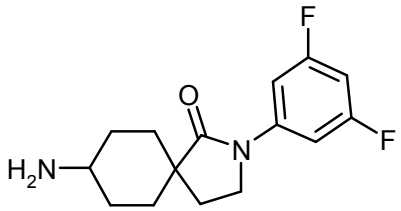
seguido por recristalización a partir de metanol para dar el compuesto del título (203 mg) como isómero único, junto con impurezas desconocidas.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,40 min; MS (ESIpos): m/z = 411,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,172 (0,71), 1,645 (1,93), 1,655 (2,38), 1,677 (1,77), 1,699 (4,64), 1,705 (4,64), 1,730 (3,01), 1,738 (2,67), 1,988 (1,06), 2,116 (3,10), 2,134 (5,42), 2,151 (3,27), 2,219 (1,57), 2,230 (1,87), 2,251 (1,70), 2,262 (1,65), 2,327 (1,01), 2,518 (2,97), 2,523 (2,08), 2,665 (0,71), 2,669 (1,02), 3,821 (3,42), 3,839 (5,73), 3,856 (3,34), 4,034 (0,94), 4,045 (1,42), 6,994 (1,39), 7,000 (0,91), 7,012 (1,42), 7,017 (2,81), 7,023 (1,73), 7,041 (1,34), 7,046 (0,83), 7,499 (3,35), 7,505 (4,00), 7,509 (1,54), 7,525 (3,96), 7,530 (3,34), 7,815 (12,58), 7,823 (2,53), 7,830 (1,68), 7,834 (3,76), 7,841 (4,21), 7,846 (14,71), 7,854 (16,00), 7,860 (5,45), 7,866 (3,96), 7,870 (1,65), 7,877 (2,20).

Compuesto intermedio I129

8-amino-2-(3,5-difluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



Se agitó una mezcla de 2-[2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1) (203 mg, 495 µmol) e hidrato de hidrazina (120 µl, 2,5 mmol) en etanol (4.2 ml) a 80°C durante 3 h. Tras el enfriamiento, se separó por filtración el líquido precipitado, se lavó con etanol y se concentró el líquido filtrado para dar el compuesto del título (105 mg), el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

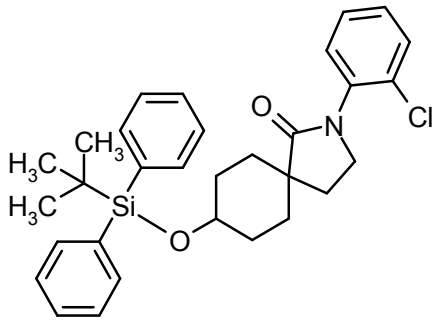
LC-MS (Método 2): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 281,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,030 (0,57), 1,048 (1,25), 1,065 (1,80), 1,082 (1,55), 1,092 (3,05), 1,108 (3,48), 1,123 (3,82), 1,141 (3,44), 1,151 (2,12),

1,168 (2,00), 1,507 (13,82), 1,516 (16,00), 1,524 (7,74), 1,533 (11,06), 1,541 (7,10), 1,566 (0,96), 1,575 (0,86), 1,683 (4,85), 1,693 (4,98), 1,705 (2,73), 1,717 (4,60), 1,726 (4,30), 1,766 (1,02), 1,973 (8,33), 1,990 (14,43), 2,008 (8,60), 2,318 (1,09), 2,323 (1,43), 2,327 (1,09), 2,331 (0,64), 2,525 (4,42), 2,535 (2,53), 2,544 (1,50), 2,553 (1,98), 2,563 (1,07), 2,659 (1,14), 2,665 (1,52), 2,669 (1,23), 3,317 (2,96), 3,424 (0,96), 3,442 (0,82), 3,742 (8,63), 3,752 (2,37), 3,761 (14,34), 3,768 (2,64), 3,778 (8,40), 6,961 (1,39), 6,967 (2,89), 6,973 (1,91), 6,984 (2,89), 6,990 (5,64), 6,996 (3,53), 7,008 (1,52), 7,013 (2,84), 7,019 (1,73), 7,450 (0,66), 7,456 (1,46), 7,462 (1,87), 7,467 (7,12), 7,473 (9,01), 7,493 (9,01), 7,499 (7,74), 7,504 (1,96), 7,511 (1,48), 7,518 (0,75), 7,758 (1,41), 7,766 (1,32), 7,773 (1,32), 7,781 (1,57), 8,018 (1,66), 8,026 (1,30), 8,032 (1,30), 8,041 (1,30).

Compuesto intermedio I130

8-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-2-(2-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (mezcla de isómeros cis-/trans)



Se agregó por goteo 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-uro de litio (42 ml, solución 1 M en tetrahidrofurano, 42 mmol, CAS No 4039-32-1) dentro de un lapso de tiempo de 5 minutos a una solución de 2-cloroanilina (2,5 ml, 23 mmol, CAS 95-51-2) en tetrahidrofurano (110 ml) a -78°C y se agitó la mezcla durante 60 min a esa temperatura. Se agregó una solución de 4-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-(2-cloroetil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis/trans) (10,0 g, 21,1 mmol) en tetrahidrofurano (110 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a -78°C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 d. Para la elaboración, se agregó la reacción a una solución de agua y bicarbonato sódico y

se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y concentraron bajo presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía flash (hexano/acetato de etilo gradiente, 0% -> 25% acetato de etilo) para dar el compuesto del título en 2 fracciones: fracción 1 (6,58 g, isómero único en función de ^{1}H RMN, isómero 1), fracción 2 (1,38 g, isómero único en función de ^{1}H RMN, isómero 2).

Fracción 1 (isómero 1): ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,67-7,55 (m, 5H), 7,52-7,30 (m, 9H), 3,97 (br s, 1H), 3,60 (t, 2H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,04 (t, 2H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 2H), 1,05 (s, 9H).

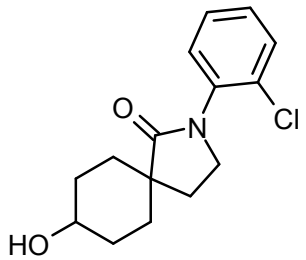
LC-MS (Método 1): R_t = 1,80 min; MS (ESIpos): m/z = 518,3 $[M+H]^+$

Fracción 2 (isómero 2): ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 7,68-7,60 (m, 4H), 7,57-7,30 (m, 10H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,60 (t, 2H), 2,09 (t, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,61-1,35 (m, 6H), 1,03 (s, 9H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,82 min; MS (ESIpos): m/z = 518,2 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I131

2-(2-clorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



Se agitó una solución de 8-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-2-(2-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (6,58 g, 12,7 mmol) y fluoruro de tetra-butilamonio (19 ml, 1,0 M, 19 mmol, CAS No 429-41-4) en tetrahidrofurano (100 ml) durante toda la noche a temperatura ambiente, luego se calentó la mezcla hasta reflujo y se agitó bajo reflujo durante 6 h. Para la elaboración se concentró la mezcla, y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente cloruro

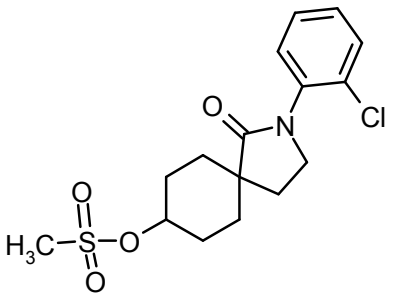
de metileno/acetato de etilo, 0% -> 100% acetato de etilo), se concentraron las fracciones que contenían producto y se filtró el precipitado resultante y se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (2,87 g).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 280,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,266 (1,31), 1,277 (2,48), 1,288 (1,54), 1,299 (1,50), 1,310 (2,68), 1,321 (1,50), 1,517 (1,13), 1,544 (2,15), 1,552 (2,32), 1,560 (1,32), 1,570 (1,50), 1,579 (2,09), 1,587 (1,23), 1,667 (2,31), 1,679 (2,44), 1,691 (1,47), 1,701 (1,59), 1,714 (1,43), 1,924 (1,88), 1,934 (1,98), 1,952 (2,17), 1,957 (2,50), 1,962 (2,31), 1,967 (2,07), 1,985 (1,68), 1,988 (1,48), 1,995 (1,43), 2,023 (4,60), 2,040 (8,41), 2,057 (4,78), 3,584 (5,50), 3,601 (9,02), 3,618 (5,21), 3,736 (1,68), 3,743 (1,66), 4,387 (6,30), 4,395 (6,08), 7,346 (1,34), 7,354 (1,75), 7,360 (1,85), 7,364 (1,31), 7,369 (4,25), 7,376 (1,80), 7,379 (3,50), 7,386 (12,67), 7,390 (16,00), 7,394 (8,00), 7,398 (1,43), 7,402 (2,42), 7,405 (2,71), 7,409 (1,23), 7,538 (0,76), 7,542 (3,23), 7,546 (3,78), 7,549 (2,58), 7,560 (2,60),7,563 (4,00), 7,567 (2,82).

Compuesto intermedio I132

metanosulfonato de 2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-ilo (isómero 1)



Se agregó trietilamina (1,7 ml) a una solución de 2-(2-clorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (2,86 g, 10,2 mmol) en cloruro de metileno (24 ml) a -20°C, luego se agregó por goteo cloruro de metanosulfonilo (960 µl, 12 mmol) y se agitó la mezcla durante 60 min a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de metileno y luego se lavó con bicarbonato sódico

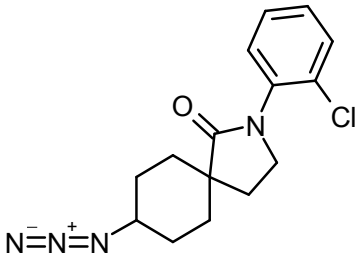
y cloruro sódico, se filtró la fase orgánica a través de un filtro hidrófobo y luego se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,68 g).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 358,0 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,074 (1,35), 2,091 (2,54), 2,109 (1,41), 3,195 (16,00), 3,331 (10,85), 3,350 (1,28), 3,613 (1,63), 3,631 (2,80), 3,648 (1,56), 7,369 (0,85), 7,381 (1,17), 7,400 (2,48), 7,405 (3,41), 7,408 (4,42), 7,415 (1,22), 7,418 (1,60), 7,553 (1,01), 7,557 (1,49), 7,559 (0,85), 7,571 (0,82), 7,575 (1,27).

Compuesto intermedio I133

8-azido-2-(2-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)

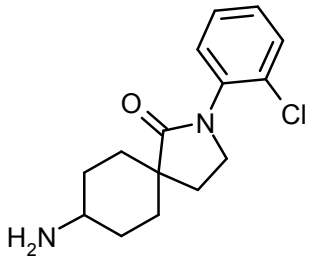


Se agitó una suspensión de metanosulfonato de 2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-ilo (isómero 1) (3,67 g, 10,3 mmol) y azida sódica (867 mg, 13,3 mmol, CAS No 26628-22-8) en N,N-dimetilformamida (32 ml) a 80°C durante 5,5 h. Se vertió la mezcla en agua, se agitó durante 15 minutos, se separó por filtración el precipitado resultante para dar el compuesto del título (2.58 g), el cual se utilizó de inmediato en la etapa siguiente sin más purificación.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 305,1 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I134

8-amino-2-(2-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



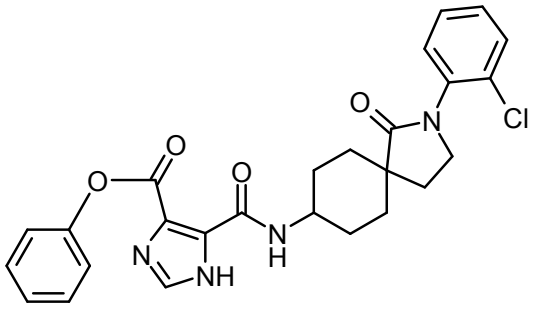
A la solución de 8-azido-2-(2-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (2,58 g, 8,47 mmol) en tetrahidrofurano (29 ml), se le agregó trifenilfosfano (2,66 g, 10,2 mmol,) y agua destilada (460 µl). Se agitó la mezcla durante 15 h a temperatura ambiente y luego a 50°C durante 2 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g cartucho Snap, gradiente cloruro de metileno/metanol, 0% -> 100% metanol), para dar el compuesto del título (1,93 g).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 279,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,077 (0,64), 1,098 (1,28), 1,128 (2,06), 1,157 (1,61), 1,180 (0,91), 1,515 (2,39), 1,541 (5,41), 1,549 (6,94), 1,564 (6,62), 1,572 (7,02), 1,703 (2,34), 1,710 (2,38), 1,722 (1,34), 1,733 (2,18), 1,743 (2,04), 2,044 (5,13), 2,052 (0,81), 2,061 (8,77), 2,071 (0,84), 2,078 (5,31), 2,327 (0,53), 2,518 (3,70), 2,523 (1,79), 2,527 (1,36), 2,534 (0,76), 2,544 (1,03), 2,554 (0,48), 2,669 (0,55), 3,590 (5,77), 3,599 (0,92), 3,608 (8,73), 3,617 (0,92), 3,625 (5,57), 7,348 (1,09), 7,355 (1,57), 7,363 (2,48), 7,370 (5,30), 7,376 (3,51), 7,382 (6,60), 7,387 (16,00), 7,392 (7,51), 7,403 (3,80), 7,407 (0,94), 7,417 (0,59), 7,422 (0,75), 7,426 (0,50), 7,542 (5,55), 7,547 (3,46), 7,552 (1,73), 7,557 (1,18), 7,562 (4,24), 7,567 (2,31), 7,571 (0,87).

Compuesto intermedio I135

5-{[2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1)



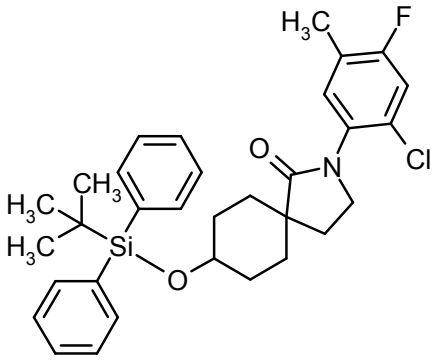
A la solución de 8-amino-2-(2-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (1,00 g, 3,59 mmol) en tetrahidrofurano (55 ml), se le agregó 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarboxilato de difenilo (922 mg, 2,15 mmol) y trietilamina (600 µl). Se agitó la mezcla durante 15 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (40 g cartucho Snap, gradiente cloruro de metileno/metanol, 0% -> 5% metanol), para dar el compuesto del título (1,10 g).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 493,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,333 (0,61), 1,349 (0,70), 1,361 (0,81), 1,378 (0,73), 1,619 (2,61), 1,627 (2,93), 1,644 (2,04), 1,908 (0,89), 1,935 (0,83), 2,045 (1,43), 2,062 (2,70), 2,080 (1,48), 3,574 (1,66), 3,591 (2,92), 3,608 (1,60), 3,730 (0,40), 3,739 (0,47), 3,750 (0,43), 3,758 (0,48), 5,760 (16,00), 7,285 (2,51), 7,305 (3,01), 7,333 (1,70), 7,352 (1,20), 7,362 (0,88), 7,370 (1,46), 7,378 (1,47), 7,386 (6,03), 7,400 (1,63), 7,473 (2,25), 7,493 (2,86), 7,513 (1,37), 7,541 (1,06), 7,546 (1,37), 7,557 (0,82), 7,561 (1,43), 7,950 (4,39), 13,597 (0,58).

Compuesto intermedio I136

8-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (mezcla de isómeros cis-/trans)



Se agregó por goteo 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-uro de litio (42 ml, solución 1 M en tetrahidrofurano, 42 mmol, CAS No 4039-32-1) dentro de un lapso de tiempo de 5 minutos a una solución de 2-cloro-4-fluoro-5-metilanilina (3,79 g, 23,2 mmol, CAS No 124185-35-9) en tetrahidrofurano (110 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla durante 30 min a esa temperatura. Se agregó una solución de 4-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-(2-cloroetil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis/trans) (10,0 g, 21,1 mmol) en tetrahidrofurano (110 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a -78°C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 d. Para la elaboración, se agregó la reacción a una solución de agua y bicarbonato sódico y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y concentraron bajo presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía flash (100 g Cartucho Snap, gradiente hexano/acetato de etilo, 5% -> 30% acetato de etilo) se concentraron las fracciones que contenían producto y luego se purificaron por segunda vez mediante cromatografía flash (120 g cartucho Snap, gradiente hexano/acetato de etilo, 5% -> 40% acetato de etilo para dar el compuesto del título en 2 fracciones: fracción 1 (5,85 g, isómero único en función de ^{1}H RMN, isómero 1), fracción 2 (1,21 g, isómero único en función de ^{1}H RMN, isómero 2).

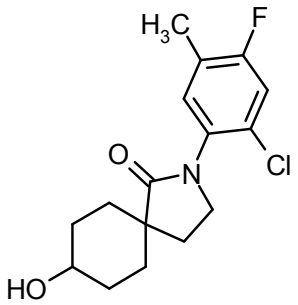
Fracción 1 (isómero 1):

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,65-7,58 (m, 4H), 7,52-7,34 (m, 8H), 3,96 (br s, 1H), 3,56 (t, 2H), 2,23 (d, 3H), 2,09 (td, 2H), 2,04-1,99 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 1,04 (s, 9H).

Fracción 2 (isómero 2): ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 7,66-7,59 (m, 4H), 7,50-7,41 (m, 7H), 7,33 (d, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,58-3,52 (m, 2H), 2,20 (d, 3H), 2,07 (t, 2H), 1,77 (br dd, 2H), 1,58-1,33 (m, 6H), 1,02 (s, 9H).

Compuesto intermedio I137

2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



Se agitó una mezcla de 8-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (5,85 g, 10,6 mmol) y fluoruro de N,N,N-tributilbutan-1-aminio (16 ml, 1,0 M, 16 mmol, CAS No 429-41-4) en tetrahidrofurano (86 ml), durante toda la noche a 40°C. Se calentó la reacción hasta reflujo y se agitó durante 6 h bajo reflujo. Para la elaboración, se concentró la mezcla bajo presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía flash (100g cartucho Snap, gradiente cloruro de metileno/acetato de etilo, 0% -> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3,08 g).

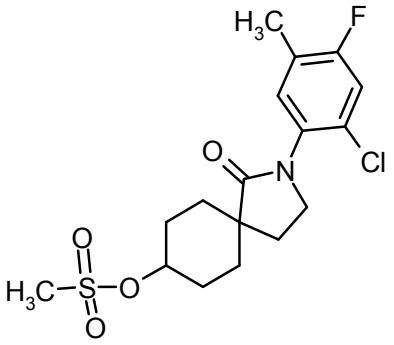
LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 312,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,908 (0,90), 1,251 (1,39), 1,262 (2,68), 1,275 (1,73), 1,283 (1,75), 1,295 (3,03), 1,307 (1,69), 1,503 (0,77), 1,511 (1,22), 1,520 (0,90), 1,537 (2,42), 1,545 (2,58), 1,564 (1,70), 1,572 (2,25), 1,582 (1,24), 1,648 (0,99), 1,659 (2,42), 1,672 (2,60), 1,683 (1,59), 1,693 (1,71), 1,705 (1,54), 1,911 (1,90), 1,921 (2,07), 1,944 (2,71), 1,953 (2,22), 1,972 (1,73), 1,982 (1,46), 1,988 (0,84), 2,007 (4,49), 2,024 (8,49), 2,041 (4,70), 2,215 (15,90), 2,220 (16,00), 2,518 (1,55), 2,523 (1,10), 3,545 (5,40), 3,553 (1,05), 3,563 (8,86), 3,571 (1,08),

3,579 (5,13), 3,731 (1,81), 3,738 (1,81), 4,385 (7,03), 4,392 (7,00), 7,345 (4,32), 7,347 (4,05), 7,364 (4,02), 7,367 (3,93), 7,471 (6,69), 7,495 (6,65).

Compuesto intermedio I138

Metanosulfonato de 2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-ilo (isómero 1)



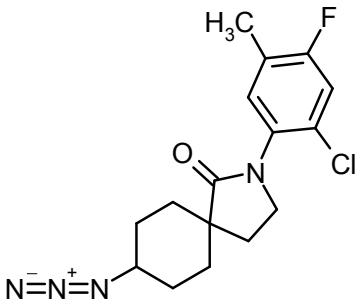
Se agregó trietilamina (1,7 ml) a una solución de 2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (3,05 g, 9,78 mmol) en cloruro de metileno (23 ml) a -20°C, luego se agregó por goteo cloruro de metanosulfonilo (920 µl, 12 mmol) y se agitó la mezcla durante 60 min a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de metileno y luego se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico, se filtró la fase orgánica a través de un filtro hidrófobo y luego se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,89 g).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 390,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,896 (0,42), 0,914 (1,00), 0,932 (0,49), 1,158 (0,67), 1,175 (1,45), 1,194 (0,73), 1,451 (0,89), 1,461 (0,53), 1,484 (0,82), 1,494 (0,52), 1,784 (0,82), 1,811 (0,58), 1,817 (0,98), 1,840 (1,02), 1,845 (0,99), 1,870 (0,97), 1,907 (0,46), 1,976 (0,70), 1,985 (0,69), 1,996 (0,59), 2,010 (0,64), 2,021 (0,53), 2,057 (1,35), 2,074 (2,55), 2,091 (1,38), 2,219 (5,20), 2,223 (5,27), 2,291 (1,15), 3,193 (16,00), 3,350 (0,94), 3,359 (1,43), 3,575 (1,57), 3,592 (2,72), 3,609 (1,50), 4,854 (0,59), 4,861 (0,72), 4,867 (0,59), 7,369 (1,34), 7,389 (1,33), 7,482 (1,97), 7,505 (1,97).

Compuesto intermedio I139

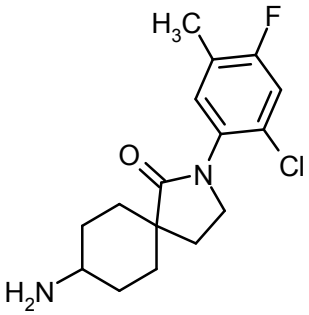
8-azido-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



Se agitó una mezcla de metanosulfonato de 2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-ilo (isómero 1) (3,88 g, 9,95 mmol) y azida sódica (841 mg, 12,9 mmol, CAS No 26628-22-8) en N,N-dimetilformamida (31 ml, 400 mmol) a 80°C durante 5,5 h. Se vertió la mezcla en agua, se agitó durante 15 minutos, se filtró el precipitado resultante para dar el compuesto del título (3,23 g), el cual se utilizó de inmediato en la etapa siguiente sin más purificación.

Compuesto intermedio I140

8-amino-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



A la solución de 8-azido-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (3,23 g, 9,59 mmol) en tetrahidrofurano (33 ml, 400 mmol), se le agregó trifenilfosfano (3,02 g, 11,5 mmol) y agua destilada (520 µl, 29 mmol). Se agitó la mezcla durante 15 h a temperatura ambiente y luego durante 2h a 50°C.

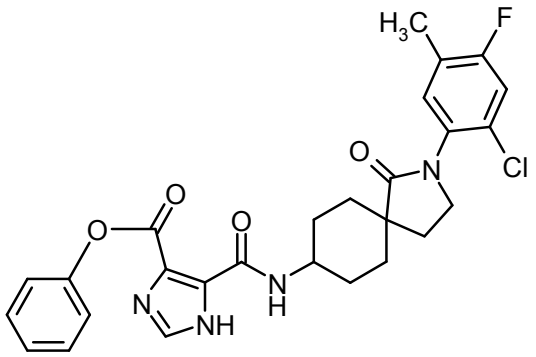
Se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g Cartucho Snap, gradiente cloruro de metileno/metanol, 0% -> 100% metanol), para dar el compuesto del título (2,47 g).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 311,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,420 (1,60), 1,434 (2,04), 1,450 (1,93), 1,463 (2,30), 1,585 (1,11), 1,610 (2,98), 1,619 (2,98), 1,648 (5,92), 1,891 (2,48), 1,914 (2,24), 2,043 (3,71), 2,060 (7,26), 2,078 (3,98), 2,216 (15,15), 2,220 (16,00), 3,156 (3,78), 3,580 (4,20), 3,597 (7,23), 3,614 (4,07), 5,754 (13,93), 7,346 (4,03), 7,348 (4,01), 7,365 (4,04), 7,367 (3,87), 7,480 (5,98), 7,504 (5,98).

Compuesto intermedio I141

5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1)



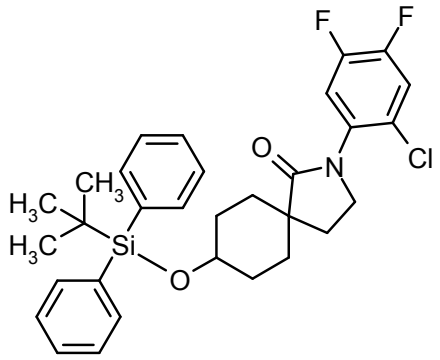
A la solución de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (1,00 g, 3,22 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), se le agregó 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarboxilato de difenilo (827 mg, 1,93 mmol) y trietilamina (540 µl). Se agitó la mezcla durante 15 h a temperatura ambiente, luego se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (40 g Cartucho Snap, gradiente cloruro de metileno/metanol, 0% -> 5% metanol), para dar el compuesto del título (1,39 g).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 525,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,357 (1,49), 1,604 (4,33), 1,613 (5,25), 1,631 (2,77), 1,639 (2,34), 1,906 (1,55), 1,929 (1,44), 2,028 (2,45), 2,046 (4,76), 2,063 (2,61), 2,207 (11,24), 2,211 (11,05), 2,221 (1,64), 3,534 (2,85), 3,552 (5,08), 3,569 (2,83), 5,759 (16,00), 7,282 (4,05), 7,284 (5,04), 7,287 (2,91), 7,297 (1,78), 7,303 (6,01), 7,306 (4,92), 7,311 (1,85), 7,314 (1,76), 7,328 (1,45), 7,332 (3,37), 7,343 (3,23), 7,348 (2,56), 7,351 (2,37), 7,354 (1,40), 7,363 (3,12), 7,471 (8,17), 7,476 (2,10), 7,485 (1,69), 7,490 (5,66), 7,494 (8,03), 7,506 (1,43), 7,511 (2,91), 7,950 (9,76).

Compuesto intermedio I142

8-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (mezcla de isómeros cis-/trans)



Se agregó por goteo 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-uro de litio (42 ml, solución 1 M en tetrahidrofurano, 42 mmol, CAS No 4039-32-1) dentro de un lapso de tiempo de 5 minutos a una solución de 2-cloro-4,5-difluoroanilina (3,88 g, 23,2 mmol) en tetrahidrofurano (110 ml) a -78°C y se agitó la mezcla durante 1 h a esa temperatura. Se agregó una solución de 4-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-(2-cloroetil)ciclohexanocarboxilato de etilo (10,0 g, 21,1 mmol) en tetrahidrofurano (110 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a -78°C. Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 d. Para la elaboración, se agregó la mezcla de reacción a una mezcla de agua y solución de bicarbonato sódico y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico y concentraron bajo presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía flash (340 g

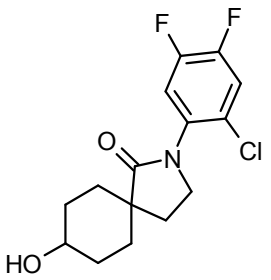
Cartucho Snap, gradiente hexano/acetato de etilo, 5% -> 25% acetato de etilo). Se concentraron las fracciones que contenían producto y se purificaron por segunda vez mediante cromatografía flash (120 g Cartucho Snap, gradiente hexano/acetato de etilo, 5% -> 25% acetato de etilo) para dar el compuesto del título en 2 fracciones: fracción 1 (7,53 g, isómero único en función de ^{1}H RMN, isómero 1, contiene impurezas de anilina e isómero 2), fracción 2 (1,13 g, isómero 2).

Fracción 1 (isómero 1): ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,67-7,55 (m, 5H), 7,52-7,30 (m, 9H), 3,97 (br s, 1H), 3,60 (t, 2H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,04 (t, 2H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 2H), 1,05 (s, 9H).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,80 min; MS (ESIpos): m/z = 518,3 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I143

2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



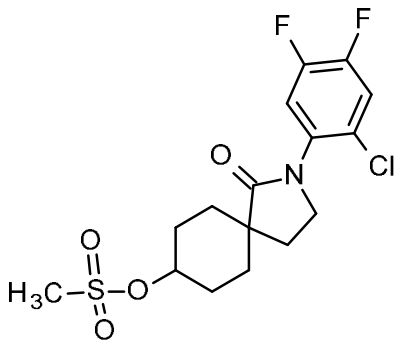
Se agregó fluoruro de N,N,N-tributilbutan-1-aminio (38 ml, 1,0 M en THF, 38 mmol, CAS No 429-41-4) a una solución de 8-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro [4.5]decan-1-ona (isómero 1) (14,2 g, 25,1 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) y se agitó la mezcla a 80°C durante 6 h. Para la elaboración, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico y cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (120 g Cartucho Snap, gradiente cloruro de metileno/acetato de etilo, 0% -> 10% acetato de etilo) se concentraron las fracciones que contienen producto bajo presión reducida y se purificó el residuo por segunda vez mediante cromatografía flash

(120 g cartucho Snap, gradiente hexano/acetato de etilo, 20% -> 100% acetato de etilo para dar el compuesto del título (5,31 g).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,87 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,74 (br d, 1H), 3,60 (t, 2H), 2,04 (t, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,69 (dq, 2H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,35-1,24 (m, 2H)

Compuesto intermedio I144

metanosulfonato de 2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-ilo (isómero 1)



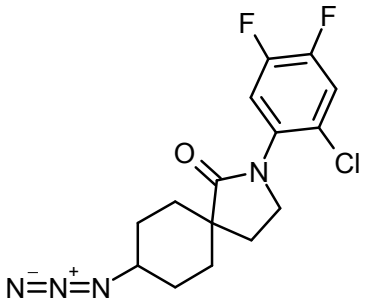
Se agregón trietilamina (1,6 ml) y cloruro de metanosulfonilo (890 µl, 11 mmol) a 0°C a una solución de 2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (3,00 g, 9,50 mmol) en cloruro de metileno (23 ml), se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Para la elaboración, se diluyó la mezcla con cloruro de metileno, se extrajo con bicarbonato sódico y con cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico, luego se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,37 g).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 394,0 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,88 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 4,92-4,80 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,09 (t, 2H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,93-1,74 (m, 4H), 1,55-1,43 (m, 2H).

Compuesto intermedio I145

8-azido-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)

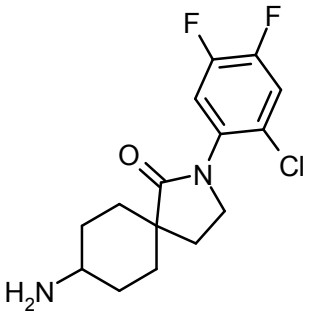


Se agregó azida sódica (1,23 g, 18,9 mmol, CAS No 26628-22-8) a una solución de metanosulfonato de 2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-ilo (isómero 1) (5,74 g, 14,6 mmol) en dimetilformamida (45 ml), se agitó la mezcla a 65°C durante 12 h. Para la elaboración, se vertió la mezcla en agua, se separó por filtración el líquido precipitado y se lavó con agua para dar el compuesto del título (2,96 g).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 341,2 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I146

8-amino-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



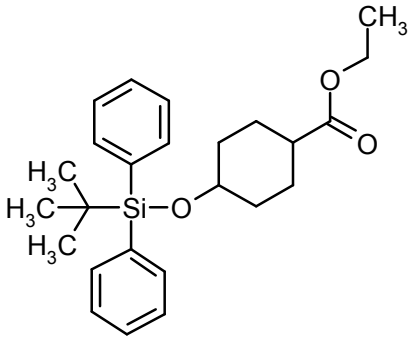
A una solución de 8-azido-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (2,96 g, 8,69 mmol) y trifenilfosfano (2,73 g, 10,4 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se le agregó agua destilada (470 µl), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía

flash (100 g Cartucho Snap, gradiente cloruro de metileno/metanol, 10% metanol) para dar el compuesto del título (963 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,72 min; MS (ESIpos): m/z = 315,2 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I147

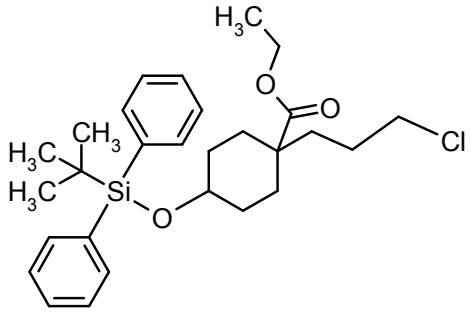
4-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo



Se agregó por goteo terc-butil(cloro)difenilsilano (18 ml, 68 mmol, CAS No 58479-61-1) a una mezcla de 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (9,4 ml, 57 mmol, CAS No 17159-80-7), 1H-imidazol (9,68 g, 142 mmol, CAS No 16681-56-4) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (348 mg, 2,85 mmol, CAS No 1122-58-3) en dimetilformamida (81 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Para la elaboración, se vertió la mezcla en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas hasta alcanzar pH=7. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (340 g Cartucho Snap, gradiente hexano/acetato de etilo, 5% -> 30% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (21 g).

Compuesto intermedio I148

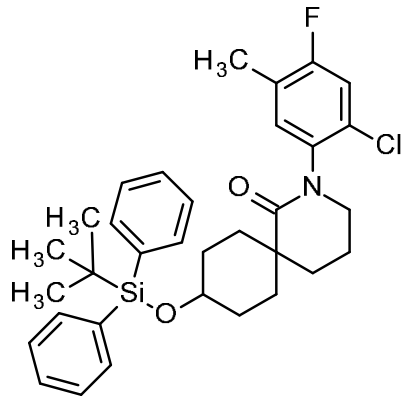
4-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-(3-cloropropil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis/trans)



A una solución de 4-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis/trans) (38,9 g, 94,7 mmol) en tetrahidrofurano (140 ml) se le agregó di(propan-2-il)azanuro de litio (59 ml, 2,0 M (THF; heptano, etilbenceno), 120 mmol) a <-70°C, y se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos, luego se agregó por goteo 1-bromo-3-cloropropano (14 ml, 140 mmol, CAS No 109-70-6). Se calentó la solución hasta temperatura ambiente en el lapso de tiempo de 2 h. Para la elaboración se vertió la mezcla en solución de cloruro sódico, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro sódico saturado, se filtraron sobre un filtro hidrófobo y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (750 g Cartucho Snap, hexano / acetato de etilo, 0%->10%acetato de etilo) para dar el compuesto del título (45 g).

Compuesto intermedio I149

9-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1)

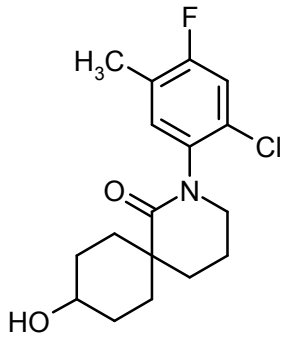


Se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (46 ml, 1,0 M en THF, 46 mmol) durante 5 minutos por goteo a una solución de 2-cloro-4-fluoro-5-metilanilina (4,05 g, 25,4 mmol, CAS No 124185-35-9) en tetrahidrofurano (250 ml) a <-70°C y se agitó la mezcla durante 1 h a -78°C. Se agregó una solución de -4-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-(3-cloropropil) ciclohexano carboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis/trans) (11,3 g, 23,1 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a -78°C y luego a temperatura ambiente durante 5 d. Para la elaboración, se agregó una solución de agua y solución de bicarbonato sódico y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro sódico saturado, se filtraron a través de un filtro hidrófobo y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (340 g Cartucho Snap, gradiente hexano /acetato de etilo, 0% -> 50% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (6,69 g, en función de ^{1}H RMN predominantemente, isómero 1, contiene 2-cloro-4-fluoro-5-metilanilina como impureza).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,035 (1,68), 1,043 (16,00), 1,201 (1,36), 1,219 (0,68), 2,016 (2,18), 2,119 (0,88), 2,124 (0,93), 2,248 (3,05), 2,251 (3,04), 7,332 (0,80), 7,352 (0,81), 7,443 (2,42), 7,462 (2,66), 7,469 (2,00), 7,473 (1,17), 7,485 (2,50), 7,508 (1,29), 7,616 (1,72), 7,618 (2,20), 7,620 (2,14), 7,622 (1,84), 7,635 (1,96), 7,638 (1,92), 7,641 (1,10).

Compuesto intermedio I150

2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-9-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1)

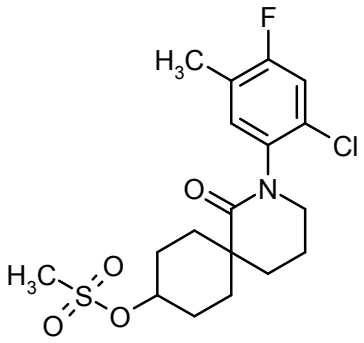


Una mezcla de 9-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (6,69 g, 8,89 mmol) y fluoruro de N,N,N-tributilbutan-1-aminio (13 ml, 1,0 M en THF, 13 mmol, CAS No 429-41-4) en tetrahidrofurano (72 ml, 890 mmol), se agitó a 40°C durante 16 horas. Luego se calentó la mezcla hasta reflujo y se agitó durante 6 h bajo reflujo. Para la elaboración, se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía flash (50g Cartucho Snap, gradiente cloruro de metileno/acetato de etilo, 0% -> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,88 g).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 326,2 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I151

metanosulfonato de 2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-ilo (isómero 1)



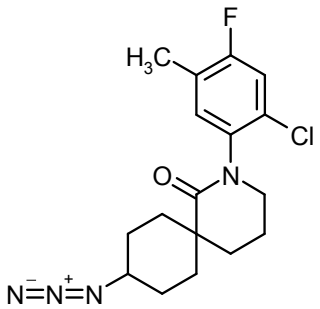
Se agregó por goteo cloruro de metanosulfonilo (480 µl, 6,2 mmol) a una solución de 2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-9-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (1,66 g, 5,09 mmol) en piridina (10 ml, 120 mmol), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 90 minutos. Para la elaboración se vertió la mezcla de reacción en agua, se agregó cloruro sódico y se agitó la solución durante 15 minutos, se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y luego se secó para dar el compuesto del título (1,87 g) como un producto en bruto el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 404,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,413 (1,35), 1,514 (1,34), 1,824 (5,81), 1,875 (3,87), 1,888 (4,06), 2,055 (2,42), 2,090 (2,23), 2,214 (12,53), 3,162 (16,00), 3,521 (1,51), 4,785 (2,10), 7,324 (2,60), 7,343 (2,65), 7,443 (2,67), 7,467 (2,67).

Compuesto intermedio I152

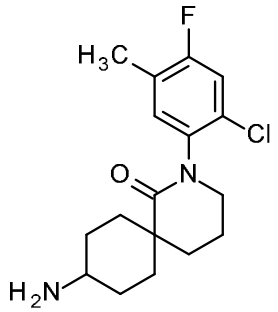
9-azido-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1)



Se agregó azida sódica (301 mg, 4,63 mmol) a una solución de metanosulfonato de 2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-ilo (isómero 1) (1,87 g, 4,63 mmol) en dimetilformamida (14 ml), se agitó la mezcla a 70°C durante 2,5 h, luego se agregaron otros 0,15 eq de azida sódica (45 mg, 0,69 mmol) y se agitó la solución a 70°C durante 1 h. Para la elaboración se vertió la mezcla en una solución de agua y buffer de fosfato pH8, se decantó el agua y se diluyó el residuo con tetrahidrofurano para dar el compuesto del título como una solución en THF, la cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

Compuesto intermedio I153

9-amino-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1)

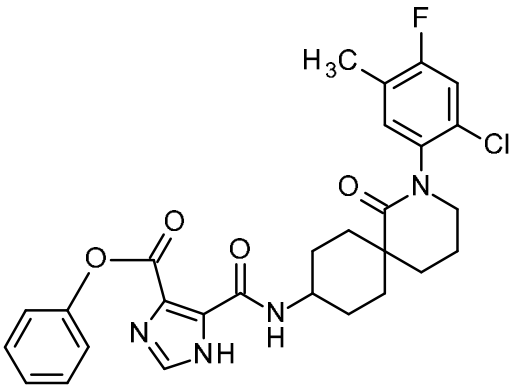


Se agregó trifenilfosfano (1,58 g, 6,02 mmol) a la solución en bruto de 9-azido-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (1,62 g, 4,63 mmol) en tetrahidrofurano (17 ml), se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g Cartucho Snap, gradiente cloruro de metileno/etanol, 0% -> 100% etanol) para dar el compuesto del título (860 mg).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,035 (0,85), 1,052 (1,72), 1,070 (0,87), 1,250 (0,82), 1,277 (2,12), 1,311 (2,22), 1,338 (0,99), 1,580 (1,24), 1,613 (1,61), 1,658 (2,70), 1,698 (2,96), 1,729 (1,46), 1,740 (1,32), 1,764 (1,74), 1,774 (1,50), 1,798 (1,99), 1,808 (2,19), 1,833 (3,31), 1,841 (3,63), 1,854 (5,19), 1,864 (4,53), 1,876 (5,47), 1,888 (3,23), 2,205 (15,98), 2,209 (16,00), 2,669 (0,92), 2,678 (1,03), 2,696 (0,99), 2,706 (1,67), 2,735 (0,81), 3,312 (1,58), 3,325 (1,81), 3,339 (2,17), 3,428 (1,04), 3,445 (1,03), 3,472 (1,24), 3,485 (1,93), 3,500 (1,68), 3,514 (1,34), 7,294 (4,01), 7,314 (4,07), 7,437 (5,72), 7,460 (5,69).

Compuesto intermedio I154

5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1)

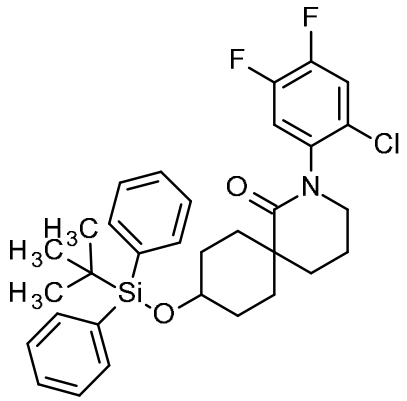


Se agregó trietilamina (350 µl) a una mezcla de 9-amino-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (680 mg, 2,09 mmol) y 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarboxilato de difenilo (538 mg, 1,26 mmol) en tetrahidrofurano (32 ml), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Se separó por filtración el líquido precipitado. Se concentró el licor madre bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,30 g) como material en bruto el cual se utilizó en la etapa siguientes sin más purificación.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 539,2 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I155

9-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1)

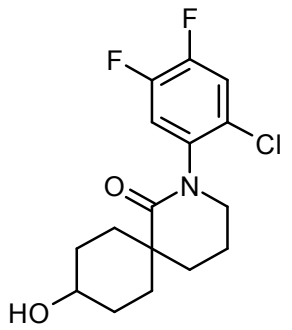


Se agregó bis(trimetilsilil)amida de litio (46 ml, 1,0 M, 46 mmol) durante 5 minutos por goteo a una solución de 2-cloro-4,5-difluoroanilina (4,15 g, 25,4 mmol, CAS No 2613-32-3) en tetrahidrofurano (250 ml) a <-70°C y se agitó la mezcla durante 1 h a -78°C. Se agregó una solución de etil-4-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-(3-cloropropil) ciclohexanocarboxilato (mezcla de isómeros cis/trans) (11,3 g, 23,1 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a -78°C y luego a temperatura ambiente durante 5 d. Para la elaboración, se agregó una solución de agua y bicarbonato sódico y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro sódico saturado, se filtraron a través de un filtro hidrófobo y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (340 g Cartucho Snap, gradiente hexano /acetato de etilo, 0% -> 20% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7,68 g, en función de ^{1}H RMN predominantemente, isómero 1, contiene 2-cloro-4,5 difluoroanilina como impureza).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,980 (1,18), 1,014 (16,00), 1,154 (0,74), 1,172 (1,60), 1,190 (0,81), 1,987 (2,73), 7,398 (0,81), 7,414 (2,57), 7,432 (2,82), 7,440 (2,06), 7,444 (1,32), 7,457 (1,39), 7,587 (2,26), 7,591 (2,21), 7,606 (2,18).

Compuesto intermedio I156

2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-9-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1)



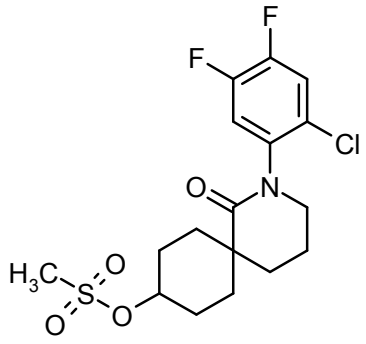
Una mezcla de 9-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (6,69 g, 8,24 mmol) y fluoruro de N,N,N-tributilbutan-1-aminio (12 ml, 1,0 M en THF, 12 mmol) en tetrahidrofurano (67 ml),

se agitó durante toda la noche a 40°C. Se calentó la mezcla hasta reflujo y se agitó durante 6 h bajo reflujo. Para la elaboración, se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (50g Cartucho Snap, gradiente cloruro de metileno/acetato de etilo, 0% -> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,45 g).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 330,1 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I157

metanosulfonato de 2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-ilo (isómero 1)

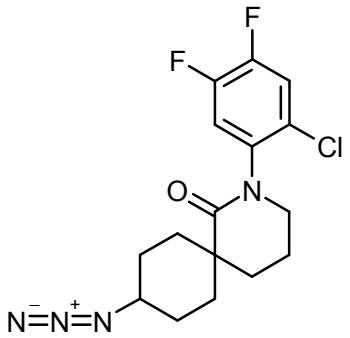


Se agregó por goteo cloruro de metanosulfonilo (410 µl, 5,3 mmol) a una solución de 2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-9-hidroxi-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (1,44 g, 4,37 mmol) en piridina (8,6 ml, 110 mmol), luego se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Para la elaboración se vertió la mezcla de reacción en agua, se agregó cloruro sódico, se agitó la solución durante 15 min, se separó por filtración el líquido precipitado, se lavó con agua y luego se secó para dar el compuesto del título (1,87 g), el cual se utilizó en las etapas siguientes sin más purificación.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 408,1 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I158

9-azido-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1)

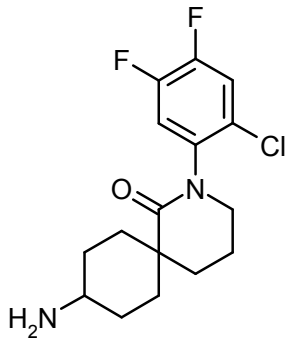


Se agregó azida sódica (239 mg, 3,68 mmol) a una solución de metanosulfonato de 2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-ilo (isómero 1) (1,50 g, 3,68 mmol) en dimetilformamida (11 ml), se agitó a 70°C durante 3 h, luego se agregaron otros 0,15 eq de azida sódica (39 mg, 0,55 mmol). Después de agitación durante 3 h más a 70°C se enfrió la solución hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Para la elaboración se vertió la mezcla en una solución de agua y buffer de fosfato pH8, se decantó el agua, se diluyó el residuo con tetrahidrofurano para dar el compuesto del título como una solución en THF, el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,36 min; MS (ESIpos): m/z = 355,1 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I159

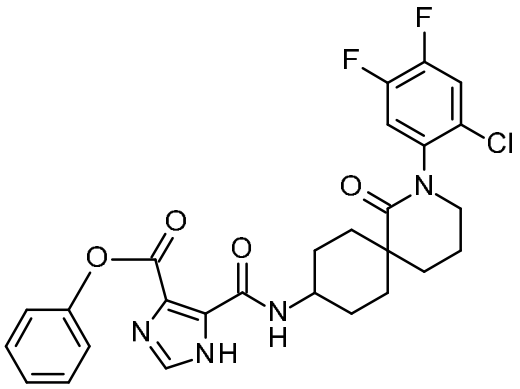
9-amino-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1)



Se agregó trifenilfosfano (1,25 g, 4,78 mmol) a la solución en bruto de 9-azido-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (1,30 g, 3,68 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml), se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g cartucho Snap, gradiente cloruro de metileno/metanol, 0% -> 100% metanol) para dar el compuesto del título (780 mg).

Compuesto intermedio I160

5-{[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1)

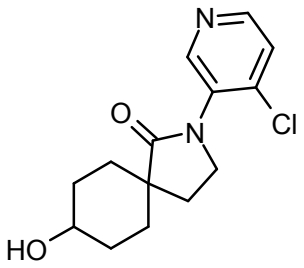


Se agregó trietilamina (280 µl) a una mezcla de 9-amino-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (560 mg, 1,70 mmol) y 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarboxilato de difenilo (438 mg, 1,02 mmol) en tetrahidrofurano (26 ml), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se separó por filtración el líquido precipitado, se concentró el licor madre bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,08 g, 60% de pureza), el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 543,2 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I161

2-(4-cloropiridin-3-il)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)

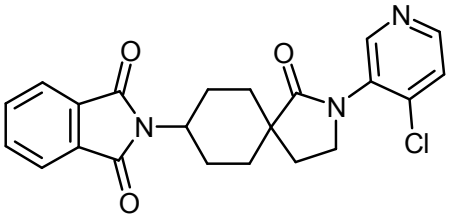


Se agitó una mezcla de 4-hidroxi-1-(2-metoxietil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis-/trans) (450 mg, 1,95 mmol), 4-cloropiridin-3-amina (377 mg, 2,93 mmol, CAS 20511-15-3) y cloruro de dimetilaluminio (3,9 ml, 1,0 M, 3,9 mmol) en dioxano (8,3 ml), bajo atmósfera de argón durante 16 h a 100 °C. Tras el enfriamiento, se vertió la mezcla en agua helada, se extrajo con acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25g cartucho Snap, gradiente acetato de etilo/metanol, 0% -> 10% metanol) para dar el compuesto del título (222 mg) como isómero único (isómero 1).

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,59 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,67 (t, 2H), 2,07 (t, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H), 1,35-1,27 (m, 2H)

Compuesto intermedio I162

2-[2-(4-cloropiridin-3-il)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1)



Se agregó por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (400 µl, 2,0 mmol) a una mezcla de 2-(4-cloropiridin-3-il)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)

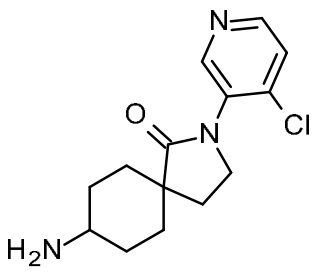
(380 mg, 1,35 mmol), ftalimida (299 mg, 2,03 mmol) y trifenilfosfina (533 mg, 2,03 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (Cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo, 0% -> 20% acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título como isómero único, junto con óxido de trifenilfosfina. Se purificó el producto en bruto por HPLC preparativa [Instrumento: sistema de autopurificación Waters; Columna: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; eluyente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,2 % vol (99%); eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,00–0,50 min 30% B (25->70ml/min), 0,51–5,50 min 30-45% B (70ml/min), DAD scan: 210-400 nm] para dar el compuesto del título (249 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 410,4 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,635 (0,48), 1,636 (0,60), 1,648 (1,13), 1,672 (2,22), 1,682 (2,42), 1,705 (1,37), 1,713 (2,68), 1,733 (2,12), 1,758 (5,28), 1,768 (3,65), 1,793 (1,69), 2,216 (3,45), 2,234 (6,88), 2,251 (4,71), 2,264 (2,15), 2,285 (1,88), 2,296 (1,57), 2,318 (0,96), 2,323 (1,09), 2,327 (1,33), 2,331 (1,16), 2,337 (0,50), 2,523 (2,12), 2,540 (0,77), 2,665 (0,73), 2,669 (0,99), 2,674 (0,70), 3,726 (4,06), 3,744 (6,93), 3,761 (3,94), 3,986 (4,12), 4,015 (4,87), 4,024 (5,02), 4,034 (4,46), 4,045 (4,37), 4,054 (4,63), 4,065 (3,55), 4,076 (2,80), 4,085 (2,77), 4,095 (2,15), 7,702 (6,06), 7,716 (6,34), 7,826 (1,81), 7,832 (1,28), 7,837 (3,47), 7,843 (3,82), 7,849 (14,72), 7,856 (16,00), 7,861 (4,88), 7,867 (3,55), 7,872 (1,33), 7,878 (1,76), 8,517 (7,45), 8,530 (7,15), 8,616 (11,27).

Compuesto intermedio I163

8-amino-2-(4-cloropiridin-3-il)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)

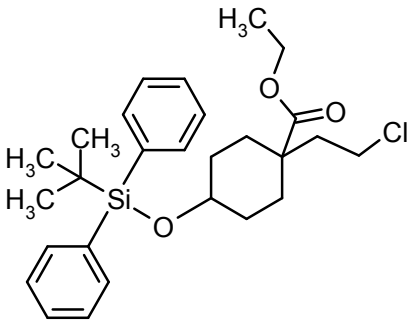


Se agitó una mezcla de 2-[2-(4-cloropiridin-3-il)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1) (240 mg, 586 µmol) e hidrato de hidrazina (150 µl, 2,9 mmol) en etanol (5,0ml) a 80°C durante 3 h. Tras el enfriamiento, se agitó el precipitado con diclorometano, se filtró el sólido y se lavó el líquido filtrado con agua, se filtró a través de un filtro siliconado y concentró para dar el compuesto del título (67,0 mg) el cual se utilizó sin más purificación.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,70 min; MS (ESIneg): m/z = 480 $[M+H]^-$

Compuesto intermedio I164

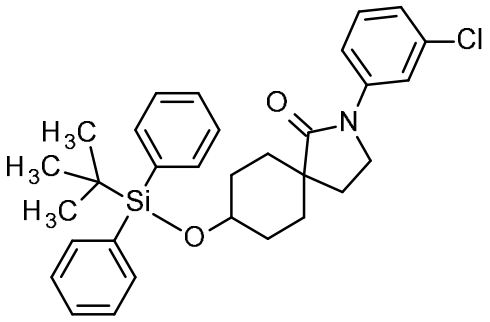
4-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-(2-cloroetil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis/trans)



Se agregó por goteo di(propan-2-il)azanida de litio (98 ml, 2,0 M, 200 mmol, CAS No 4111-54-0) a una solución de 4-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}ciclohexanocarboxilato de etilo (64,2 g, 156 mmol) en tetrahidrofurano (230 ml) a -78°C hasta -70°C, then se agitó la mezcla durante 30 minutos a -78°C. Se agregó 1-bromo-2-cloroetano (20 ml, 230 mmol, CAS No 107-04-0) por goteo a la reacción y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente dentro de un lapso de tiempo de 2 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Para la elaboración, se agregó agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución de cloruro sódico medio saturado (2x) y con solución de cloruro sódico saturado. Se filtró la fase orgánica sobre un filtro hidrófobo y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (750 g Cartucho Snap, gradiente hexano /acetato de etilo, 0% -> 20% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (68,51 g).

Compuesto intermedio I165

8-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-2-(3-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (mezcla de isómeros cis/trans)



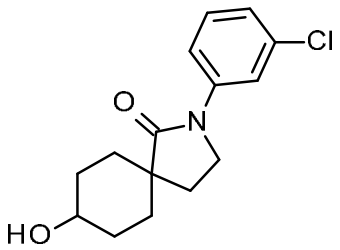
Se agregó 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-uro de bis-(trimetilsilil)amida de litio (42 ml, 1,0 M en THF, 42 mmol) durante un período de 5 minutos por goteo a una solución de 3-cloroanilina (2,5 ml, 23 mmol, CAS No 108-42-9) en tetrahidrofurano (110 ml) a -78°C y se agitó la mezcla durante 1 h a -78°C. Se agregó una solución de 4-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-1-(2-cloroetil)ciclohexanocarboxilato de etilo (10,0 g, 21,1 mmol) en tetrahidrofurano (110 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a -78°C y luego a temperatura ambiente durante 4 d. Para la elaboración, se agregó una solución de agua y bicarbonato sódico y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (100 g cartucho Snap, gradiente hexano /acetato de etilo, 7% -> 60% acetato de etilo) se combinaron las fracciones que contenían producto y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por segunda vez mediante cromatografía flash (120 g cartucho Snap, gradiente hexano /acetato de etilo, 5% -> 30% acetato de etilo) para dar el compuesto del título en 2 fracciones: fracción 1 (6,41 g, isómero único en función de ^{1}H RMN, isómero 1), fracción 2 (1,58 g, isómero 2).

Fracción 1 (isómero 1): ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,94 (t, 1H), 7,66-7,55 (m, 5H), 7,52-7,37 (m, 7H), 7,20 (ddd, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,76 (t, 2H), 2,15-

2,04 (m, 2H), 1,97 (t, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

Compuesto intermedio I166

2-(3-clorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)

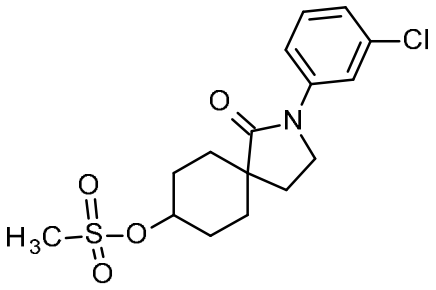


Se agregó fluoruro de N,N,N-tributilbutan-1-aminio (25 ml, 1,0 M en THF, 25 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 8-{[terc-butil(difenil)silil]oxi}-2-(3-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (6,41 g, 12,4 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml), se agitó la mezcla a 80°C durante 5 h. Para la elaboración, se vertió la mezcla en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x), se lavaron las fases orgánicas combinadas con bicarbonato sódico diluido y con salmuera. Se filtró la fase orgánica a través de un filtro de silicona y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (120 g Cartucho Snap, gradiente hexano /acetato de etilo, 20% -> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3,1 g).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,90 (t, 1H), 7,58 (ddd, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,19 (ddd, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,81-3,69 (m, 3H), 3,41-3,33 (m, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 2,02-1,89 (m, 4H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,26 (dt, 2H).

Compuesto intermedio I167

metanosulfonato de 2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-ilo (isómero 1)

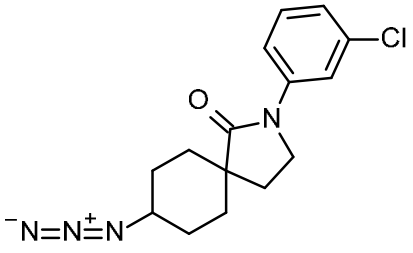


Se agregaron trietilamina (1,9 ml) y cloruro de metanosulfonilo (1,0 ml, 13 mmol) a 0°C a una solución de 2-(3-clorofenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (3,10 g, 11,1 mmol) en cloruro de metileno (26 ml), se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Para la elaboración, se diluyó la mezcla con cloruro de metileno, y se lavó la fase orgánica con bicarbonato sódico y con cloruro sódico. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,68 g), el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 7,89 (t, 1H), 7,62-7,52 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,20 (ddd, 1H), 4,92-4,83 (m, 1H), 3,80 (t, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,07-1,94 (m, 4H), 1,92-1,74 (m, 4H), 1,51-1,42 (m, 2H).

Compuesto intermedio I168

8-azido-2-(3-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)

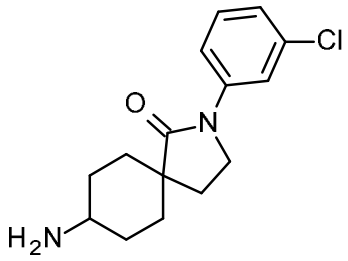


Se agregó azida sódica (869 mg, 13,4 mmol) a una solución de metanosulfonato de 2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-ilo (isómero 1) (3,68 g, 10,3 mmol) en dimetilformamida (32 ml), se agitó la reacción a 65°C durante 10 h. Para la elaboración, se vertió la mezcla en agua, se separó por filtración el líquido

precipitado y se lavó con agua para dar el compuesto del título (3,22 g), el cual se utilizó de inmediato en la etapa siguiente sin más purificación.

Compuesto intermedio I169

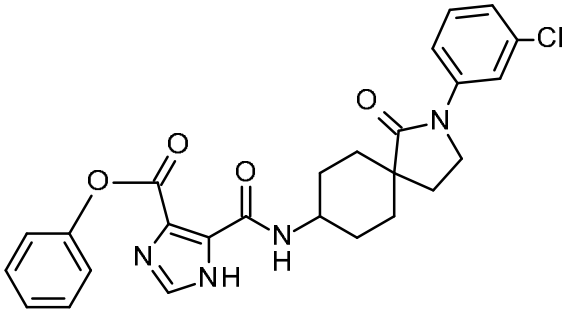
8-amino-2-(3-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



A una solución de 8-azido-2-(3-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (3,22 g, 10,6 mmol) y trifenilfosfano (3,33 g, 12,7 mmol) en tetrahidrofurano (36 ml) se agregó agua destilada (570 µl), luego se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g cartucho Snap, diclorometano/ metanol, 10% ->100% metanol) para dar el compuesto del título (2,1 g).

Compuesto intermedio I170

5-{[2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1)

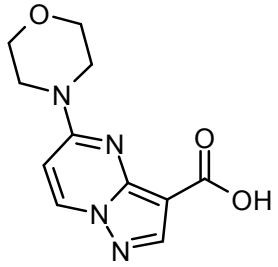


A la solución de 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarboxilato de difenilo (isómero 1) (922 mg, 2,15 mmol) en THF (27,5 ml) se le agregó trietilamina (600 µl, 4,3 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se agregó una solución de 8-amino-2-(3-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (1,00 g, 3,59 mmol) (isómero 1) en THF (27,5 ml) y se agitó la mezcla durante 6 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente cloruro de metileno/metanol, 0% -> 10% metanol), para dar el compuesto del título (1,8 g).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,172 (0,43), 1,295 (1,16), 1,316 (3,01), 1,326 (3,26), 1,346 (3,65), 1,356 (3,57), 1,376 (2,00), 1,388 (1,78), 1,569 (3,24), 1,601 (11,47), 1,639 (5,13), 1,665 (1,53), 1,800 (0,64), 1,910 (3,89), 1,934 (3,78), 1,942 (3,74), 1,981 (5,80), 1,999 (9,82), 2,016 (5,37), 2,087 (0,80), 2,322 (0,77), 2,327 (1,09), 2,331 (0,84), 2,518 (4,12), 2,523 (2,69), 2,664 (0,75), 2,669 (1,05), 2,674 (0,73), 3,738 (7,84), 3,755 (13,01), 3,772 (7,75), 5,758 (16,00), 7,170 (5,00), 7,172 (5,69), 7,175 (5,54), 7,177 (5,18), 7,190 (6,53), 7,192 (6,55), 7,195 (6,77), 7,197 (6,21), 7,286 (10,63), 7,305 (13,08), 7,317 (3,42), 7,336 (6,34), 7,354 (3,76), 7,371 (7,19), 7,391 (12,80), 7,411 (7,26), 7,429 (0,67), 7,474 (9,04), 7,493 (11,34), 7,513 (5,28), 7,550 (5,50), 7,553 (5,45), 7,571 (4,38), 7,574 (4,92), 7,596 (0,64), 7,826 (0,54), 7,884 (6,92), 7,889 (11,00), 7,893 (5,78), 7,913 (0,58), 7,922 (0,56), 7,942 (14,35), 7,986 (0,82), 8,146 (0,75), 8,346 (0,41), 9,322 (0,47), 9,399 (4,62), 9,417 (4,47), 13,591 (5,91).

Compuesto intermedio I171

ácido 5-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



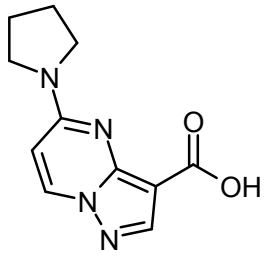
Se agregó hidróxido sódico (3,5 ml, solución acuosa 2 M, 7,0 mmol) a una solución de 5-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (775 mg, 2,80 mmol) en tetrahidrofurano (19 ml) y metanol (5,6 ml), luego se agitó a 70°C durante 3 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla, luego se vertió en agua y se acidificó con ácido cítrico. Se recolectó el precipitado formado por filtración y se secó a 50°C para dar el compuesto del título (635 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,57 min; MS (ESIpos): m/z = 249 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,699 (6,75), 3,703 (6,76), 3,708 (10,03), 3,726 (6,57), 6,836 (5,69), 6,852 (5,86), 8,188 (16,00), 8,739 (8,38), 8,755 (7,98).

Compuesto intermedio I172

ácido 5-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

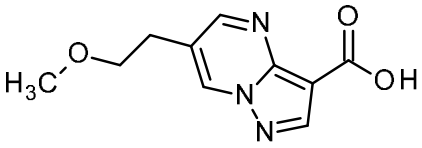


Se agregó hidróxido sódico (3,7 ml, solución acuosa 2 M, 7,3 mmol) a una solución de 5-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (765 mg, 2,94 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (5,9 ml), luego se agitó a 70°C durante 3 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla, luego se vertió en agua y se acidificó con ácido cítrico. Se recolectó el precipitado formado por filtración y se secó a 50°C para dar el compuesto del título (630 mg).

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,907 (0,99), 1,938 (1,66), 1,992 (1,63), 2,518 (1,58), 2,522 (1,20), 3,498 (1,69), 3,589 (1,70), 6,496 (7,19), 6,512 (7,00), 8,151 (16,00), 8,669 (8,45), 8,685 (9,19).

Compuesto intermedio I173

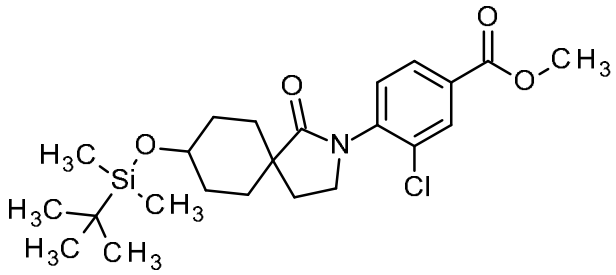
ácido 6-(2-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



Se agregó hidruro sódico (102 mg, 2,34 mmol) a 0°C a una solución de ácido 6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (220 mg, 1,06 mmol, CAS No 725693-84-5) en dimetilformamida (4,4 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó yodometano (200 µl, 3,2 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Para la elaboración, se vertió la mezcla en agua helada, se extrajo con diclorometano/alcohol isopropílico 4:1 (3x), se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un filtro siliconado y se concentraron bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en una mezcla de tetrahidrofurano (4 ml), metanol (1 ml) e hidróxido sódico (1,6 ml, 2,0 M, 3,2 mmol) y se agitó la mezcla a 60°C durante 3 h y luego se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en agua, se acidificó con ácido cítrico y se extrajo la mezcla con diclorometano/alcohol isopropílico 4:1 (3x), se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un filtro siliconado y se concentraron bajo presión reducida para dar el producto en bruto (130 mg), el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

Compuesto intermedio I174

4-[8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-il]-3-clorobenzoato de metilo (isómero 1)



A una mezcla de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (331 mg, 1,17 mmol) (isómero 1) y 3-cloro-4-yodobenzoato de metilo (416 mg, 1,40

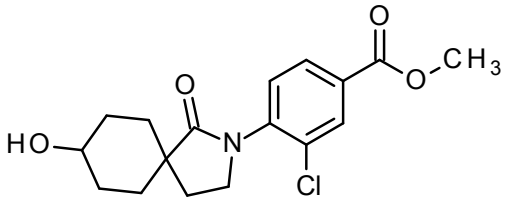
mmol) en o-xilol (25 ml) se le agregó bajo una atmósfera de argón yoduro de cobre(I) (44,5 mg, 234 µmol), N,N′-dimetiletilendiamina (51 µl, 470 µmol) y fosfato potásico (496 mg, 2,34 mmol) y se calentó la reacción hasta 140°C durante 24 h en un reactor de microondas. Tras el enfriamiento, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de célite, se lavó el residuo con acetato de etilo y se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida. Se preparó otro lote de manera concordante, se combinaron los lotes y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo, 0% -> 60% acetato de etilo) para dar el compuesto del título como isómero único (497 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,74 min; MS (ESIpos): m/z = 452 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,831 (16,00), 0,838 (1,17), 2,027 (2,38), 2,034 (0,97), 3,623 (1,02), 3,828 (4,81), 7,519 (0,89), 7,540 (1,02), 7,894 (0,60), 7,899 (0,63), 7,919 (0,60), 7,978 (1,09), 7,983 (0,95).

Compuesto intermedio I175

3-cloro-4-8-hidroxi-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-il-benzoato de metilo (isómero 1)



Se agregó fluoruro de tetra-N-butilamonio (2,7 ml, 1,0 M en THF, 2,7 mmol) a una solución de 4-[8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-il]-3-clorobenzoato de metilo (497 mg, 1,10 mmol) (isómero 1) en THF (9,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó fluoruro de tetra-N-butilamonio (2,7 ml, 1,0 M en THF, 2,7 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g

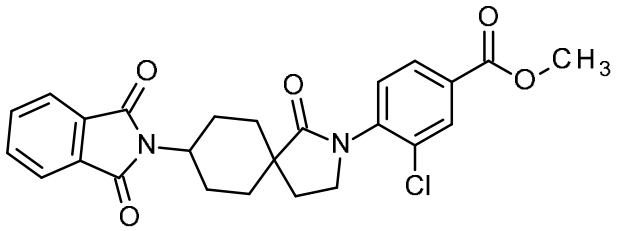
cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo, 50% -> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (178 mg) como isómero único.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 338 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,291 (1,26), 1,324 (1,35), 1,555 (1,26), 1,583 (1,08), 1,667 (1,20), 1,677 (1,28), 1,700 (0,84), 1,925 (0,86), 1,935 (0,97), 1,958 (1,37), 1,987 (1,28), 2,043 (1,86), 2,060 (3,63), 2,077 (1,95), 2,322 (0,95), 2,326 (1,28), 2,331 (0,93), 2,522 (4,03), 2,664 (0,95), 2,668 (1,31), 2,673 (0,93), 3,653 (2,12), 3,670 (3,85), 3,687 (2,04), 3,736 (0,91), 3,877 (16,00), 4,398 (1,88), 4,406 (1,90), 7,570 (2,94), 7,590 (3,30), 7,943 (1,88), 7,948 (2,10), 7,964 (1,66), 7,968 (1,90), 8,026 (3,47), 8,031 (3,12).

Compuesto intermedio I176

3-cloro-4-[8-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-il]benzoato de metilo (isómero 1)



Se agregó por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (130 µl, 680 µmol) a una mezcla de 3-cloro-4-[8-hidroxi-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-il]benzoato de metilo (306 mg, 50 % de pureza, 453 µmol) (isómero 1), 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (100 mg, 679 µmol) y trifenilfosfina (178 mg, 679 µmol) en THF (7,4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo, 20% -> 50% acetato de etilo para dar el compuesto del título (81 mg) como isómero único.

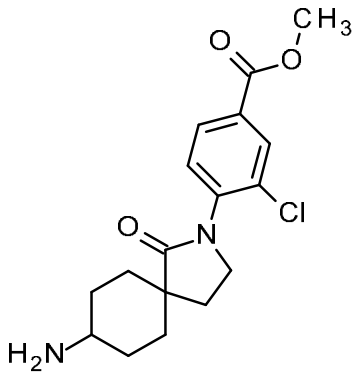
LC-MS (Método 2): R_t = 1,31 min; MS (ESIpos): m/z = 467 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,667 (1,00), 1,677 (1,13), 1,708 (1,04), 1,756 (2,15), 2,207 (1,53), 2,224 (3,21), 2,242 (1,74), 2,323 (0,88), 2,327 (1,25),

2,332 (0,81), 2,518 (4,07), 2,523 (2,87), 2,665 (0,76), 2,669 (1,06), 2,674 (0,72), 3,728 (1,71), 3,746 (3,00), 3,762 (1,64), 3,883 (16,00), 7,594 (3,03), 7,615 (3,22), 7,825 (0,97), 7,837 (1,80), 7,842 (1,89), 7,848 (7,21), 7,855 (8,07), 7,861 (2,59), 7,867 (1,83), 7,872 (0,67), 7,878 (0,92), 7,961 (2,01), 7,965 (2,24), 7,981 (1,73), 7,986 (2,03), 8,043 (3,65), 8,048 (3,30).

Compuesto intermedio I177

4-[8-amino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-il]-3-clorobenzoato de metilo (isómero 1)

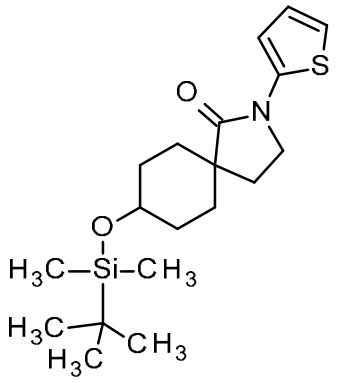


Se agitó una mezcla de 3-cloro-4-[8-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-il]benzoato de metilo (79,0 mg, 169 µmol) (isómero 1) e hidrato de hidrazina (42 µl, 850 µmol) en etanol (1,4 ml) a 80°C durante 3 h. Tras el enfriamiento, se separó por filtración el líquido precipitado, se lavó con etanol y se concentró el líquido filtrado para dar el compuesto del título (69 mg), el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 337 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I178

8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(tiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



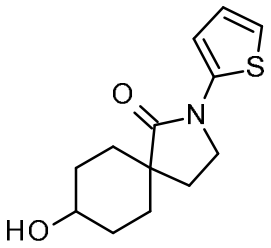
A una mezcla de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (500 mg, 1,76 mmol) (isómero 1) y 2-yodotiofeno (230 µl, 2,1 mmol) en tolueno (12 ml) se le agregó bajo una atmósfera de argón yoduro de cobre(I) (67,2 mg, 353 µmol), N,N′-imetiletilendiamina (77 µl, 710 µmol) y fosfato potásico (749 mg, 3,53 mmol) y se calentó la reacción hasta 80°C durante 18 h en un reactor de microondas. Tras el enfriamiento, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de célite y se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo, 0% -> 20% acetato de etilo) para dar el compuesto del título como isómero único (604 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,67 min; MS (ESIneg): m/z = 366 $[M+H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,852 (16,00), 3,748 (0,92), 6,595 (0,64), 6,845 (0,63), 6,855 (0,58), 6,859 (0,68), 6,869 (0,62), 7,000 (0,65), 7,004 (0,72), 7,014 (0,62).

Compuesto intermedio I179

8-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



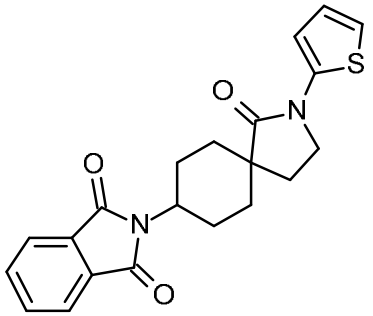
Se agregó fluoruro de tetra-N-butilamonio (4,1 ml, 1,0 M en THF, 4,1 mmol) a una solución de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(tiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (602 mg, 1,65 mmol) (isómero 1) en THF (14 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se vertió la mezcla en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g Cartucho Snap, hexanos/acetato de etilo-gradiente, 50% -> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (178 mg) como isómero único.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,92 min; MS (ESIneg): m/z = 252 $[M+H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,883 (0,65), 1,216 (0,82), 1,268 (2,80), 1,279 (5,52), 1,290 (3,36), 1,301 (3,32), 1,311 (5,87), 1,323 (3,23), 1,543 (1,55), 1,552 (2,50), 1,561 (1,73), 1,572 (2,46), 1,579 (4,96), 1,586 (5,18), 1,594 (2,76), 1,605 (3,15), 1,613 (4,44), 1,622 (2,59), 1,687 (2,07), 1,698 (5,13), 1,711 (5,43), 1,722 (3,36), 1,732 (3,54), 1,745 (3,19), 1,757 (1,25), 1,941 (4,05), 1,952 (4,27), 1,970 (4,74), 1,974 (5,56), 1,979 (5,13), 1,984 (4,74), 2,002 (3,45), 2,012 (3,02), 2,032 (1,47), 2,079 (8,93), 2,089 (2,29), 2,096 (14,62), 2,105 (2,29), 2,114 (9,49), 2,367 (0,82), 2,371 (1,16), 2,376 (0,82), 2,563 (4,10), 2,567 (2,63), 2,709 (0,86), 2,713 (1,16), 2,718 (0,82), 3,781 (3,71), 3,788 (3,71), 3,794 (2,93), 3,812 (11,00), 3,821 (2,33), 3,830 (16,00), 3,837 (2,33), 3,847 (10,05), 4,455 (8,97), 4,463 (9,14), 6,667 (8,84), 6,671 (9,40), 6,677 (9,88), 6,680 (9,62), 6,932 (9,32), 6,942 (8,67), 6,946 (10,35), 6,955 (9,79), 7,080 (10,39), 7,083 (10,78), 7,094 (8,67), 7,097 (8,67).

Compuesto intermedio I180

2-[1-oxo-2-(tiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1)



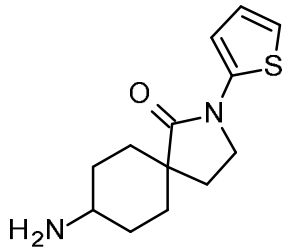
Se agregó por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (410 µl, 2,1 mmol) a 0°C a una mezcla de 8-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (353 mg, 1,40 mmol) (isómero 1), 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (310 mg, 2,11 mmol) y trifenilfosfina (553 mg, 2,11 mmol) en THF (17 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregaron trifenilfosfina (553 mg, 2,11 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (410 µl, 2,1 mmol) y se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo, 20% -> 40% acetato de etilo para dar después de la trituración con metanol el compuesto del título (167 mg) como isómero único.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,25 min; MS (ESIneg): m/z = 381 $[M+H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,657 (2,22), 1,667 (3,00), 1,686 (4,87), 1,695 (7,84), 1,711 (2,57), 1,742 (2,36), 1,751 (2,02), 1,987 (0,61), 2,192 (4,12), 2,209 (6,31), 2,227 (5,05), 2,238 (2,13), 2,254 (1,67), 2,268 (1,70), 2,327 (0,72), 2,518 (2,68), 2,523 (1,70), 2,669 (0,75), 3,849 (3,83), 3,859 (1,15), 3,868 (5,94), 3,875 (1,15), 3,884 (3,75), 4,017 (0,98), 4,038 (0,95), 4,047 (1,70), 4,057 (0,92), 4,078 (0,81), 6,672 (3,83), 6,675 (3,92), 6,681 (4,41), 6,685 (3,98), 6,908 (4,38), 6,918 (3,89), 6,922 (4,50), 6,931 (4,55), 7,064 (4,99), 7,068 (4,67), 7,078 (4,18), 7,081 (4,18), 7,823 (2,45), 7,830 (1,67), 7,834 (3,86), 7,841 (4,24), 7,846 (15,14), 7,854 (16,00), 7,860 (5,28), 7,866 (4,01), 7,870 (1,73), 7,877 (2,34).

Compuesto intermedio I181

8-amino-2-(tiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



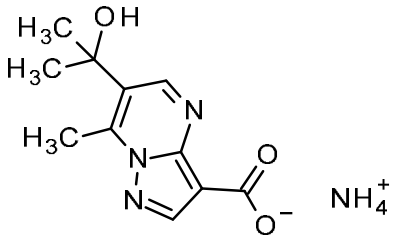
Se agitó una mezcla de 2-[(1-oxo-2-(tiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (158 mg, 415 µmol) (isómero 1) e hidrato de hidrazina (130 µl, 80 % de pureza, 2,1 mmol) en etanol (2,7 ml) a 80°C durante 3 h. Tras el enfriamiento, se separó por filtración el líquido precipitado, se lavó con etanol y se concentró el líquido filtrado. Se suspendió el residuo en diclorometano, se separó por filtración el líquido precipitado. Se agregó agua al filtrado y se filtró la fase orgánica sobre un filtro hidrófobo y se concentró para dar el compuesto del título (68 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,88 min; MS (ESIneg): m/z = 251 $[M+H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,072 (1,60), 1,083 (1,65), 1,104 (4,40), 1,115 (4,19), 1,132 (4,58), 1,143 (4,77), 1,165 (2,49), 1,175 (2,37), 1,231 (1,95), 1,482 (2,51), 1,494 (2,19), 1,508 (7,40), 1,516 (15,74), 1,526 (11,51), 1,549 (6,51), 1,557 (7,26), 1,581 (1,95), 1,591 (2,09), 1,696 (5,23), 1,705 (5,33), 1,717 (3,00), 1,729 (5,05), 1,739 (4,58), 1,781 (1,16), 1,928 (0,79), 1,940 (0,79), 2,053 (10,40), 2,062 (2,93), 2,071 (15,51), 2,079 (2,79), 2,084 (3,35), 2,088 (10,77), 2,323 (1,12), 2,327 (1,49), 2,331 (1,09), 2,518 (5,81), 2,523 (4,02), 2,527 (3,00), 2,537 (4,58), 2,547 (2,49), 2,555 (1,53), 2,565 (2,16), 2,575 (1,09), 2,665 (1,09), 2,669 (1,47), 2,674 (1,05), 3,779 (11,70), 3,788 (2,67), 3,797 (16,00), 3,805 (2,77), 3,815 (11,23), 6,635 (9,74), 6,638 (10,28), 6,645 (10,86), 6,648 (10,44), 6,891 (10,26), 6,900 (9,49), 6,904 (12,09), 6,913 (11,56), 7,039 (10,93), 7,042 (11,79), 7,052 (9,70), 7,056 (9,16), 8,519 (0,77).

Compuesto intermedio I182

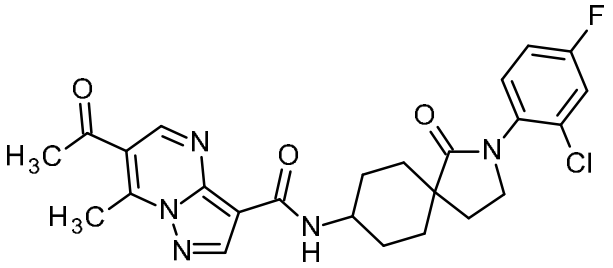
6-(2-hidroxipropan-2-il)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de amonio



A una suspensión de ácido 6-acetil-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (150 mg, 684 µmol, CAS 774183-58-3) en THF (7,5 ml) se le agregó bromo(metil)magnesio (2,7 ml, 1,0 M, 2,7 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla durante 49 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se agregó una solución de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con diclorometano/2-propanol (4:1). Se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico y se extrajo con diclorometano/2-propanol (4:1). Se filtraron las fases orgánicas combinadas sobre un filtro hidrófobo y se concentraron para dar el compuesto del título (60 mg).

Compuesto intermedio I183

6-acetil-N-[(2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (isómero 1)



A una mezcla de ácido 6-acetil-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (336 mg, 1,53 mmol, CAS 774183-58-3) y 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (500 mg, 1,68 mmol) en DMF (6.4 ml) se le agregó PyBOP (877 mg, 1,68 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,7 mmol) y se agitó la reacción durante 3 días a temperatura ambiente. Para la elaboración se

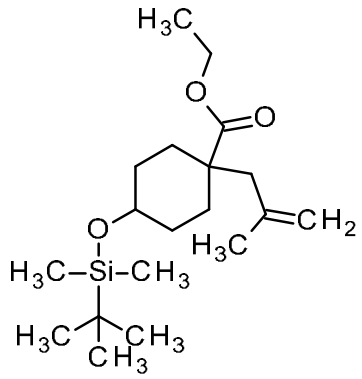
vertió la reacción en agua y se filtró el precipitado resultante. Se lavó el residuo con i-propanol para dar después del secado el producto del título (633 mg) el cual se utilizó en las etapas posteriores sin más purificación.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,13 min; MS (ESIneg): m/z = 497 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,682 (2,11), 1,691 (2,33), 1,707 (1,53), 1,713 (1,28), 2,150 (1,29), 2,167 (2,42), 2,184 (1,35), 2,730 (16,00), 3,061 (10,67), 3,616 (1,39), 3,634 (2,39), 3,650 (1,30), 7,290 (0,60), 7,297 (0,62), 7,312 (0,93), 7,319 (1,03), 7,332 (0,70), 7,340 (0,73), 7,467 (1,28), 7,482 (1,35), 7,490 (1,07), 7,504 (0,99), 7,580 (1,31), 7,587 (1,30), 7,601 (1,29), 7,608 (1,29), 7,893 (1,13), 7,913 (1,07), 8,734 (6,89), 9,244 (4,69).

Compuesto intermedio I184

etil-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(2-metilprop-2-en-1-il)ciclohexanocarboxilato (mezcla de isómeros cis/trans)

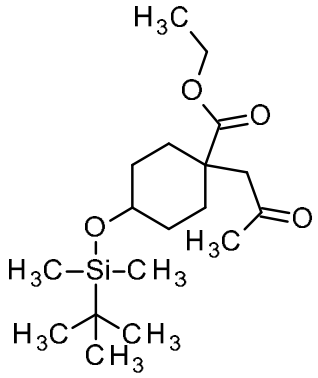


Se agregó por goteo diisopropilamida de litio en THF (21 ml, 2,0 M, 42 mmol) a una solución de etil-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexanocarboxilato (10,0 g, 34,9 mmol) en THF (47 ml) a -78°C y se agitó la mezcla durante 30 min a esa temperatura. Se agregó 3-bromo-2-metilprop-1-eno (5,4 ml, 97 % de pureza, 52 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h a -78°C y luego se calentó durante 2 h hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua helada y se extrajo la mezcla con terc-butil metil éter (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron bajo presión

reducida. El producto en bruto (12 g) se purificó mediante cromatografía flash (340 g cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo) para dar el producto del título como una mezcla de isómeros (9,5 g).

Compuesto intermedio I185

4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(2-oxopropil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis/trans)

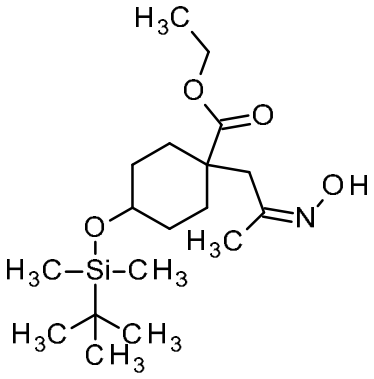


Se purgó una solución de 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(2-metilprop-2-en-1-il)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis/trans) (6,45 g, 18,9 mmol) en diclorometano (270 ml) con ozono a -78 °C durante 35 minutos. Se agitó la reacción durante 15 minutos adicionales a -78 °C. Se agregó sulfuro de dimetilo (14 ml, 190 mmol) por goteo y se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente. Para la elaboración se vertió la mezcla en agua y se extrajo con diclorometano (3 x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se filtraron a través de un filtro siliconado y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo) para dar el producto del título (1,42 g).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,821 (1,54), 0,828 (16,00), 0,835 (1,34), 1,091 (1,53), 1,109 (3,17), 1,126 (1,57), 2,017 (5,69), 2,712 (2,46), 3,995 (1,49), 4,012 (1,46).

Compuesto intermedio I186

4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-[2-(hidroxiimino)propil]ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis/trans)

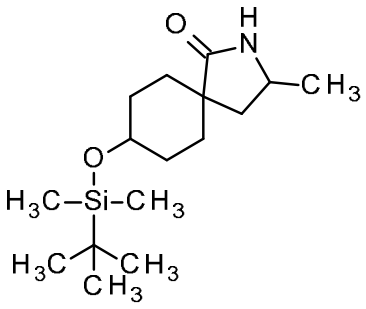


A una solución de 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(2-oxopropil)ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis/trans) (2,12 g, 6,18 mmol) en metanol (11 ml) se le agregó trietilamina (2,6 ml, 19 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se agregó clorhidrato de hidroxilamina (859 mg, 12,4 mmol) y se agitó la reacción durante 16 horas a 70°C. Para la elaboración se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo 20% ->50% acetato de etilo) para dar el producto del título como una mezcla de isómeros (982 mg).

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,000 (13,30), 0,004 (1,44), 0,816 (4,99), 0,819 (16,00), 0,843 (1,14), 1,151 (1,67), 1,165 (3,50), 1,179 (2,60), 1,629 (5,74), 1,661 (1,48), 2,059 (4,94), 2,276 (1,89), 2,503 (0,89), 4,045 (1,49), 4,059 (1,53).

Compuesto intermedio I187

8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-3-metil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (mezcla de isómeros)



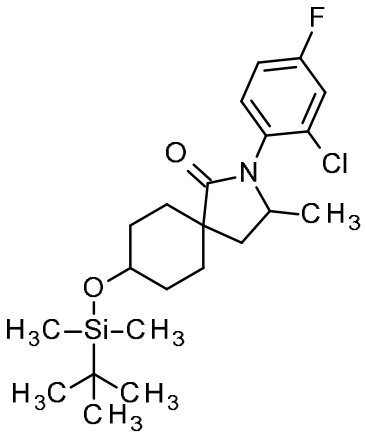
Se cargó una autoclave con una mezcla de 4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-1-[2-(hidroxiimino)propil]ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros cis/trans) (980 mg, 2,74 mmol) y Pd/C (10%) (171 mg) en metanol (20 ml) y luego se presurizó con hidrógeno (6,2 bar). Se agitó la mezcla a 80°C durante 45 horas. Tras el enfriamiento, se separó por filtración el catalizador, se lavó con metanol y se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en tolueno (7,2 ml), se agregó trietilamina (760 µl, 5,5 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (329 mg) como mezcla de isómeros.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,48 min; MS (ESIpos): m/z = 298 $[M+H]^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,66-7,31 (m, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,59-3,42 (m, 1H), 2,15 (dd, 1H), 1,95 (td, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,52 (dt, 2H), 1,45-1,34 (m, 1H), 1,27-1,19 (m, 1H), 1,18-1,10 (m, 1H), 1,08-0,98 (m, 4H), 0,90-0,79 (m, 10H), 0,04--0,08 (m, 6H).

Compuesto intermedio I188

8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (mezcla de isómeros)



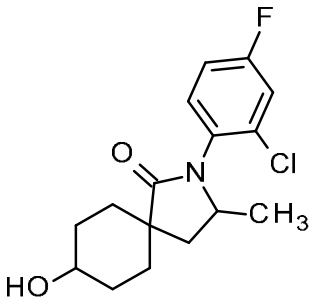
A una mezcla de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-3-metil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (mezcla de isómeros) (329 mg, 1,11 mmol) y 2-cloro-4-fluoro-1-yodobenceno (340 mg, 1,33 mmol) en o-xilol (20 ml) se le agregó bajo una atmósfera de argón yoduro de cobre(I) (42,1 mg, 221 µmol), N,N′-imetiletilendiamina (48 µl, 440 µmol) y fosfato potásico (469 mg, 2,21 mmol) y se calentó la reacción hasta 140°C durante 24 h en un reactor de microondas. Tras el enfriamiento, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de célite, se lavó el residuo con acetato de etilo y se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo-gradiente, 0% -> 10% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (280 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,75 min; MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,55 (dd, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 7,31-7,16 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,92-1,76 (m, 1H), 1,71-1,36 (m, 6H), 1,26-1,14 (m, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,88-0,80 (m, 9H), 0,01 (d, 6H)

Compuesto intermedio I189

2-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-metil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (mezcla de isómeros)



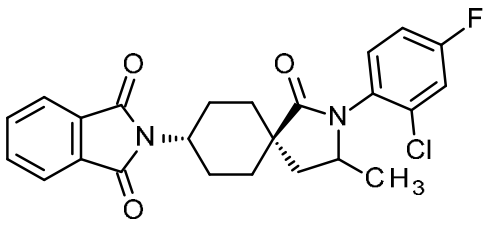
Se agregó fluoruro de tetra-N-butilamonio (1,9 ml, 1,0 M, 1,9 mmol) a una solución de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (mezcla de isómeros) (275 mg, 645 µmol) en THF (5,6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se vertió la mezcla en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución de bicarbonato sódico y salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo-gradiente, 20% -> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (122 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 312 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,999 (15,70), 1,015 (16,00), 1,154 (0,70), 1,173 (1,79), 1,177 (0,96), 1,191 (2,02), 1,201 (1,13), 1,210 (1,10), 1,221 (1,86), 1,234 (1,29), 1,346 (0,86), 1,355 (1,73), 1,366 (1,06), 1,379 (1,06), 1,389 (1,89), 1,399 (1,06), 1,458 (2,99), 1,479 (4,12), 1,489 (3,78), 1,505 (1,56), 1,511 (3,75), 1,521 (0,93), 1,579 (1,39), 1,588 (2,76), 1,602 (4,32), 1,614 (4,75), 1,622 (2,09), 1,709 (1,49), 1,720 (1,63), 1,732 (1,13), 1,743 (1,29), 1,754 (1,16), 1,831 (1,06), 1,844 (1,13), 1,864 (1,43), 1,876 (1,03), 1,887 (0,93), 1,901 (0,73), 1,988 (2,46), 2,028 (1,26), 2,037 (1,46), 2,059 (1,89), 2,066 (1,73), 2,088 (1,23), 2,099 (0,96), 2,331 (1,53), 2,337 (0,73), 2,354 (2,52), 2,370 (2,76), 2,385 (2,56), 2,402 (2,42), 2,518 (8,20), 2,523 (5,58), 2,674 (1,46), 2,678 (0,66), 3,739 (2,32), 4,000 (0,73), 4,018 (1,63), 4,035 (1,73), 4,053 (0,90), 4,378 (7,27), 4,386 (7,20), 7,273 (1,96), 7,280 (2,16), 7,295 (3,82), 7,302 (4,22), 7,315 (2,95), 7,323 (3,09), 7,392 (1,39), 7,567 (3,95), 7,574 (3,92), 7,588 (3,98), 7,596 (3,78).

Compuesto intermedio I190

2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero trans, mezcla de isómeros en C3)

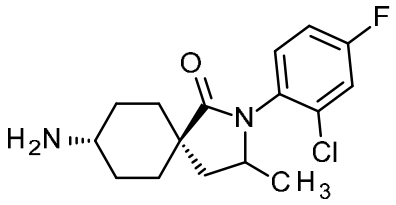


Se agregó por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (110 µl, 580 µmol) a una mezcla de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)-8-hidroxi-3-metil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (mezcla de isómeros) (120 mg, 385 µmol), 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (84,9 mg, 577 µmol) y trifenilfosfina (100 mg, 384 µmol) en THF (6,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregó trifenilfosfina (151 mg, 577 µmol) y se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo, 0% -> 50% acetato de etilo para dar el compuesto del título (85 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,36 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I191

8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero trans, mezcla de isómeros en C3)



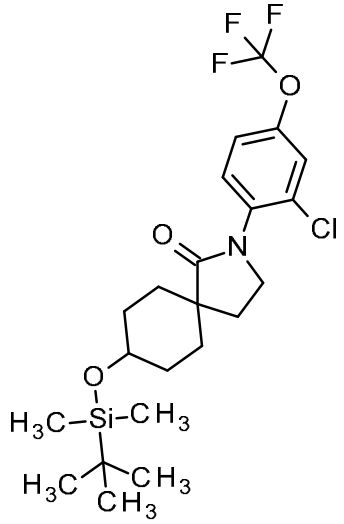
Una mezcla de 2-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero trans, mezcla de isómeros en C3) (85,0 mg, 193 µmol) e hidrato de hidrazina (48 µl, 98 % de pureza, 960 µmol) en etanol (1,6 ml) se agitó a 80°C durante 3 h. Tras el enfriamiento, se separó por filtración el

líquido precipitado, se lavó con etanol y se concentró el líquido filtrado y se disolvió el residuo en diclorometano. Se lavó la mezcla con agua y se filtró la fase orgánica sobre un filtro hidrófobo y se concentró para dar el compuesto del título (33 mg).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,014 (14,95), 1,029 (16,00), 1,067 (1,41), 1,077 (0,87), 1,133 (1,09), 1,170 (8,34), 1,186 (8,80), 1,218 (1,09), 1,230 (1,64), 1,246 (0,64), 1,364 (0,96), 1,373 (1,09), 1,397 (1,73), 1,406 (1,91), 1,421 (1,69), 1,428 (2,51), 1,435 (3,24), 1,456 (3,42), 1,459 (3,28), 1,467 (2,92), 1,488 (1,96), 1,641 (2,05), 1,648 (2,10), 1,657 (1,19), 1,674 (2,10), 1,686 (3,78), 1,695 (4,65), 1,722 (6,11), 1,730 (3,65), 1,739 (2,01), 1,754 (1,91), 1,764 (1,28), 2,318 (0,77), 2,337 (0,82), 2,414 (2,14), 2,431 (2,51), 2,446 (2,42), 2,463 (2,96), 2,518 (10,26), 2,523 (7,89), 2,660 (0,82), 2,679 (0,82), 4,019 (1,09), 4,766 (0,68), 7,273 (1,82), 7,280 (2,14), 7,294 (3,51), 7,302 (3,78), 7,315 (2,87), 7,322 (3,19), 7,388 (1,37), 7,566 (3,65), 7,573 (3,78), 7,588 (3,74), 7,595 (3,74).

Compuesto intermedio I192

8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



A una mezcla de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (500 mg, 1,76 mmol) (isómero 1) y 3-cloro-4-iodofenil trifluorometil éter (696 mg, 98 % de pureza, 2,12 mmol) en o-xilol (38 ml) se le agregó bajo una atmósfera de argón

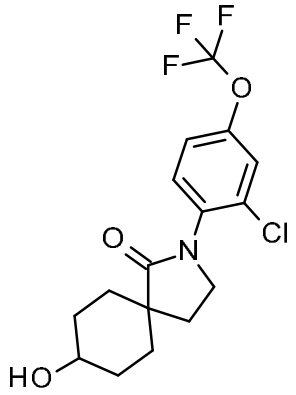
yoduro de cobre(I) (67,2 mg, 353 µmol), N,N′-dimetiletilendiamina (77 µl, 710 µmol) y fosfato potásico (749 mg, 3,53 mmol) y se calentó la reacción hasta 140°C durante 48 h en un reactor de microondas. Tras el enfriamiento, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de célite, se lavó el residuo con acetato de etilo y se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida. Se preparó otro lote de manera concordante, se combinaron los lotes y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo-gradiente, 50% -> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título como isómero único (1,0 g).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,78 min; MS (ESIpos): m/z = 478 $[M+H]^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,71 (d, 1H), 7,62-7,36 (m, 2H), 3,94 (br s, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,07 (t, 2H), 2,01-1,83 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 4H), 1,33 (br d, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Compuesto intermedio I193

2-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



Se agregó fluoruro de tetra-N-butilamonio (5,3 ml, 1,0 M en THF, 5,3 mmol) a una solución de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (1,02 g, 2,13 mmol) (isómero 1) en THF (18 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se agregó fluoruro de tetra-N-butilamonio (2,12 ml, 1,0 M en THF, 2,12 mmol). Tras la completa conversión,

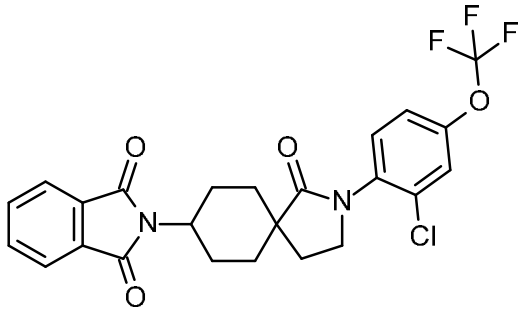
se vertió la mezcla en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo-gradiente, 50% -> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (593 mg) como isómero único.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 364 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,154 (0,95), 1,172 (1,90), 1,190 (0,95), 1,271 (2,99), 1,282 (5,53), 1,295 (3,76), 1,303 (3,67), 1,316 (5,85), 1,327 (3,35), 1,517 (2,86), 1,526 (2,04), 1,545 (5,30), 1,551 (5,48), 1,570 (3,49), 1,578 (4,76), 1,587 (2,86), 1,650 (2,27), 1,662 (5,26), 1,673 (5,62), 1,684 (3,63), 1,695 (3,67), 1,708 (3,17), 1,719 (1,36), 1,919 (3,81), 1,929 (4,17), 1,952 (5,94), 1,980 (3,54), 1,988 (6,16), 2,031 (7,89), 2,048 (15,32), 2,065 (8,25), 2,074 (1,45), 2,322 (1,90), 2,327 (2,63), 2,331 (1,95), 2,523 (9,34), 2,665 (2,04), 2,669 (2,67), 2,673 (1,95), 3,603 (8,88), 3,611 (2,76), 3,620 (16,00), 3,629 (2,86), 3,637 (8,39), 3,741 (3,76), 4,017 (0,86), 4,035 (0,82), 4,396 (7,66), 4,404 (7,80), 5,759 (7,98), 7,449 (2,99), 7,452 (3,44), 7,456 (3,49), 7,471 (4,71), 7,474 (5,21), 7,478 (5,44), 7,480 (4,71), 7,550 (15,68), 7,571 (9,84), 7,710 (8,97), 7,716 (8,34).

Compuesto intermedio I194

2-{2-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1)



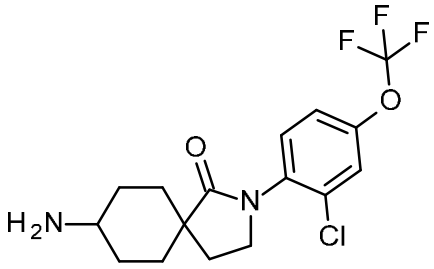
Se agregó por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (480 µl, 2,4 mmol) a una mezcla de 2-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona

(593 mg, 1,63 mmol) (isómero 1), 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (360 mg, 2,45 mmol) y trifenilfosfina (641 mg, 2,45 mmol) en THF (26 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo, 20% -> 50% acetato de etilo) seguido por purificación por HPLC (Método 9) para dar el compuesto del título (142 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,43 min; MS (ESIpos): m/z = 493 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I195

8-amino-2-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



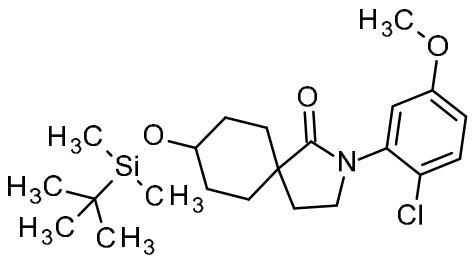
Una mezcla de 2-{2-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il}-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (162 mg, 329 µmol) (isómero 1) e hidrato de hidrazina (82 µl, 1,6 mmol) en etanol (2,8 ml, 48 mmol) se agitó a 80°C durante 3 h. Tras el enfriamiento, se separó por filtración el líquido precipitado, se lavó con etanol y se concentró el líquido filtrado para dar el compuesto del título (131 mg), el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 363 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,006 (4,99), 1,024 (9,01), 1,041 (4,90), 1,141 (2,86), 1,157 (2,77), 2,040 (1,44), 2,045 (16,00), 2,490 (1,60), 2,494 (1,30), 3,400 (1,22), 3,417 (1,16), 3,599 (1,14), 5,729 (3,93), 7,514 (1,39), 7,536 (0,86).

Compuesto intermedio I196

8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



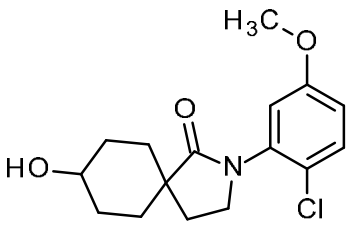
A una mezcla de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (500 mg, 1,76 mmol) (isómero 1) y 1-cloro-2-iodo-4-metoxibenceno (568 mg, 2,12 mmol) en tolueno (38 ml) se le agregó bajo una atmósfera de argón yoduro de cobre(I) (67,2 mg, 353 µmol), N,N′-dimetiletilendiamina (77 µl, 710 µmol) y fosfato potásico (749 mg, 3,53 mmol) y se calentó la reacción hasta 110°C durante 18 horas. Tras el enfriamiento, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de célite, se lavó el residuo con acetato de etilo y se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo-gradiente, 20% -> 50% acetato de etilo) para dar el compuesto del título como isómero único (564 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,72 min; MS (ESIpos): m/z = 424 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,43 (d, 1H), 7,08-6,67 (m, 2H), 3,94 (br s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 2,15-1,89 (m, 4H), 1,73-1,54 (m, 4H), 1,43-1,27 (m, 2H), 0,93-0,80 (m, 9H), 0,16--0,03 (m, 6H).

Compuesto intermedio I197

2-(2-cloro-5-metoxifenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



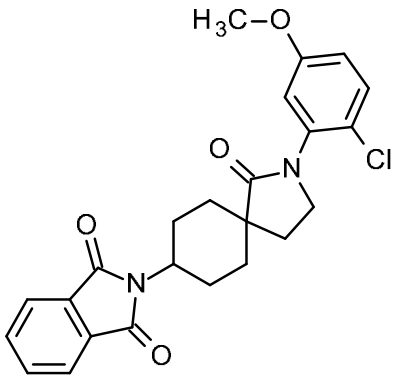
Se agregó fluoruro de tetra-N-butilamonio en THF (3,3 ml, 1,0 M, 3,3 mmol) a una solución de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (564 mg, 1,33 mmol) (isómero 1) en THF (11 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregó fluoruro de tetra-N-butilamonio en THF (0,66 ml, 1,0 M, 0,66 mmol) a la reacción y se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se vertió la mezcla en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución de bicarbonato sódico y salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g cartucho Snap, hexanos/acetato de etilo-gradiente, 0% -> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (301 mg) como isómero único.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 310 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,010 (1,41), 2,027 (2,71), 2,044 (1,46), 2,075 (16,00), 2,523 (2,13), 3,159 (0,73), 3,171 (0,74), 3,577 (1,61), 3,595 (2,83), 3,612 (1,50), 3,764 (14,27), 4,380 (1,54), 4,388 (1,53), 6,936 (1,04), 6,944 (1,52), 6,958 (0,88), 6,966 (1,97), 6,975 (2,88), 6,983 (1,55), 7,421 (2,34), 7,443 (2,15).

Compuesto intermedio I198

2-[2-(2-cloro-5-metoxifenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1)



Se agregó por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (170 µl, 870 µmol) a una mezcla de 2-(2-cloro-5-metoxifenil)-8-hidroxi-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (180

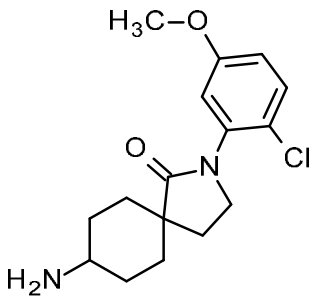
mg, 581 µmol) (isómero 1), 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (128 mg, 872 µmol) y trifenilfosfina (229 mg, 872 µmol) en THF (9,4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo, 20% -> 100% acetato de etilo para dar el compuesto del título (73 mg) como isómero único.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,30 min; MS (ESIpos): m/z = 439 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,065 (0,64), 1,155 (0,77), 1,171 (2,75), 1,186 (2,32), 1,633 (0,68), 1,659 (1,43), 1,667 (1,56), 1,699 (1,45), 1,732 (3,05), 1,756 (2,22), 1,987 (1,19), 2,173 (1,81), 2,191 (3,48), 2,208 (2,01), 2,246 (1,19), 2,254 (1,28), 2,276 (1,11), 2,287 (1,07), 2,327 (1,24), 2,669 (1,15), 3,654 (1,98), 3,671 (3,58), 3,689 (1,86), 3,773 (16,00), 4,017 (0,66), 4,035 (0,87), 4,044 (0,94), 4,053 (0,64), 4,075 (0,43), 6,955 (1,26), 6,962 (1,64), 6,977 (1,28), 6,984 (1,94), 7,008 (3,35), 7,015 (2,37), 7,440 (2,97), 7,462 (2,71), 7,825 (0,96), 7,836 (1,81), 7,848 (7,55), 7,854 (7,85), 7,866 (1,75), 7,877 (0,87), 8,883 (0,47).

Compuesto intermedio I199

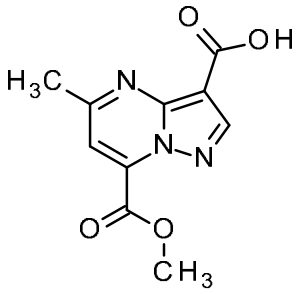
8-amino-2-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



Se agitó una mezcla de 2-[2-(2-cloro-5-metoxifenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (70,0 mg, 159 µmol) (isómero 1) e hidrato de hidrazina (48 µl, 80 % de pureza, 800 µmol) en etanol (1,4 ml) a 80°C durante 3 h. Tras el enfriamiento, se separó por filtración el precipitado y se concentró el líquido filtrado para dar el compuesto del título (43 mg), el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

Compuesto intermedio I200

ácido 7-(metoxicarbonil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



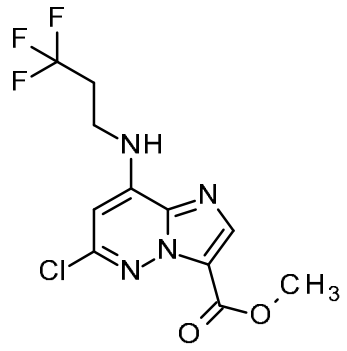
Se calentó una mezcla de ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (807 mg, 6,35 mmol) y 2,4-dioxopentanoato de metilo (1,83 g, 12,7 mmol) en ácido acético (4,9 ml, 86 mmol) durante 1 h a 110°C en un reactor de microondas. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se vertió la mezcla de reacción en agua y se separó por filtración el precipitado resultante. Se lavó el residuo con metanol para dar el compuesto del título (615 mg, 85% de pureza) junto con impurezas desconocidas.

LC-MS (Método 1): Rt = 0,62 min; MS (ESIpos): m/z = 236 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,906 (2,11), 2,666 (16,00), 2,855 (1,31), 2,857 (1,32), 3,962 (2,11), 4,003 (15,51), 7,570 (5,55), 8,583 (5,25), 8,753 (0,73).

Compuesto intermedio I201

6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de metilo

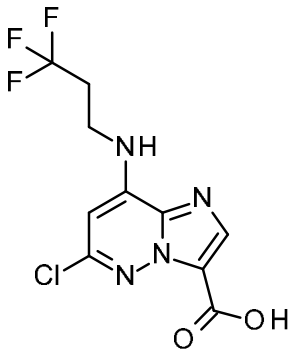


Se cargó una autoclave con una solución de 6-cloro-3-iodo-N-(3,3,3-trifluoropropil)imidazo[1,2-b]piridazin-8-amina (3,00 g, 7,68 mmol, se describe en WO2012032031) en metanol (50 ml) y THF (5,0 ml). Se agregaron complejo [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1,25 g, 1,54 mmol) y trietilamina (1,2 ml, 8,4 mmol) y se purgó la mezcla con monóxido de carbono (3x). Se presurizó la reacción con monóxido de carbono (10.6 bar) y se agitó a temperatura ambiente y durante 18 horas a 100 °C (14.4 bar). Para la elaboración se concentró la mezcla bajo presión reducida para dar el producto del título.

LC-MS (Método 1): Rt = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 323 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I202

ácido 6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico

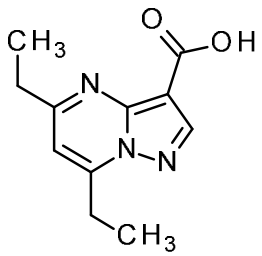


A una solución de 6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de metilp (217 mg, 673 µmol) en metanol (1,1 ml) y THF (3,8 ml) se le agregó una solución de hidróxido de litio en agua (1,7 ml, 1,0 M, 1,7 mmol). Se agitó la reacción durante 3 días a temperatura ambiente. Para la elaboración se concentró la reacción y se disolvió el residuo en agua. Se agregó ácido cítrico hasta que se alcanzó un pH ácido débil y se extrajo la mezcla con diclorometano/2-propanol (4:1). Se filtraron las fases orgánicas combinadas sobre un filtro hidrófobo y se concentraron para dar el producto del título (87 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 309 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I203

ácido 5,7-dietilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



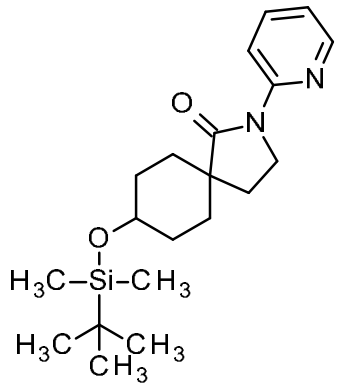
Se calentó una mezcla de ácido 5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico (1,00 g, 7,87 mmol) y heptano-3,5-diona (2,02 g, 15,7 mmol) en ácido acético (7,4 ml) durante 1 h a 110°C en un reactor de microondas. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente, se repartió la mezcla de reacción entre agua y diclorometano y se lavó la fase orgánica con agua, se filtró a través de un filtro siliconado y se concentró bajo vacío. Se trituró el producto en bruto con acetato de etilo para dar el producto del título (948 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 220 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,275 (6,90), 1,294 (16,00), 1,313 (6,78), 1,332 (6,44), 1,351 (13,58), 1,369 (6,57), 2,842 (1,89), 2,861 (5,72), 2,880 (5,54), 2,899 (1,71), 3,108 (1,17), 3,110 (1,18), 3,126 (3,58), 3,128 (3,68), 3,145 (3,31), 3,147 (3,47), 3,164 (1,08), 3,166 (1,11), 7,116 (5,07), 8,515 (8,35).

Compuesto intermedio I204

8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



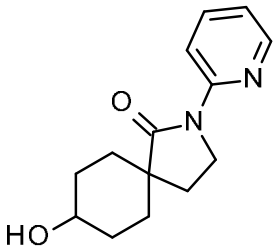
A una mezcla de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (593 mg, 2,09 mmol) (isómero 1) y 2-yodopiridina (515 mg, 2,51 mmol) en tolueno (14 ml) se le agregó bajo una atmósfera de argón yoduro de cobre(I) (79,7 mg, 418 µmol), N,N′-dimetiletilendiamina (91 µl, 840 µmol) y fosfato potásico (888 mg, 4,18 mmol) y se calentó la reacción hasta 80°C durante 18h en un reactor de microondas. Tras el enfriamiento, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de célite y se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo, 4:1) para dar el compuesto del título como isómero único (751 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,72 min; MS (ESIpos): m/z = 361 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,843 (1,01), 0,850 (16,00), 1,924 (0,84), 1,941 (1,09), 3,869 (0,93), 8,263 (0,77), 8,283 (0,65).

Compuesto intermedio I205

8-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



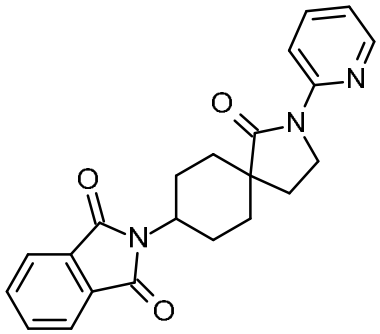
Se agregó fluoruro de tetra-N-butilamonio en THF (5,2 ml, 1,0 M, 5,2 mmol) a una solución de 8-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (746 mg, 2,07 mmol) (isómero 1) en THF (18 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se vertió la mezcla en agua, se extrajo con acetato de etilo (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución de bicarbonato sódico y salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (hexanos/acetato de etilo-gradiente, 50% -> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (421 mg) como isómero único.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,82 min; MS (ESIpos): m/z = 247 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,38 (ddd, 1H), 8,32 (dt, 1H), 7,87-7,59 (m, 1H), 7,13 (ddd, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,91 (t, 2H), 3,77 (br d, 1H), 2,07-1,86 (m, 4H), 1,74-1,61 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,31-1,18 (m, 2H).

Compuesto intermedio I206

2-[1-oxo-2-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (isómero 1)

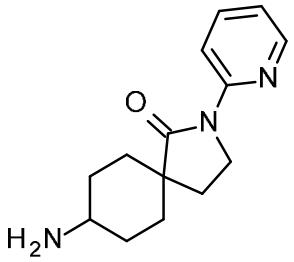


Se agregó por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (500 µl, 2,6 mmol) a una mezcla de 8-hidroxi-2-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (419 mg, 1,70 mmol) (isómero 1), 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (375 mg, 2,55 mmol) y trifenilfosfina (669 mg, 2,55 mmol) en THF (28 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexanos/acetato de etilo, 20% -> 50% acetato de etilo para dar el compuesto del título (551 mg) como isómero único.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 376 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I207

8-amino-2-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1)



Se agitó una mezcla de 2-[1-oxo-2-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (548 mg, 1,46 mmol) (isómero 1) e hidrato de hidrazina (440 µl, 80 % de pureza, 7,3 mmol) en etanol (12 ml) a 80°C durante 3 h. Tras el enfriamiento, se separó por filtración el líquido precipitado, se lavó con etanol y se concentró el líquido filtrado y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (diclorometano/metanol 9:1) para dar el compuesto del título (151 mg).

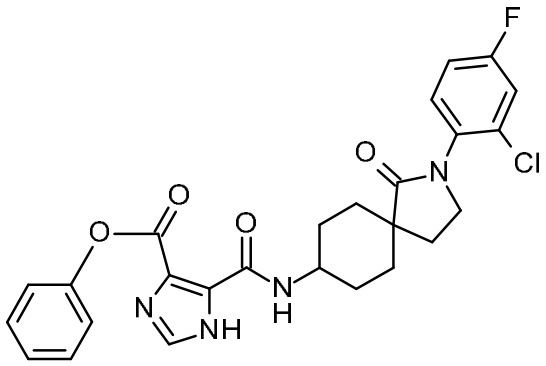
LC-MS (Método 2): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 246 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,065 (1,30), 1,079 (1,35), 1,094 (3,29), 1,108 (3,59), 1,125 (3,90), 1,141 (3,59), 1,154 (2,10), 1,170 (3,76), 1,186 (2,43), 1,486 (2,25), 1,515 (2,34), 1,524 (2,74), 1,534 (13,35), 1,543 (16,00), 1,555 (5,88), 1,564 (6,00), 1,572 (6,19), 1,597 (1,16), 1,605 (1,28), 1,688 (4,42), 1,697 (4,44), 1,709 (2,46), 1,721 (4,16), 1,731 (3,76), 1,962 (9,12), 1,974 (3,29), 1,979 (12,74),

1,984 (3,31), 1,997 (9,45), 2,323 (0,99), 2,327 (1,37), 2,331 (0,97), 2,518 (7,78), 2,523 (4,06), 2,529 (2,32), 2,537 (1,28), 2,547 (1,77), 2,557 (0,85), 2,665 (1,02), 2,669 (1,39), 2,674 (0,97), 3,160 (1,06), 3,170 (1,11), 3,900 (10,54), 3,912 (3,31), 3,918 (13,14), 3,923 (3,64), 3,936 (10,02), 7,115 (4,25), 7,117 (4,37), 7,127 (4,61), 7,129 (5,13), 7,132 (5,08), 7,135 (4,80), 7,145 (4,77), 7,148 (4,58), 7,776 (4,06), 7,781 (4,40), 7,794 (4,44), 7,797 (5,44), 7,799 (5,18), 7,802 (4,66), 7,815 (3,95), 7,820 (4,28), 8,295 (5,22), 8,297 (9,97), 8,300 (5,72), 8,316 (4,92), 8,318 (8,63), 8,321 (5,36), 8,372 (4,61), 8,374 (5,27), 8,377 (5,62), 8,379 (4,66), 8,384 (4,87), 8,386 (5,29), 8,389 (4,99), 8,391 (4,54).

Compuesto intermedio I208

5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 2)

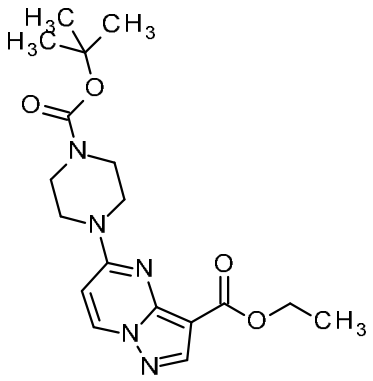


A una suspensión de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (730 mg, 2,46 mmol) (isómero 2) y 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarboxilato de difenilo (632 mg, 1,48 mmol) en THF (38 ml), se le agregó trietilamina (410 µl, 3,0 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un material sólido (1,14 g, isómero 2)

LC-MS (Método 1): Rt = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I209

5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo

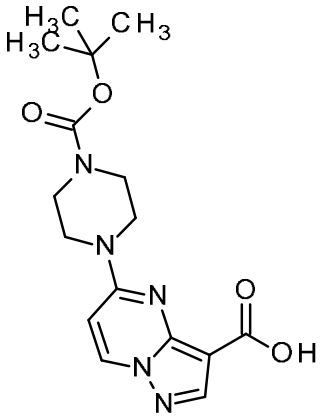


Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (677 mg, 3,00 mmol), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (838 mg, 4,50 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,0 mmol) en 2-propanol (20 ml) se sometió a reflujo durante 5 h. Tras el enfriamiento, se agregó agua helada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un filtro siliconado y se concentraron para dar el compuesto del título.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 376 $[M+H]^+$

Compuesto intermedio I210

ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



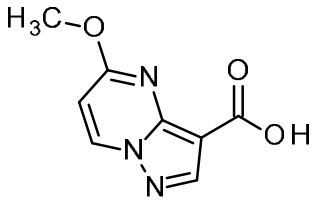
A una mezcla de 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (1,28 g, 3,41 mmol) en THF (23 ml) y metanol (6,8 ml,) se le agregó una solución de hidróxido sódico (4,3 ml, 2,0 M, 8,5 mmol), y se agitó la reacción durante 3 h a 70°C. Tras el enfriamiento, se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en agua. Se agregó ácido cítrico hasta que se alcanzó un pH ácido débil. Se filtró el precipitado resultante y se lavó el residuo con agua para dar el compuesto del título (658 mg) el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,46 min; MS (ESIneg): m/z = 346 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,396 (0,70), 1,428 (16,00), 3,449 (1,26), 3,462 (0,98), 3,758 (1,07), 6,829 (0,91), 6,849 (0,92), 8,186 (2,54), 8,741 (1,21), 8,761 (1,18).

Compuesto intermedio I211

ácido 5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico

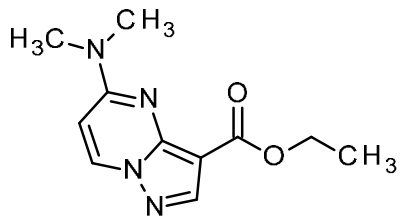


Se agitó una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (677 mg, 3,00 mmol) y metilato sódico (24 ml, 0,50 M, 12 mmol) bajo reflujo durante 5 horas. Se agregó una solución de hidróxido sódico (3,0 ml, 2,0 M, 6,0 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras el enfriamiento, se filtró la mezcla de reacción y se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en agua. Se agregó ácido cítrico hasta alcanzar un pH ácido débil. Se filtró el precipitado resultante y se lavó el residuo con agua para dar el compuesto del título (172 mg) el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 2,518 (1,24), 2,522 (1,06), 4,002 (16,00), 4,019 (3,29), 6,717 (2,50), 6,736 (2,61), 6,756 (0,50), 6,774 (0,49), 8,366 (4,45), 8,428 (0,79), 8,987 (3,11), 9,005 (3,46), 9,016 (0,71), 9,035 (0,58).

Compuesto intermedio I212

5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo



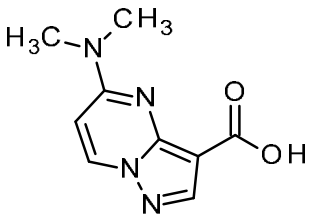
Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (677 mg, 3,00 mmol), clorhidrato de N-metilmetanamina (489 mg, 6,00 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,0 mmol) en 2-propanol (20 ml) se sometió a reflujo durante 5 h. Tras el enfriamiento, se agregó agua helada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un filtro siliconado y concentraron para dar el compuesto del título (674 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 235 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,261 (7,26), 1,278 (16,00), 1,296 (7,57), 3,182 (14,34), 4,157 (2,25), 4,175 (7,19), 4,193 (7,07), 4,211 (2,14), 6,691 (4,60), 6,710 (4,61), 8,181 (9,13), 8,673 (5,48), 8,693 (5,36).

Compuesto intermedio I213

ácido 5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



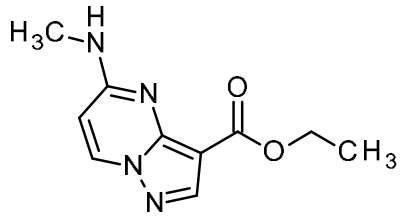
A una mezcla de 5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (674 mg, 2,88 mmol) en THF (19 ml) y metanol (5,8 ml) se le agregó una solución de hidróxido de litio (5,8 ml, 1,0 M, 5,8 mmol), y se agitó la reacción durante 18 h a temperatura ambiente. Se agregó una solución de hidróxido sódico (2,9 ml, 2,0 M, 5,8 mmol) y se agitó la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente y durante 3 horas a 70 °C. Tras el enfriamiento, se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en agua. Se agregó ácido cítrico hasta alcanzar un pH ácido débil. Se filtró el precipitado resultante y se lavó el residuo con agua para dar el compuesto del título (520 mg) el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,63 min; MS (ESIpos): m/z = 207 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 3,177 (16,00), 6,683 (3,22), 6,703 (3,24), 8,158 (6,06), 8,672 (3,59), 8,692 (3,45).

Compuesto intermedio I214

5-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (677 mg, 3,00 mmol), metanamina (3,0 ml, 2,0 M, 6,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,0 mmol) en 2-propanol (20 ml) se sometió a reflujo durante 5 h. Tras el enfriamiento, se agregó agua helada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un filtro siliconado y se concentraron para dar el compuesto del título (570 mg).

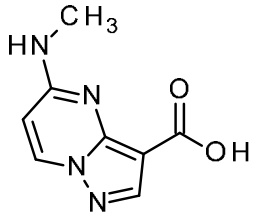
LC-MS (Método 1): R_t = 0,74 min; MS (ESIneg): m/z = 219 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,258 (7,44), 1,276 (16,00), 1,293 (7,62), 1,296 (2,96), 1,338 (1,13), 2,902 (6,89), 2,914 (6,83), 4,155 (3,10), 4,173 (9,99),

4,191 (9,82), 4,209 (2,93), 6,336 (1,70), 6,355 (1,74), 7,855 (1,41), 7,867 (1,40), 8,126 (5,66), 8,482 (1,60), 8,501 (1,56).

Compuesto intermedio I215

ácido 5-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico



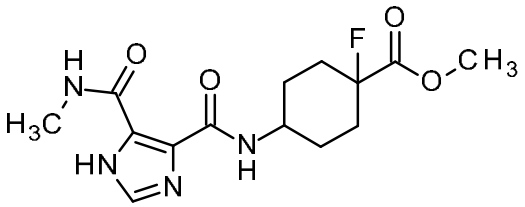
A una mezcla de 5-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (565 mg, 2,57 mmol) en THF (17 ml) y metanol (5,1 ml) se le agregó una solución de hidróxido sódico (3,2 ml, 2,0 M, 6,4 mmol), y se agitó la reacción durante 18 h a temperatura ambiente. Se agregó una solución de hidróxido sódico (2,9 ml, 2,0 M, 5,8 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 horas a 70 °C. Tras el enfriamiento, se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en agua. Se agregó ácido cítrico hasta alcanzar un pH ácido débil. Se filtró el precipitado resultante y se lavó el residuo con agua para dar el compuesto del título (483 mg) el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,50 min; MS (ESIpos): m/z = 193 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,907 (0,74), 2,322 (1,34), 2,327 (1,81), 2,332 (1,37), 2,518 (4,64), 2,523 (3,49), 2,665 (1,21), 2,669 (1,67), 2,673 (1,15), 2,891 (16,00), 2,903 (15,48), 6,332 (3,40), 6,351 (3,40), 7,879 (3,54), 7,891 (3,40), 8,109 (13,67), 8,488 (3,57), 8,506 (3,02), 8,735 (1,34), 11,638 (1,04).

Compuesto intermedio I216

1-fluoro-4-({[5-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxilato de metilo



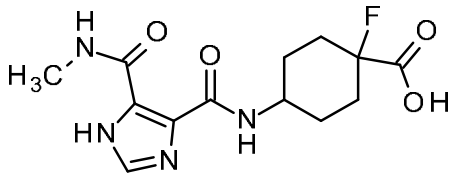
A una suspensión de dicloruro de 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarbonilo (313 mg, 1,00 mmol) en THF (8 ml) se le agregó 4-amino-1-fluorociclohexanocarboxilato de metilo (350 mg, 2,00 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (870 µl, 5,0 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se agregó una solución de metanamina (1,0 ml, 2,0 M, 2,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (520 µl, 3,0 mmol) en THF (8 ml) y se agitó la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se filtró la reacción y se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexano/ acetato de etilo, 50-> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (298 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 327 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,829 (1,12), 1,857 (2,09), 1,891 (1,08), 1,987 (0,79), 2,523 (1,93), 2,800 (5,67), 2,813 (5,68), 3,622 (0,80), 3,739 (16,00), 7,810 (6,68).

Compuesto intermedio I217

ácido 1-fluoro-4-({[5-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico



Se agregó hidróxido de litio (2,2 ml, 1,0 M, 2,2 mmol) a una solución de 1-fluoro-4-({[5-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxilato de metilo (290 mg, 889 µmol) en THF (5,8 ml) y metanol (1,5 ml) y se agitó la mezcla

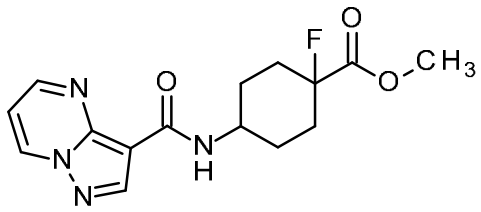
a temperatura ambiente durante 18 horas. Para la elaboración, se concentró la mezcla, luego se vertió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo la mezcla con diclorometano/2-propanol. Se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un filtro hidrófobo y se concentraron para dar el producto del título (217 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,66 min; MS (ESIpos): m/z = 313 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,026 (15,84), 1,041 (16,00), 1,740 (2,02), 1,831 (3,60), 1,854 (3,67), 1,907 (1,01), 2,084 (1,82), 2,523 (3,98), 2,784 (10,74), 2,797 (11,03), 2,831 (1,41), 7,808 (6,79), 7,811 (8,40), 8,623 (1,58), 8,635 (1,61), 11,478 (1,88), 11,495 (1,89), 13,226 (1,84).

Compuesto intermedio I218

1-fluoro-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de metilo



A una solución de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (163 mg, 1,00 mmol) y 4-amino-1-fluorociclohexanocarboxilato de metilo (193 mg) en DMF (11 ml) se le agregó PyBOP (572 mg, 1,10 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (700 µl, 4,0 mmol) y se agitó la reacción durante 12 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexano/ acetato de etilo, 50-> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (294 mg).

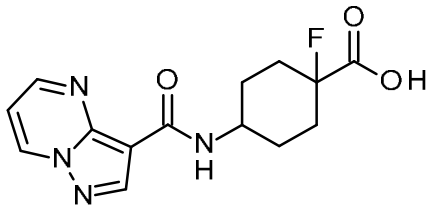
LC-MS (Método 1): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 321 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,154 (4,34), 1,172 (9,22), 1,190 (4,65), 1,747 (1,39), 1,907 (2,49), 1,914 (1,70), 1,988 (16,00), 3,631 (0,68), 3,759 (14,93), 3,999 (1,23), 4,017 (3,72), 4,035 (3,69), 4,053 (1,19), 7,263 (1,55), 7,273 (1,52),

7,280 (1,55), 7,291 (1,56), 8,586 (5,15), 8,815 (1,76), 8,819 (1,92), 8,826 (1,83), 8,829 (1,61), 9,319 (1,83), 9,323 (1,73), 9,337 (1,76), 9,340 (1,71).

Compuesto intermedio I219

ácido 1-fluoro-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico



Se agregó hidróxido de litio (2,3 ml, 1,0 M, 2,3 mmol) a una solución de 1-fluoro-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de metilo (290 mg, 905 µmol) en THF (5,9 ml) y metanol (1,6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Para la elaboración, se concentró la mezcla, luego se vertió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico, se filtró el precipitado resultante y se lavó con agua y etanol para dar el producto del título (149 mg).

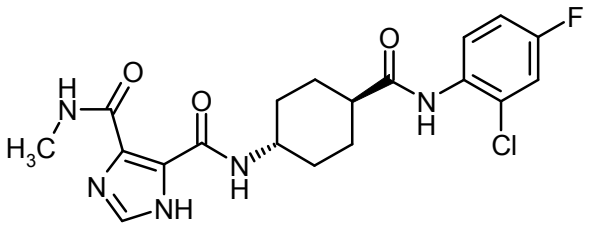
LC-MS (Método 1): R_t = 0,67 min; MS (ESIpos): m/z = 307 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,754 (2,41), 1,874 (3,99), 1,898 (4,38), 1,907 (3,41), 2,043 (1,24), 2,077 (1,55), 2,116 (1,43), 2,145 (1,66), 2,523 (3,32), 4,145 (1,52), 7,257 (4,28), 7,268 (4,50), 7,275 (4,45), 7,286 (4,42), 8,097 (2,57), 8,116 (2,58), 8,582 (16,00), 8,793 (5,11), 8,797 (5,11), 8,804 (5,03), 8,808 (5,11), 9,314 (5,03), 9,318 (5,50), 9,331 (5,51), 9,336 (4,82).

4. Ejemplos

Ejemplo 1

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



Etapa 1:

A una suspensión de 500 mg (1,40 mmol) se le agregó ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico en 25 ml de diclorometano 312 µl (2,24 mmol) 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron 339 µl (4,20 mmol) de piridina y 167 µl (1,40 mmol) de 2-cloro-4-fluoroanilina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Etapa 2:

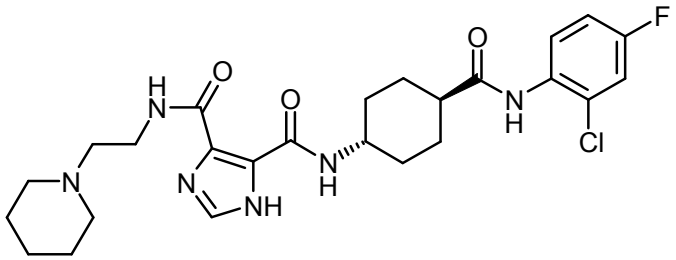
A la mezcla de reacción en bruto se le agregó 3,5 ml (2 M en tetrahidrofurano, 7 mmol) de metanamina y se agitó la mezcla durante 2 días a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con 20 ml de tetrahidrofurano y se separó por filtración el precipitado resultante y se lavó con diclorometano. Se disolvió el sólido en 50 ml de tetrahidrofurano y una pocas gotas de agua. Se agregaron 200 ml de agua y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se filtró el precipitado para dar después de la trituración con éter dietílico y secado bajo vacío a 50 °C 166 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 2) : R_t = 0,98 min; MS (ESIpos) m/z = 422,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,17 (br. s., 1H), 11,31-10,88 (m, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,73-8,26 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 3,72 (br. s., 1H), 2,81 (br. s., 3H), 2,14-1,80 (m, 4H), 1,66-1,16 (m, 5H).

Ejemplo 2

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[2-(piperidin-1-il)etil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



Etapa 1:

A una suspensión de 100 mg (0,28 mmol) de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico en 5 ml de diclorometano se agregaron 62 µl (0,45 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron 68 µl (0,84 mmol) de piridina y 33 µl (0,28 mmol) de 2-cloro-4-fluoroanilina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Etapa 2

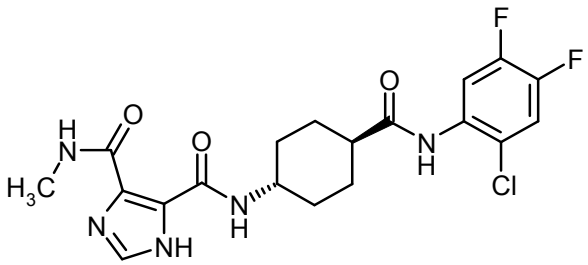
A la mezcla de reacción en bruto se le agregó 5 ml de tetrahidrofurano y 200 µl (1,40 mmol) de 2-(piperidin-1-il)etanamina y se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Se destiló el diclorometano y se diluyó el residuo con tetrahidrofurano y agua. Se separó por filtración el precipitado resultante y se lavó con agua. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna flash (gradiente de diclorometano/metanole) para dar 45 mg (contiene 6% de DCM) del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 2) : R_t = 1,18 min; MS (ESIpos) m/z = 519,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,20 (br. s., 1H), 11,16 (br. s., 1H), 9,49 (br. s., 1H), 8,64-8,17 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,73 (br. s., 1H), 3,40 (q, 2H), 2,48-2,35 (m, 6H), 2,13-1,79 (m, 4H), 1,66-1,20 (m, 10H).

Ejemplo 3

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



Etapa 1:

A una suspensión de 100 mg (0,28 mmol) de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico en 5 ml de diclorometano 62 µl (0,45 mmol) se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron 68 µl (0,84 mmol) de piridina y 31 µl (0,28 mmol) de 2-cloro-4,5-difluoroanilina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Etapa 2

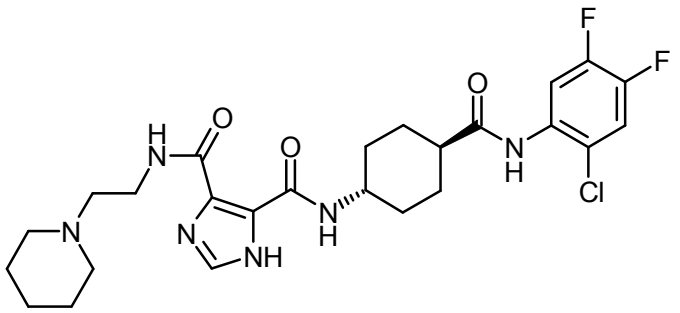
A la mezcla de reacción en bruto se le agregó 5 ml de tetrahidrofurano y 700 µl (2 M en tetrahidrofurano, 1,40 mmol) de metanamina y se agitó la mezcla durante 2,5 horas a 50 °C. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en tetrahidrofurano. Se agregó agua y se separó por filtración el precipitado resultante y se lavó con agua. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna flash (gradiente de diclorometano/metanole) para dar 55 mg (contiene 3,5% de DCM) del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 2) : R_t = 1,04 min; MS (ESIpos) m/z = 440,0 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,17 (br. s., 1H), 11,55-10,74 (m, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,82-8,26 (m, 1H), 7,95-7,59 (m, 3H), 5,74 (s, 1H), 3,72 (br. s., 1H), 2,81 (d, 3H), 2,15-1,82 (m, 4H), 1,68-1,15 (m, 4H).

Ejemplo 4

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-[2-(piperidin-1-il)etil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



Etapa 1:

A una suspensión de 100 mg (0,28 mmol) de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico en 5 ml de diclorometano se agregaron 62 µl (0,45 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron 68 µl (0,84 mmol) de piridina y 31 µl (0,28 mmol) de 2-cloro-4,5-difluoroanilina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Etapa 2

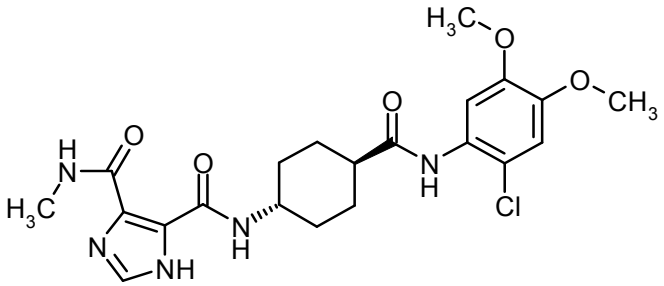
A la mezcla de reacción en bruto se le agregó 5 ml de tetrahidrofurano y 200 µl (1,40 mmol) de 2-(piperidin-1-il)etanamina y se agitó la mezcla durante 2,5 horas a 50 °C. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en tetrahidrofurano. Se agregó agua y se separó por filtración el precipitado resultante y se lavó con agua. Se trituró el producto en bruto con éter diisopropílico/acetona para dar después del lavado con éter diisopropílico y secado bajo vacío a 55 °C 64 mg (contiene 7% de tetrahidrofurano) del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 2) : R_t = 1,25 min; MS (ESIpos) m/z = 537,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,18 (br. s., 1H), 11,13 (br. s., 1H), 9,56 (br. s., 1H), 8,41 (br. s., 1H), 7,93-7,60 (m, 3H), 3,72 (br. s., 1H), 3,59 (s, 1H), 3,38 (q, 2H), 2,45-2,29 (m, 6H), 2,12-1,85 (m, 4H), 1,75 (s, 1H), 1,64-1,20 (m, 11H).

Ejemplo 5

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,5-dimetoxifenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



Etapa 1:

A una suspensión de 100 mg (0,28 mmol) de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico en 5 ml de diclorometano se agregaron 62 µl (0,45 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron 68 µl (0,84 mmol) de piridina y 42 µl (0,28 mmol) de 2-cloro-4,5-dimetoxianilina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos.

LC-MS (Método 2) : R_t = 0,90 min; MS (ESIpos) m/z = 527,1 $[M+H]^+$.

Etapa 2

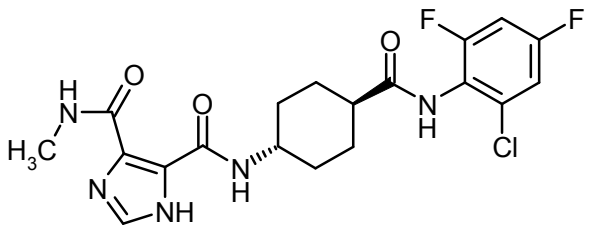
A la mezcla de reacción en bruto se le agregó 5 ml de tetrahidrofurano y 700 µl (2 M en tetrahidrofurano, 1,40 mmol) de metanamina y se agitó la mezcla durante 2,5 horas a 50 °C. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en tetrahidrofurano. Se agregó agua y se separó por filtración el precipitado resultante y se lavó con agua. Se trituró el producto en bruto con diclorometano para dar después del secado bajo vacío a 55°C 62 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 2) : R_t = 0,89 min; MS (ESIpos) m/z = 464,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,13 (br. s., 1H), 11,34-10,94 (m, 1H), 9,28 (br. s., 1H), 8,68-8,27 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,80 (br, s,, 3H), 2,14-1,82 (m, 4H), 1,69-1,17 (m, 6H).

Ejemplo 6

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



Etapa 1:

A una suspensión de 100 mg (0,28 mmol) de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico en 5 ml de diclorometano se agregaron 62 µl (0,45 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron 68 µl (0,84 mmol) de piridina y 31 µl (0,28 mmol) de 2-cloro-4,6-difluoroanilina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Etapa 2

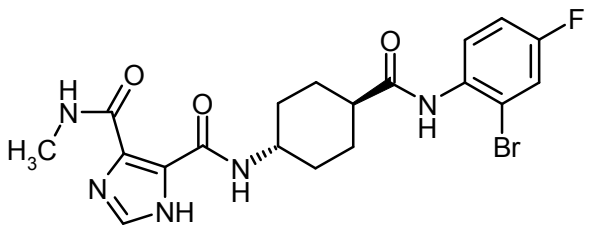
A la mezcla de reacción en bruto se le agregó 5 ml de tetrahidrofurano y 700 µl (2 M en tetrahidrofurano, 1,40 mmol) de metanamina y se agitó la mezcla durante 2,5 horas a 50 °C. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en tetrahidrofurano. Se agregó agua y se separó por filtración el precipitado resultante y se lavó con agua. Se trituró el producto en bruto con agua y DMSO para dar después del secado bajo vacío a 55°C 50 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 6) : R_t = 0,87 min; MS (ESIpos) m/z = 440,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,17 (br, s,, 1H), 11,29-10,84 (m, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,86-8,16 (m, 1H), 7,87-7,73 (m, 1H), 7,49-7,30 (m, 2H), 3,73 (br, s,, 1H), 2,81 (d, 3H), 2,42 (br, s,, 1H), 1,94 (d, 4H), 1,61-1,20 (m, 4H).

Ejemplo 7

***N*^{5}-{trans-4-[(2-bromo-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



Etapa 1:

A una suspensión de 100 mg (0,28 mmol) de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico en 5 ml de diclorometano se agregaron 62 µl (0,45 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron 68 µl (0,84 mmol) de piridina y se agregaron 31 µl (0,28 mmol) de 2-bromo-4-cloroanilina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Etapa 2

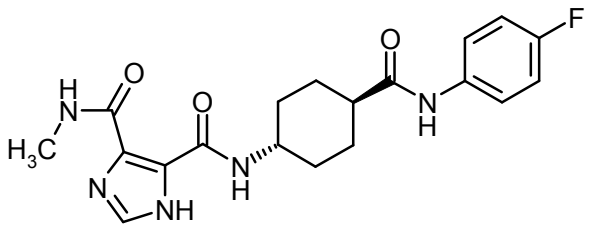
A la mezcla de reacción en bruto se le agregó 5 ml de tetrahidrofurano y 700 µl (2 M en tetrahidrofurano, 1,40 mmol) de metanamina y se agitó la mezcla durante 2,5 horas a 50 °C. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en tetrahidrofurano. Se agregó agua y se separó por filtración el precipitado resultante y se lavó con agua. Se trituró el producto en bruto con agua y DMSO para dar después del secado bajo vacío a 55°C 61 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 2) : R_t = 0,97 min; MS (ESIpos) m/z = 468,0 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,14 (br, s,, 1H), 11,42-10,82 (m, 1H), 9,43 (br, s,, 1H), 8,73-8,24 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,69-7,57 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,33-7,11 (m, 1H), 3,71 (br, s,, 1H), 2,81 (br, s,, 3H), 2,13-1,82 (m, 4H), 1,66-1,16 (m, 4H).

Ejemplo 8

***N*^{5}-{trans-4-[(4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



Etapa 1:

A una suspensión de 100 mg (0,28 mmol) de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico en 5 ml de diclorometano se agregaron 62 µl (0,45 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. se agregaron 68 µl (0,84 mmol) de piridina y 27 µl (0,28 mmol) de 4-cloroanilina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Etapa 2

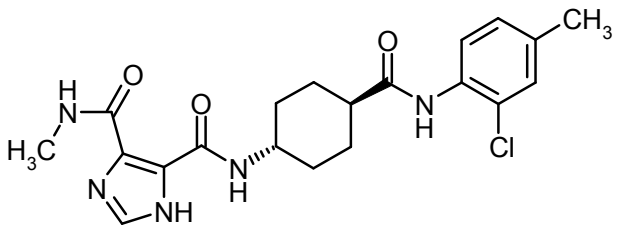
A la mezcla de reacción en bruto se le agregó 5 ml de tetrahidrofurano y 700 µl (2 M en tetrahidrofurano, 1,40 mmol) de metanamina y se agitó la mezcla durante 2,5 horas a 50 °C. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en tetrahidrofurano. Se agregó agua y se separó por filtración el precipitado resultante y se lavó con agua. Se trituró el producto en bruto con agua y DMSO para dar después del secado bajo vacío a 55°C 55 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 2) : R_t = 0,89 min; MS (ESIpos) m/z = 388,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,13 (br, s,, 1H), 11,33-10,76 (m, 1H), 9,88 (br, s,, 1H), 8,66-8,30 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,11 (t, 2H), 3,70 (br, s,, 1H), 2,80 (br, s,, 3H), 2,32 (br, s,, 1H), 2,10-1,79 (m, 4H), 1,65-1,18 (m, 4H).

Ejemplo 9

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



Etapa 1:

A una suspensión de 250 mg (0,70 mmol) de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico en 20 ml de diclorometano se agregaron 195 µl (1,40 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron 170 µl (2,10 mmol) de piridina y 88 µl (0,70 mmol) de 2-cloro-4-metilanilina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapa 2

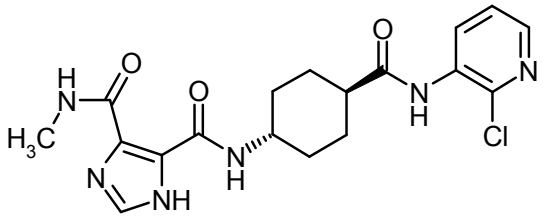
Se suspendió el producto en bruto en 10 ml de tetrahidrofurano y se agregaron 2,18 ml (2 M en tetrahidrofurano, 4,36 mmol) de metanamina. Se agitó la suspensión durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (gradiente de diclorometano/metanole) para dar después de la trituración con diclorometano 136 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 1) : R_t = 1,07 min; MS (ESIpos) m/z = 418,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,15 (br, s,, 1H), 11,28-10,94 (m, 1H), 9,33 (br, s,, 1H), 8,67-8,29 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,71 (br, s,, 1H), 2,81 (br, s,, 3H), 2,44 (d, 1H), 2,30-2,22 (m, 3H), 2,10-1,77 (m, 4H), 1,66-1,13 (m, 4H).

Ejemplo 10

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



Etapa 1:

A una suspensión de 250 mg (0,70 mmol) de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico en 20 ml de diclorometano se agregaron 195 µl (1,40 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregaron 170 µl (2,10 mmol) de piridina y 91,7 mg (0,70 mmol) de 2-cloropiridin-3-amina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto el cual se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación.

Etapa 2

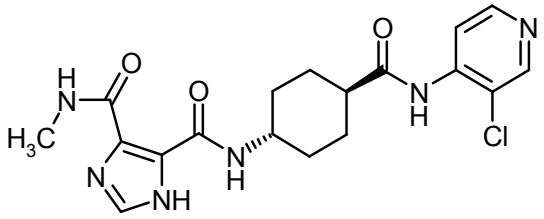
Se suspendió el producto en bruto en 10 ml de tetrahidrofurano y se agregaron 2,12 ml (2 M en tetrahidrofurano, 4,23 mmol) de metanamina. Se agitó la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (gradiente de diclorometano/metanole) para dar después de la trituración con diclorometano 125 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 1) : R_t = 0,84 min; MS (ESIpos) m/z = 403,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,16 (br, s,, 1H), 11,36-10,75 (m, 1H), 9,69-9,53 (m, 1H), 8,72-8,31 (m, 1H), 8,19 (dd, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,73 (br, s,, 1H), 2,81 (d, 3H), 2,09-1,82 (m, 4H), 1,67-1,21 (m, 4H).

Ejemplo 11

***N*^{5}-{trans-4-[(3-cloropiridin-4-il)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



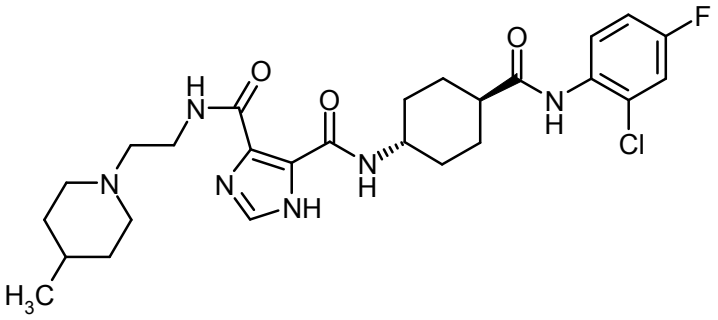
Se suspendieron 390 mg (0,83 mmol) de 5-({trans-4-[(3-cloropiridin-4-il)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 10 ml de tetrahidrofurano y se agregaron 2,50 ml (2 M en tetrahidrofurano, 5,00 mmol) de metanamina. Se agitó la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (gradiente de diclorometano/metanole) para dar después de la trituración con diclorometano 41 mg (95% de pureza) del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 5) : R_t = 0,81 min; MS (ESIpos) m/z = 406 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,00-12,78 (m, 1H), 11,21-10,90 (m, 1H), 9,41-8,96 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 3,86-3,71 (m, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,14-1,93 (m, 4H), 1,68-1,35 (m, 4H).

Ejemplo 12

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



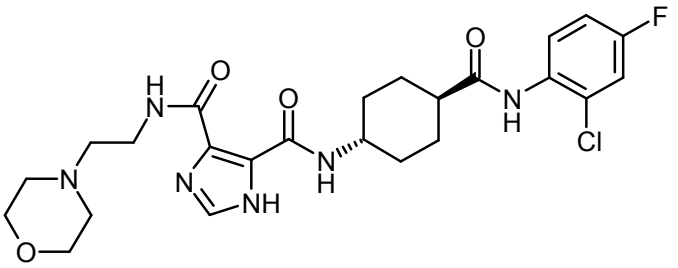
A una suspensión de 200 mg (0,41 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 6 ml de tetrahidrofurano se agregaron 393 µl (2,47 mmol) de 2-(4-metilpiperidin-1-il)etanamina. Se agitó la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (gradiente de diclorometano/metanole) para dar después de la trituración con éter dietílico 133 mg (96% de pureza) del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 5) : R_t = 0,89 min; MS (ESIpos) m/z = 533 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,13 (br, s,, 1H), 11,13 (br, s,, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,39 (br, s,, 1H), 7,86-7,71 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 3,72 (br, s,, 1H), 3,38 (q, 2H), 2,84 (d, 2H), 2,43 (t, 3H), 2,10-1,84 (m, 6H), 1,55 (d, 5H), 1,31 (td, 2H), 1,20-1,02 (m, 2H), 0,87 (d, 3H).

Ejemplo 13

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-[2-(morfolin-4-il)etil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



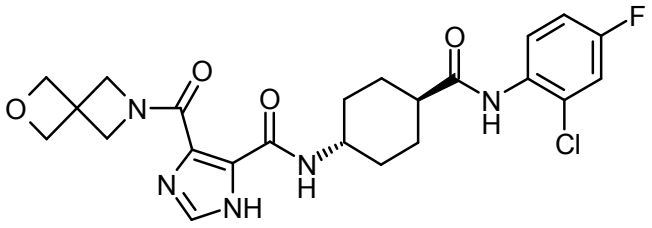
A una suspensión de 200 mg (0,41 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 6 ml de tetrahidrofurano se agregaron 325 µl (2,47 mmol) de 2-(morfolin-4-il)etanamina. Se agitó la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (gradiente de diclorometano/metanole) para dar después de la trituración con éter dietílico 161 mg (96% de pureza) del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 5) : R_t = 0,81 min; MS (ESIpos) m/z = 521 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,11 (br, s,, 1H), 11,13 (br, s,, 1H), 9,48-9,37 (m, 2H), 8,46 (br, s,, 1H), 7,83-7,74 (m, 1H), 7,66-7,55 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 3,85 (s, 1H), 3,80-3,63 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 4H), 3,41 (q, 2H), 2,47-2,35 (m, 5H), 2,09-1,85 (m, 4H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,64-1,22 (m, 4H).

Ejemplo 14

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ilcarbonil)-1*H*-imidazol-5-carboxamida**



A una suspensión de 200 mg (0,41 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 6

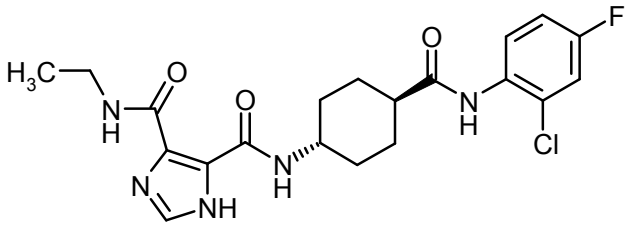
ml de tetrahidrofurano se agregaron 468 mg (2,47 mmol) de etanodioato de 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano. Se agitó la suspensión durante 8 horas a temperatura ambiente y durante 24 horas a 60 °C. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (gradiente diclorometano/metanol) para dar después de la trituración con diclorometano 107 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 1) : R_t = 0,97 min; MS (ESIpos) m/z = 490,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,23 (br, s,, 1H), 11,13 (d, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68-7,44 (m, 2H), 7,22 (td, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,75-4,60 (m, 4H), 4,25 (s, 2H), 3,79-3,63 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,09-1,85 (m, 4H), 1,73-1,52 (m, 2H), 1,40-1,10 (m, 2H).

Ejemplo 15

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-etil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



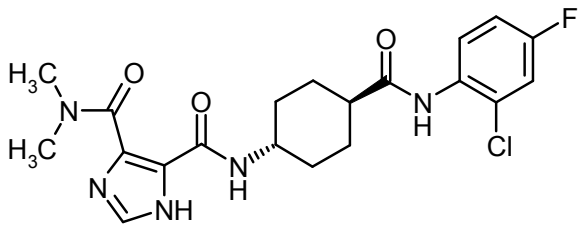
A una suspensión de 200 mg (0,41 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 6 ml de tetrahidrofurano se agregaron 1,24 ml (2 M en tetrahidrofurano, 2,47 mmol) de una solución de etilamina. Se agitó la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (gradiente diclorometano/metanol) para dar después de la trituración con éter dietílico 69 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 5): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos) m/z = 436 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,16 (br, s,, 1H), 11,26-10,94 (m, 1H), 9,46 (br, s,, 1H), 8,71-8,17 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 3,89-3,57 (m, 1H), 3,39-3,30 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,13-1,84 (m, 4H), 1,63-1,17 (m, 5H), 1,17-1,04 (m, 3H).

Ejemplo 16

_N_^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-_N_^{4},_N_^{4}-dimetil-1_H_-imidazol-4,5-dicarboxamida



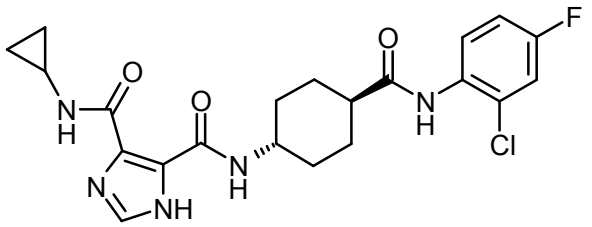
A una suspensión de 200 mg (0,41 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 6 ml de tetrahidrofurano se le agregaron 1,24 ml (2 M en tetrahidrofurano, 2,47 mmol) de una solución de N-metilmetanamina. Se agitó la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (gradiente diclorometano/metanol) para dar después de la trituración con diclorometano 119 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 2): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos) m/z = 436,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 12,81 (br, s,, 1H), 9,97-9,80 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,45-7,34 (m, 1H), 7,18 (td, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,05 (s, 6H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,10-1,89 (m, 4H), 1,67-1,50 (m, 2H), 1,43-1,25 (m, 2H).

Ejemplo 17

_N_^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-_N_^{4}-ciclopropil-1_H_-imidazol-4,5-dicarboxamida



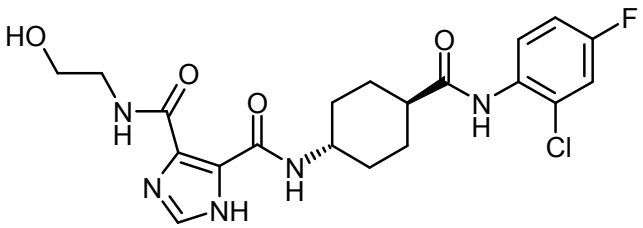
A una suspensión de 200 mg (0,41 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 6 ml de tetrahidrofurano se le agregaron 171 µl (2,47 mmol) de ciclopropanamina. Se agitó la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (gradiente diclorometano/metanol) para dar después de la trituración con diclorometano 129 mg (95% de pureza) del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 5): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos) m/z = 448 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,18 (br, s,, 1H), 11,37-10,83 (m, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,63-8,30 (m, 1H), 7,78 (br, s,, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 5,74 (s, 1H), 3,74 (br, s,, 1H), 2,86 (br, s,, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,08-1,83 (m, 4H), 1,62-1,30 (m, 4H), 0,82-0,42 (m, 4H).

Ejemplo 18

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-hidroxietil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



A una suspensión de 200 mg (0,41 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 6

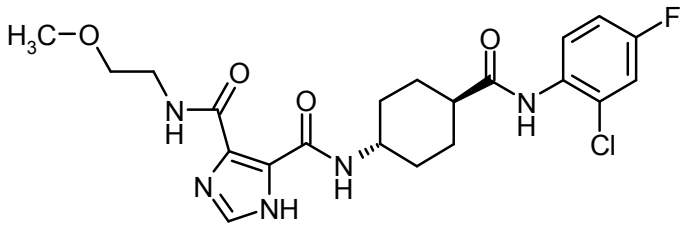
ml de tetrahidrofurano se le agregaron 149 µl (2,47 mmol) de 2-aminoetanol. Se agitó la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (gradiente diclorometano/metanol) para dar después de la trituración con diclorometano 137 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 5): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos) m/z = 452 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 12,77-12,15 (m, 1H), 11,17 (br, s,, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,55-8,32 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 4,82 (br, s,, 1H), 3,74 (br, s,, 1H), 3,56-3,47 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 2H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,09-1,83 (m, 4H), 1,65-1,21 (m, 4H).

Ejemplo 19

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-metoxietil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



A una suspensión de 200 mg (0,41 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 6 ml de tetrahidrofurano se le agregaron 215 µl (2,47 mmol) de 2-metoxietanamina. Se agitó la suspensión durante 24 horas a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (gradiente diclorometano/metanol) para dar después de la trituración con diclorometano 24 mg del compuesto del título como un material sólido.

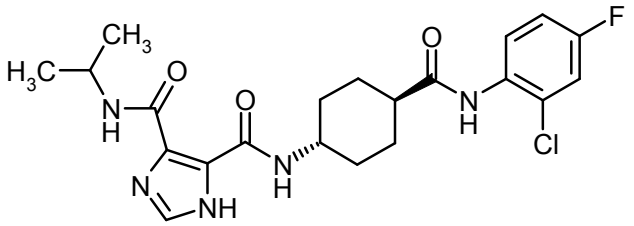
LC-MS (Método 6) : R_t = 1,07 min; MS (ESIpos) m/z = 466 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] 13,20 (br, s,, 1H), 11,25-10,99 (m, 1H), 9,47 (d, 1H), 8,56-8,28 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,52-7,41 (m, 1H), 7,20

(td, 1H), 3,86-3,66 (m, 1H), 3,46 (d, 4H), 3,27 (s, 3H), 2,43 (br, s,, 1H), 2,09-1,82 (m, 4H), 1,67-1,44 (m, 3H), 1,38-1,09 (m, 2H).

Ejemplo 20

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-isopropil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



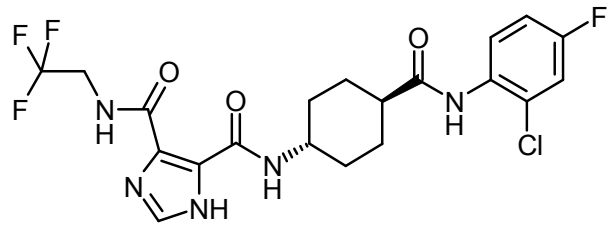
A una suspensión de 200 mg (0,41 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 6 ml de tetrahidrofurano se le agregaron 215 µl (2,47 mmol) de propan-2-amina. Se agitó la suspensión durante 6 horas a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (gradiente diclorometano/metanol) para dar después de la trituración con éter dietílico 175 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 5) : R_t = 1,17 min; MS (ESIpos) m/z = 450 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,21 (br, s,, 1H), 11,30-10,91 (m, 1H), 9,51 (d, 1H), 8,51-8,19 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69-7,56 (m, 1H), 7,56-7,44 (m, 1H), 7,22 (td, 1H), 4,25-3,94 (m, 1H), 3,87-3,62 (m, 1H), 2,45 (br, s,, 1H), 2,20-1,79 (m, 4H), 1,64-1,23 (m, 4H), 1,20 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Ejemplo 21

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



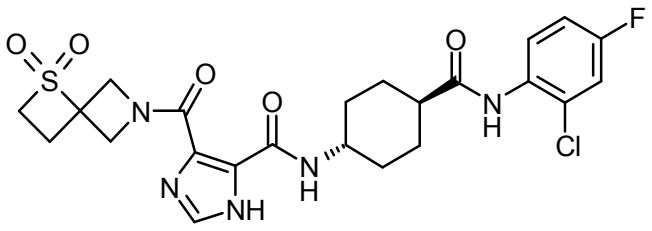
A una suspensión de 200 mg (0,41 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 6 ml de tetrahidrofurano se le agregaron 194 µl (2,47 mmol) de 2,2,2-trifluoroetanamina. Se agitó la suspensión durante 4 días a 130 °C en un tubo a presión. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (gradiente diclorometano/metanol) para dar después de la trituración con diclorometano 111 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 5) : R_t = 1,20 min; MS (ESIpos) m/z = 490 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,43 (br, s,, 1H), 12,02-10,57 (m, 1H), 9,52 (br, s,, 1H), 9,26-8,48 (m, 1H), 7,91 (br, s,, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 4,30-4,00 (m, 2H), 3,92-3,63 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,14-1,82 (m, 4H), 1,32 (br. s., 4H).

Ejemplo 22

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-4-[(1,1-dioxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]hept-6-il)carbonil]-1*H*-imidazol-5-carboxamida**



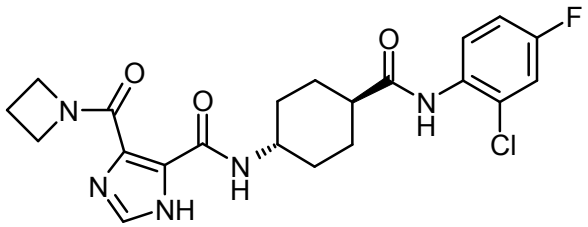
A una suspensión de 200 mg (0,41 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 6 ml de tetrahidrofurano se le agregaron 454 mg (2,47 mmol) de clorhidrato de 1,1-dióxido de 1-tia-6-azaspiro[3.3]heptano y 345 µl de trietilamina. Se agitó la suspensión durante 6 horas a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (gradiente diclorometano/metanol) para dar después de la trituración con una mezcla de diclorometano/dioxano/metanol (1:1:1) 145 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 5): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos) m/z = 528 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,26 (br, s,, 1H), 10,92 (d, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 5,11-4,81 (m, 2H), 4,53-4,32 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,71 (d, 1H), 2,48-2,36 (m, 3H), 2,14-1,88 (m, 4H), 1,57 (q, 2H), 1,42-1,17 (m, 2H).

Ejemplo 23

4-(azetidin-1-ilcarbonil)-*N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-1*H*-imidazol-5-carboxamida



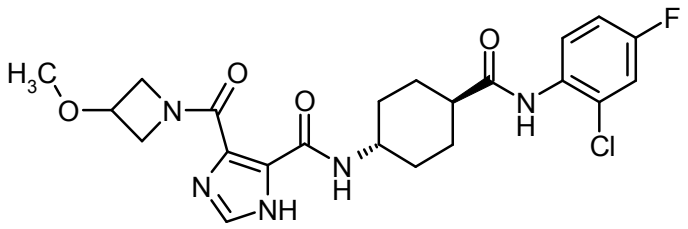
A una suspensión de 200 mg (0,41 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 6 ml de tetrahidrofurano se le agregaron 170 µl (2,47 mmol) de azetidina. Se agitó la suspensión durante 6 horas a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (gradiente diclorometano/metanol) para dar después de la trituración con diclorometano 64 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 5): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos) m/z = 448 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,16 (br, s,, 1H), 11,23 (d, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 4,62 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,77-3,60 (m, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,36-2,19 (m, 2H), 2,09-1,86 (m, 4H), 1,64-1,46 (m, 2H), 1,38-1,19 (m, 2H).

Ejemplo 24

4 *N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-4-[(3-metoxiazetidin-1-il)carbonil]-1*H*-imidazol-5-carboxamida



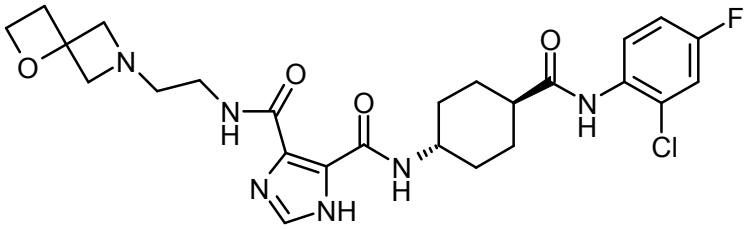
A una suspensión de 150 mg (0,31 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 5 ml de tetrahidrofurano se le agregaron 115 mg (0,93 mmol) de clorhidrato de 3-metoxiazetidina y 129 µl (0,93 mmol) de trietilamina. Se agitó la suspensión durante 5 horas 60 °C. Se filtró el precipitado y se trituró con diclorometano. Se trituró el residuo con éter dietílico para dar 80 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos) m/z = 478,0 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,15 (br, s,, 1H), 11,12 (d, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 4,79 (dd, 1H), 4,49-4,35 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 2H), 3,96-3,80 (m, 1H), 3,78-3,58 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,11-1,84 (m, 4H), 1,65-1,45 (m, 2H), 1,40-1,11 (m, 3H).

Ejemplo 25

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-[2-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-il)etil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



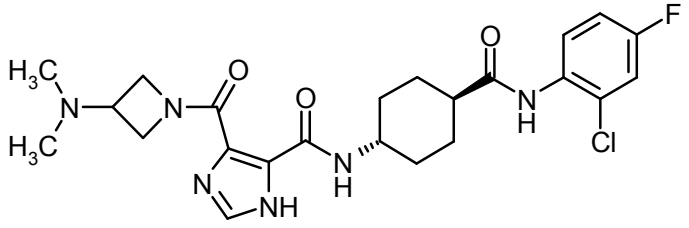
A una suspensión de 200 mg (0,41 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 6 ml de tetrahidrofurano se le agregaron 634 mg (2,48 mmol) de trifluoroacetato de 2-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-il)etanamina y 517 µl (3,71 mmol) de trietilamina. Se agitó la suspensión durante 3 horas a 55 °C. Se filtró el precipitado. El residuo se trituró con diclorometano para dar después del secado bajo vacío 101 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos) m/z = 533,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 11,19-11,00 (m, 1H), 9,46 (br, s,, 1H), 8,39 (br, s,, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 4,35 (t, 2H), 3,71 (br, s,, 1H), 3,63-3,48 (m, 2H), 3,23 (br, s,, 2H), 3,04 (d, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,09-1,83 (m, 4H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,64-1,17 (m, 5H).

Ejemplo 26

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-4-{[3-(dimetilamino)azetidin-1-il]carbonil}-1*H*-imidazol-5-carboxamida**



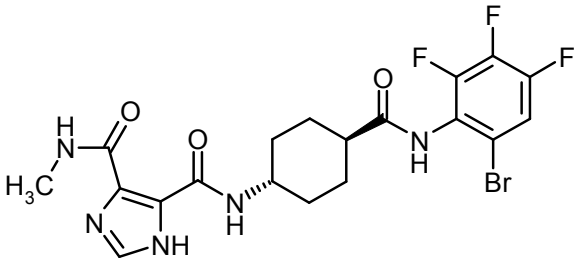
A una suspensión de 200 mg (0,41 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 6 ml de tetrahidrofurano se le agregaron 428 mg (2,48 mmol) de diclorhidrato de N,N-dimetilazetidin-3-amina y 690 µl (4,95 mmol) de trietilamina. Se agitó la suspensión durante 2 horas 55 °C. Se filtró el precipitado y se lavó con diclorometano. Se trituró el residuo con agua para dar 124 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 1): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos) m/z = 491,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,19 (br, s,, 1H), 11,14 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 4,62 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,75-3,50 (m, 1H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 2,06-1,86 (m, 4H), 1,65-1,45 (m, 2H), 1,37-1,17 (m, 2H).

Ejemplo 27

***N*^{5}-{trans-4-[(6-bromo-2,3,4-trifluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



Etapa 1:

A una suspensión de 200 mg (0,56 mmol) de *ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico* en 10 ml de diclorometano se le agregaron 156 µl (1,12 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se agregaron 136 µl (1,68 mmol) de piridina y 126 mg (0,56 mmol) de 6-bromo-2,3,4-trifluoroanilina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Etapa 2

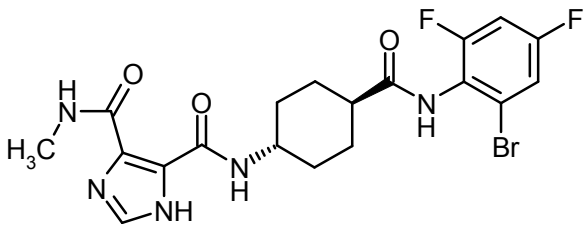
A la mezcla de reacción en bruto se le agregó 1,4 ml (2 M en tetrahidrofurano, 2,80 mmol) de una solución de metanamina en tetrahidrofurano y se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash para dar después del lavado con metanol 23 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 6): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos) m/z = 504,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,21 (br, s,, 1H), 11,38-10,95 (m, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,74-8,32 (m, 1H), 7,90 (ddd, 1H), 7,84-7,78 (m, 1H), 5,77 (s, 0,1H), 3,74 (br, s,, 1H), 2,82 (d, 3H), 2,46 (br, s,, 1H), 1,98 (d, 4H), 1,64-1,15 (m, 5H).

Ejemplo 28

***N*^{5}-{trans-4-[(6-bromo-2,4-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



Etapa 1:

A una suspensión de 200 mg (0,56 mmol) de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexano-carboxílico en 10 ml de diclorometano se le agregaron 156 µl (1,12 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se agregaron 136 µl (1,68 mmol) de piridina y 116 mg (0,56 mmol) de 6-bromo-2, 4-difluoroanilina y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Etapa 2

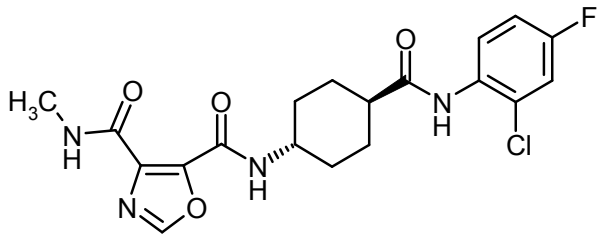
A la mezcla de reacción en bruto se le agregó 1,4 ml (2 M en tetrahidrofurano, 2,80 mmol) de una solución de metanamina en tetrahidrofurano y se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash para dar después del lavado con metanol 85 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 6): R_t = 0,88 min; MS (ESIpos) m/z = 484,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,22 (br, s,, 1H), 11,36-10,83 (m, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,91-8,08 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,63-7,54 (m, 1H), 7,45 (td, 1H), 3,74 (br, s,, 1H), 2,82 (d, 3H), 2,43 (br, s,, 1H), 2,12-1,80 (m, 4H), 1,69-1,23 (m, 4H).

Ejemplo 29

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1,3-oxazol-4,5-dicarboxamida**



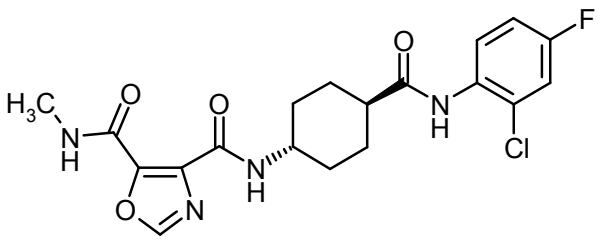
A una suspensión de 186 mg (0,44 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo en 2,5 ml de dioxano se le agregaron 1,3 ml (2M en tetrahidrofurano, 2,63 mmol) de una solución de metanamina en tetrahidrofurano y se agitó la mezcla durante 24 horas a 80°C. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (tres veces) para dar 10 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos) m/z = 443,8 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 10,93 (d, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,74-8,64 (m, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 3,80-3,57 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 3H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,10-1,89 (m, 4H), 1,64-1,19 (m, 5H).

Ejemplo 30

4-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo



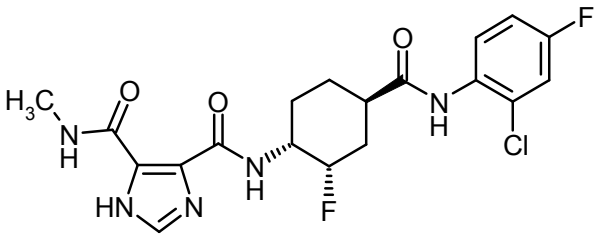
A una suspensión de 210 mg (0,50 mmol) de 4-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo en 3 ml de dioxano se le agregaron 1,5 ml (2M en tetrahidrofurano, 3,00 mmol) de una solución de metanamina en tetrahidrofurano y se agitó la mezcla durante 24 horas a 80°C. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash (dos veces) para dar después de la recristalización (diclorometano) 16 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos) m/z = 423,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 10,61 (d, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 5,76 (s, 0,4H), 3,90-3,72 (m, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,44 (d, 1H), 2,00-1,83 (m, 4H), 1,63-1,40 (m, 4H).

Ejemplo 31

***N*^{4}-{(1α,2α,4β)-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2-fluorociclohexil}-*N*^{5}-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida**



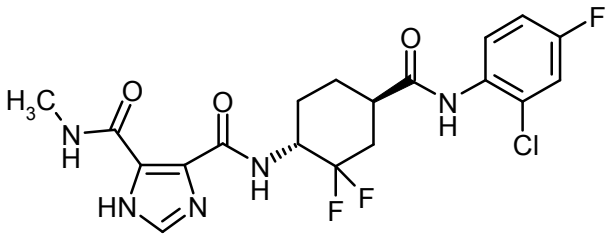
Se agitaron 903 mg (3,52 mmol) de (mu-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano-kappaN1:kappaN4) (hexametil)dialuminio y 518 mg (3,52 mmol) de 2-cloro-4-fluoroanilina en 12 ml de tetrahidrofurano seco durante 1 hora a 40°C en un frasco de microondas. Se agregó una solución de 230 mg (0,71 mmol) de (1α,3β,4β)-3-fluoro-4-({[4-(metilcarbamoil)-1*H*-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxilato de metilo en 2 ml de tetrahidrofurano seco por medio de una jeringa y se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de agua helada y solución de cloruro de amonio. Se extrajo la fase acuosa tres veces con una mezcla de diclorometano/metanol (8:2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico hasta alcanzar un pH neutro. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna flash (dos veces) para dar después de la recristalización (metanol) 15 mg del compuesto del título como un material sólido (mezcla racémica).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos) m/z = 440,0 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (00 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,23 (br, s,, 1H), 11,46 (d, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,61 (br, s,, 1H), 7,88-7,77 (m, 1H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,23 (td, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,15-3,83 (m, 1H), 2,81 (d, 4H), 2,20 (br, s,, 1H), 2,05-1,54 (m, 5H).

Ejemplo 32

***N*^{4}-{(trans)-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2,2-difluorociclohexil}-*N*^{5}-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida**



Se agitaron 744 mg (2,90 mmol) de (mu-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano-kappaN1:kappaN4) (hexametil)dialuminio y 427 mg (2,90 mmol) de 2-cloro-4-fluoroanilina en 10 ml de tetrahidrofurano seco durante 1 hora a 40°C en un frasco de microondas. Se agregó una solución de 200 mg (0,58 mmol) de (trans)-3,3-difluoro-4-({[4-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxilato de metilo en 2 ml de tetrahidrofurano seco por medio de una jeringa y se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de agua helada y solución de cloruro de amonio. Se extrajo la fase acuosa tres veces con una mezcla de diclorometano/metanol (8:2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico hasta alcanzar un pH neutro. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna flash (dos veces) para dar después de la recristalización (metanol) 116 mg del compuesto del título como mezcla racémica.

Se separaron ambos enantiómeros por HPLC quiral para dar 30 mg de enantiómero 1 (Ejemplo 33) y 17 mg de enantiómero 2 (Ejemplo 34) del compuesto del título como materiales sólidos.

Método de HPLC quiral preparativa: Instrumento: Sepiatec: Prep SFC100; Columna: Chiralpak IC 5µm 250x20 mm; eluyente A: CO2, eluyente B: metanol; isocrático: 1 5% B; flujo 80,0 ml/min temperatura: 40 °C; BPR: 150 bar; MWD:254 nm

Método de HPLC analítica quiral: Instrumento: Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora módulo SFC; Columna: Chiralpak IC 5µm 100x4,6 mm; eluyente A: CO2, eluyente

B: metanol; isocrático: 15 % B; flujo 4,0 ml/min; temperatura: 37,5 °C; inyección: 5 µl; BPR: 100bar; MWD:254nm

Ejemplo 33

N^4-{(trans)-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2,2-difluorociclohexil}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida (enantiómero 1)

HPLC Quiral (Método ver Ejemplo 32): R_t = 2,45 min, pureza: 99,7 % por UV.

LC-MS (Método 6): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos) m/z = 458,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,30 (br, s,, 1H), 11,63 (d, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,24 (td, 1H), 4,40 (d, 1H), 2,86-2,76 (m, 4H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,26-1,95 (m, 3H), 1,80-1,48 (m, 2H).

Ejemplo 34

N^4-{(trans)-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2,2-difluorociclohexil}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida (enantiómero 2)

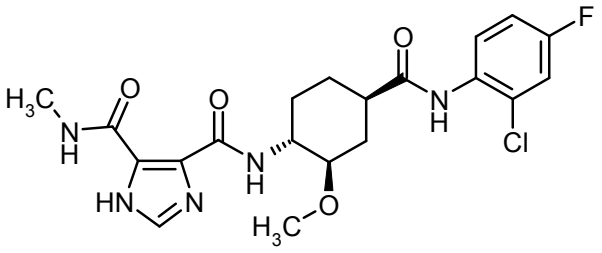
HPLC Quiral (Método ver Ejemplo 32): R_t = 3,96 min, pureza: 97,7 % por UV.

LC-MS (Método 6): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos) m/z = 458,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,30 (br, s,, 1H), 11,63 (d, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,67 (br, s,, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,24 (td, 1H), 4,51-4,24 (m, 1H), 2,86-2,81 (m, 4H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,26-1,95 (m, 3H), 1,81-1,49 (m, 2H).

Ejemplo 35

N^4-{(1α,2β,4β)-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2-metoxiciclohexil}-N^5-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitaron 795 mg (3,10 mmol) de (mu-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano-kappaN1:kappaN4) (hexametil)dialuminio y 456 mg (3,10 mmol) de 2-cloro-4-fluoroanilina en 10 ml de tetrahidrofurano seco durante 1 hora a 40°C en un frasco de microondas. Se agregó una solución de 210 mg (0,62 mmol) de (1α,3α,4β)-3-metoxi-4-({[4-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxilato de metilo en 2 ml de tetrahidrofurano seco por medio de una jeringa y se agitó la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua helada y se extrajo la fase acuosa tres veces con una mezcla de diclorometano/metanol (8:2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico hasta alcanzar un pH neutro. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto por cromatografía en columna flash (dos veces) para dar después de la trituración con éter dietílico 54 mg del compuesto del título como racemato. Se separó el racemato por HPLC quiral preparativa para dar 14 mg de enantiómero 1 (Ejemplo 36) y 16 mg de enantiómero 2 (Ejemplo 37).

Método de HPLC quiral preparativa: Instrumento: Labomatic Pumpe HD-5000, Labomatic SP-3000, Labocord 5000, Labomatic Labcol Vario 4000, Gilson GX-241; Columna: Chiralpak IC 5µm 250x30mm; eluyente A: etanol, eluyente B: metanol; eluyente C: dietilamina, isocrático: 50:50:0.1 (v/v/v); flujo 35,0 ml/min temperatura: temperatura ambiente; MWD:254nm

Método de HPLC analítica quiral: Agilent 1260, Columna: Chiralpak IC 3 µm 100x4.6 mm, Solvente: metanol + 0,1% dietilamina / etanol 50:50 (v/v), flujo: 1,0 ml/min, temperatura: 25 °C, inyección: 5.0 µl, detección: DAD 254 nm.

Ejemplo 36

N^4-{(1α,2β,4β)-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2-metoxiciclohexil}-N^5-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida (enantiómero 1)

HPLC Quiral (Método ver Ejemplo 35): R_t = 1,68 min, Pureza: 99,9% por UV.

LC-MS (Método 6): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos) m/z = 452,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,15 (br, s,, 1H), 11,28 (d, 1H), 9,51 (d, 1H), 8,66-8,40 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,61 (ddd, 1H), 7,48 (dt, 1H), 7,27-7,09 (m, 1H), 3,84-3,64 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 0,5H), 3,35-3,27 (m, 4H), 3,24-3,13 (m, 0,5H), 2,82 (dd, 3H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,40-2,19 (m, 1H), 2,13-1,81 (m, 2H), 1,65-1,19 (m, 3H).

Ejemplo 37

N^4-{(1α,2β,4β)-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2-metoxiciclohexil}-N^5-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida (enantiómero 2) :

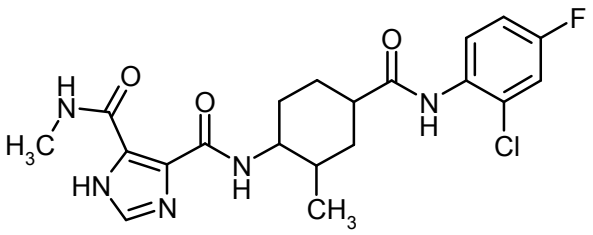
HPLC Quiral (Método ver Ejemplo 35): R_t = 2,90 min, Pureza: 99,6 % por UV.

LC-MS (Método 6): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos) m/z = 452,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,20 (br, s,, 1H), 11,57-10,89 (m, 1H), 9,56 (d, 1H), 8,92-8,37 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,23 (td, 1H), 3,72 (br, s,, 1H), 3,51 - 3,14 (m, 4H), 2,83 (br, s,, 3H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,18-1,76 (m, 2H), 1,66-1,23 (m, 4H).

Ejemplo 38

N^4-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2-metilciclohexil}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida (mezcla de isómeros)



Se agitó una mezcla de (mu-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano-kappaN^1:kappaN^4)(hexametil)dialuminio (3,30 g, 12,9 mmol) y 2-cloro-4-fluoroanilina (1,5 ml, 13 mmol) en tetrahidrofurano (34 ml) durante 1 h a 40°C. Se agregó una solución de 3-metil-4-({[5-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxilato de metilo (830 mg, 2,57 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 d a temperatura ambiente y luego durante 1 d a 40°C. Para la elaboración, se vertió la mezcla en una mezcla de agua helada y solución de cloruro de amonio acuoso saturado. Luego de la extracción de la fase acuosa con una mezcla de diclorometano/2-propanol (4:1) (3x), se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente acetato de etilo/metanol, 0% -> 10% metanol) para dar el compuesto del título como mezcla de isómeros (664 mg).

Se separó la mezcla de isómeros mediante HPLC preparativa [Instrumento: Sistema de autopurificación Waters SQD; Columna: YMC Triart C18 5µ 100x30mm; eluyente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,1% vol. (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,00–0,50 min 35% B (25->70ml/min), 0,51–5,50 min 35-40% B (70ml/min), temperatura: temperatura ambiente; DAD scan: 210-400 nm; MS ESI-Pos., rango de scan 160-1000 m/z] para dar 3 fracciones: fracción 1 (142 mg, ver Ejemplo 39), fracción 2 (170 mg, ver Ejemplo 40) y fracción 3 (93 mg, ver Ejemplo 41).

Método LC-MS analítico Instrumento: Agilent UHPLC 1290 MS; Columna: YMC Triart C18 1.8µ 50x2.1mm; eluyente A: agua + ácido trifluoroacético al 0,1% vol. (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-4,5 min 25-35% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 50 °C; inyección: 1 µl; DAD @ 220, 254 nm; MS ESI-Pos., rango de scan 160-1000 m/z

Ejemplo 39

N^4-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2-metilciclohexil}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida (mezcla de diastereómero 1 y diastereómero 2)

Fracción 1 de Ejemplo 38: Mezcla de diastereómero 1 y diastereómero 2 (51:49, en función de UV 220 nM), 142 mg

LC-MS analítica (Método ver Ejemplo 38 en 220 nm): R_t = 2,87 min (diastereómero 1); R_t = 2,91 min (diastereómero 2), relación: 51:49

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, señales características proporcionadas para ambos isómeros): δ [ppm] = 13,19 (br, s,, 1H), 11,43-10,87 (m, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,85-8,43 (m, 1H), 7,82-7,80 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,21 (td, 1H), 4,03-3,93 (m, 0,5H), 2,84-2,78 (m, 3H), 2,27-2,12 (m, 0,5H), 0,99 (d, 1,5H), 0,95-0,82 (m, 1,5H).

Ejemplo 40

N^4-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2-metilciclohexil}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida (mezcla diastereómero 1, diastereómero 2 y diastereómero 3)

Fracción 2 del Ejemplo 38: mezcla de diastereómero 1, diastereómero 2 y diastereómero 3 (22:56:21 en función de UV 220 nM), 170 mg

LC-MS analítica (Método ver Ejemplo 38 en 220 nm): R_t = 2,87 min (diastereómero 1); R_t = 2,91 min (diastereómero 2); R_t = 3,10 min (diastereómero 3), relación: 22:56:21

Ejemplo 41

N^4-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2-metilciclohexil}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida (mezcla de diastereómero 2 y diastereómero 1)

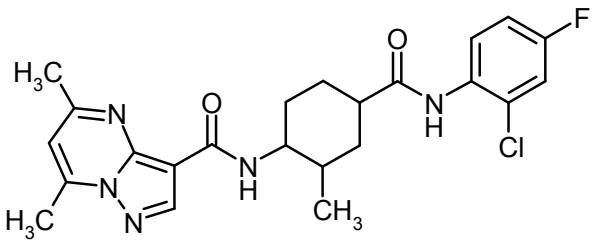
Fracción 3 del Ejemplo 38: mezcla de diastereómero 2 y diastereómero 3 (7:93, en función de UV @ 220 nm): 93 mg

LC-MS Analítica (Método ver Ejemplo 38 en 220 nm): R_t = 2,91 min (diastereómero 2); R_t = 3,10 min (diastereómero 3), relación: 7:93

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, diastereómero 3): δ [ppm] = 13,19 (br, s,, 1H), 11,45-11,00 (m, 1H), 9,42 (br, s,, 1H), 8,74-8,29 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,21 (td, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 2,78 (d, 3H), 1,97-1,45 (m, 8H), 0,91 (d, 3H).

Ejemplo 42

N-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-2-metilciclohexil}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (mezcla de estereoisómeros)



Se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (140 mg, 1,04 mmol) a una suspensión de ácido 4-{[(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}-3-metilciclohexanocarboxílico (mezcla de isómeros, 230 mg, 696 µmol) en diclorometano (30 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Se agregaron 2-cloro-4-fluoroanilina (142 mg, 975 µmol) y piridina (170 µl, 2,1 mmol) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se filtraron a través de un separador de fases y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g Snap Cartdrige, gradiente hexanos/acetato de etilo, 20% -> 100 % acetato de etilo) para dar el compuesto del título como mezcla de isómeros 220 mg (95 % de pureza, 66 % de rendimiento)

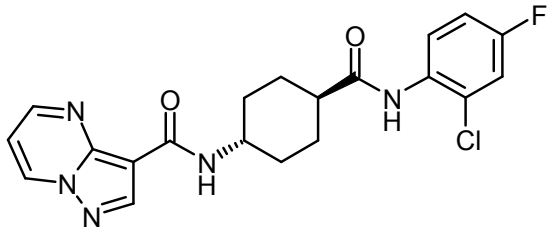
LC-MS (Método 2) : R_t = 1,19 min; MS (ESINeg): m/z = 456,2 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: 0,814 (0,40), 0,858 (3,57), 0,875 (3,56), 0,960 (1,18), 0,965 (2,47), 0,981 (2,58), 1,019 (0,89), 1,037 (0,99), 1,054 (3,46), 1,072 (3,56), 1,154 (0,62), 1,172 (1,24), 1,189 (0,64), 1,339 (0,45), 1,341 (0,51), 1,373 (0,56), 1,515 (0,82), 1,548 (1,18), 1,579 (1,03), 1,593 (0,90), 1,616

(1,10), 1,642 (0,82), 1,656 (0,81), 1,682 (1,29), 1,713 (0,87), 1,746 (0,79), 1,773 (1,38), 1,780 (1,38), 1,803 (1,04), 1,806 (1,15), 1,814 (1,21), 1,830 (1,51), 1,840 (1,38), 1,848 (1,34), 1,867 (2,13), 1,930 (0,57), 1,987 (2,22), 2,220 (0,45), 2,238 (0,50), 2,249 (0,42), 2,323 (0,65), 2,327 (0,92), 2,331 (0,67), 2,523 (2,22), 2,574 (0,47), 2,613 (4,32), 2,622 (12,29), 2,624 (16,00), 2,646 (10,41), 2,659 (0,67), 2,665 (0,92), 2,669 (1,09), 2,674 (0,75), 2,678 (0,40), 2,730 (3,56), 2,737 (13,55), 2,743 (11,34), 2,745 (10,70), 2,795 (0,62), 3,310 (0,53), 3,318 (0,75), 4,016 (0,75), 4,034 (0,84), 4,052 (0,53), 4,230 (0,45), 4,258 (0,47), 7,113 (3,28), 7,115 (3,01), 7,121 (1,77), 7,124 (1,66), 7,138 (2,87), 7,141 (2,92), 7,192 (1,03), 7,199 (1,52), 7,206 (0,84), 7,214 (1,60), 7,221 (2,61), 7,228 (1,32), 7,235 (1,15), 7,242 (1,69), 7,248 (0,84), 7,486 (2,41), 7,494 (2,55), 7,501 (0,71), 7,508 (2,45), 7,516 (2,52), 7,523 (0,48), 7,556 (0,40), 7,573 (1,35), 7,583 (1,24), 7,588 (1,96), 7,596 (1,68), 7,605 (1,38), 7,610 (1,71), 7,621 (0,99), 7,626 (0,67), 7,932 (0,65), 7,953 (0,62), 8,236 (1,04), 8,257 (1,04), 8,477 (5,39), 8,482 (1,71), 8,494 (7,60), 8,558 (0,92), 8,582 (0,92), 9,486 (1,20), 9,506 (2,08), 9,523 (0,61), 9,539 (1,66).

Ejemplo 43

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,05 g, 2,02 mmol) a una mezcla de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (299 mg, 1,84 mmol, CAS No. 25940-35-6), clorhidrato de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (620 mg, 2,02 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,6 ml, 9,2 mmol) en 20 ml de N,N-dimetilformamida y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se agitó

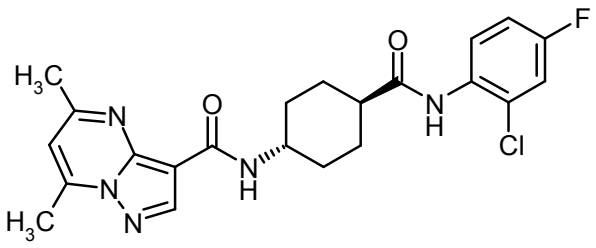
el residuo con una mezcla de agua y metanol. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y metanol y se secó para proporcionar el compuesto del título (525 mg, 68% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos) m/z = 416,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,51 (s, 1H), 9,38-9,28 (m, 1H), 8,88-8,76 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,54-7,43 (m, 1H), 7,32-7,18 (m, 2H), 3,91-3,67 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 2H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,67-1,49 (m, 2H), 1,47-1,27 (m, 2H).

Ejemplo 44

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



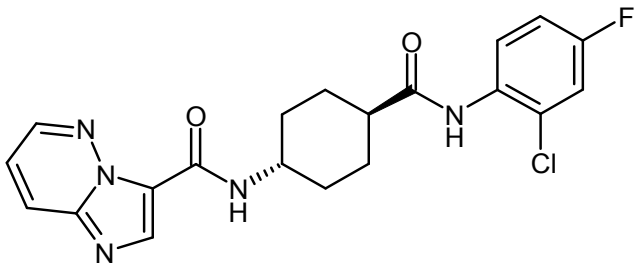
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (678 mg, 1,30 mmol) a una mezcla de ácido 5,7-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (226 mg, 1,18 mmol,CAS No. 90349-23-8), clorhidrato de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (400 mg, 1,32 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,83 ml, 4,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (13 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se agitó el residuo con una mezcla de agua y metanol. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y metanol y se secó para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 54% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos) m/z = 444,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,45 (br, s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,97 (br, d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 2,74-2,72 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,12-2,02 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H), 1,43-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 45

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**



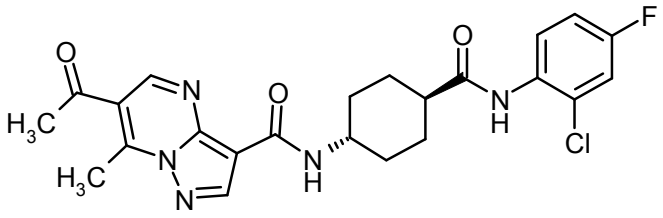
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (83,0 mg, 0,160 mmol) a una mezcla de ácido imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (23,7 mg, 0,145 mmol, CAS No. 1308384-58-8), clorhidrato de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (49,0 mg, 0,160 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (101 µl, 0,58 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,6 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se agitó el residuo con una mezcla de agua y metanol. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y metanol y se secó para proporcionar el compuesto del título (47,0 mg, 76% de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos) m/z = 416,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,51 (s, 1H), 8,84-8,74 (m, 1H), 8,50-8,43 (m, 1H), 8,39-8,32 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,65-7,56 (m, 1H), 7,55-7,42 (m, 2H), 7,29-7,14 (m, 1H), 3,96-3,71 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 2H), 2,02-1,84 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 2H), 1,52-1,35 (m, 2H).

Ejemplo 46

6-acetil-*N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



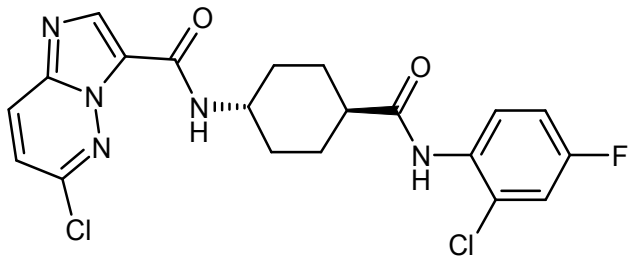
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (716 mg, 1,38 mmol) a una mezcla de ácido 6-acetil-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (274 mg, 1,25 mmol, CAS No. 774183-58-3), clorhidrato de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (422 mg, 1.38 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,1 ml, 6,3 mmol) en 14 ml de N,N-dimetilformamida y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se agitó el residuo con una mezcla de agua y metanol. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y metanol y se secó para proporcionar el compuesto del título (440 mg, 69% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos) m/z = 472,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,51 (br, s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,87 (br, d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 3,91-3,76 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,15-1,92 (m, 4H), 1,69-1,53 (m, 2H), 1,47-1,31 (m, 2H).

Ejemplo 47

6-cloro-*N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida



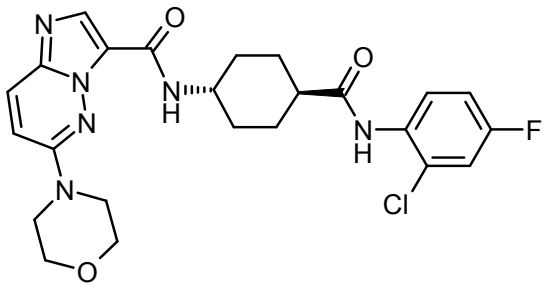
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,17 g, 3,30 mmol) a una mezcla de ácido 6-cloroimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (593 mg, 3,00 mmol, CAS No. 1208084-53-0), clorhidrato de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (307 mg, 3,30 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,6 ml, 15 mmol) en 33 ml de N,N-dimetilformamida y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se agitó el residuo con una mezcla de agua y metanol. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y metanol y se secó para proporcionar el compuesto del título (815 mg, 60 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos) m/z = 550,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,50 (br, s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27-8,21 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,23 (td, 1H), 3,90-3,76 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 2H), 1,49-1,35 (m, 2H).

Ejemplo 48

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(morfolin-4-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**



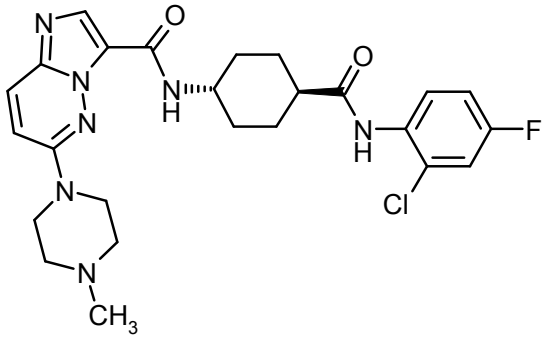
Se agitó una mezcla de 6-cloro-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (100 mg, 0,222 mmol), morfolina (29 µl, 0,33 mmol) y carbonato de potasio (46,0 mg, 0,333 mmol) en 2,5 ml de sulfóxido de dimetilo a 120°C durante 12 h. Para la elaboración, se filtró la mezcla de reacción y se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (39,0 mg, 35% de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos) m/z = 501,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,50 (br, s, 1H), 8,57 (br, d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 3,88-3,71 (m, 5H), 3,54 (d, 4H), 2,19-2,07 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,43-1,27 (m, 2H).

Ejemplo 49

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(4-metilpiperazin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**



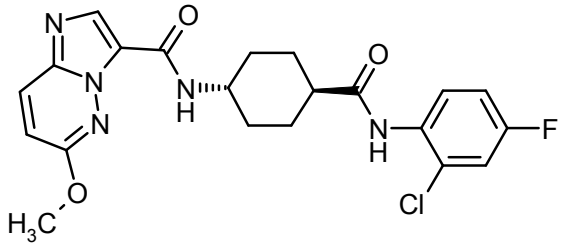
Se agitó una mezcla de 6-cloro-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (62,0 mg, 0,138 mmol), 1-metilpiperazina (29 µl, 0,21 mmol) y carbonato de potasio (28,5 mg, 0,207 mmol) en 1,6 ml de sulfóxido de dimetilo a 120°C durante 12 h. Para la elaboración, se filtró la mezcla de reacción y se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (25,0 mg, 35 % de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos) m/z = 514,4 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,49 (br, s, 1H), 8,63 (br, d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,26-7,19 (m, 1H), 3,87-3,73 (m, 1H), 3,61-3,49 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,20-2,07 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,68-1,51 (m, 2H), 1,41-1,25 (m, 2H).

Ejemplo 50

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**



Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (226 mg, 0,435 mmol) a una mezcla de 6-metoxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato (85,0 mg, 0,395 mmol), clorhidrato de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (133 mg, 0,435 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,34 ml, 2,0 mmol) en 4,4 ml de N,N-dimetilformamida y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [Columna: Acquity Xbrigde C18 5µm 150x50 mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1% vol. (99%), Eluyente B:

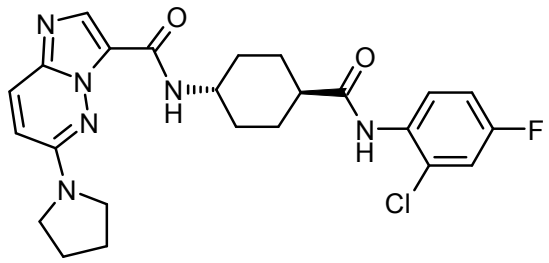
acetonitrilo; gradiente: 0-12 min 25-55% B, flujo 150 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; inyección: 5 x 1 ml DMSO-solution] para proporcionar el compuesto del título (55,5 mg, 31% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos) m/z = 446,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,49 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,89-3,76 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 2H).

Ejemplo 51

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**



Una mezcla de 6-cloro-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (100 mg 0,222 mmol), pirrolidina (28 µl, 0,33 mmol) y carbonato de potasio (46,0 mg, 0,333 mmol) en 2,5 ml de sulfóxido de dimetilo se agitaron a 120°C durante 12 h. Para la elaboración, se filtró la mezcla de reacción y se purificó el filtrado directamente mediante HPLC preparativa (Método 9). Se recristalizó el producto aislado a partir de etanol para proporcionar el compuesto del título (36,0 mg, 32 % de rendimiento).

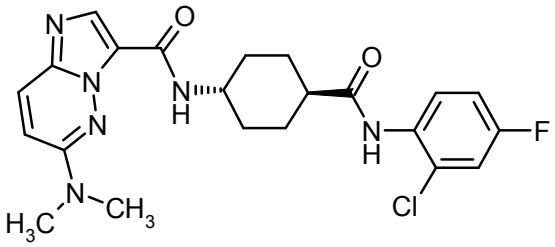
LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos) m/z = 485,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,50 (br, s, 1H), 8,92 (br, d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 7,05 (d,

1H), 3,88-3,71 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 4H), 2,20-2,09 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,67-1,53 (m, 2H), 1,41-1,26 (m, 2H).

Ejemplo 52

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(dimetilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**



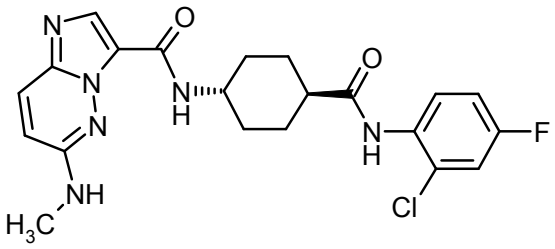
Se agitó una mezcla de 6-cloro-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (120 mg, 0,266 mmol), clorhidrato de dimetilamina (65,2 mg, 0,799 mmol) y carbonato de potasio (184 mg, 1,33 mmol) en 3,0 ml de sulfóxido de dimetilo a 120°C durante 12 h. Para la elaboración, se filtró la mezcla de reacción y se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa (Método 9). Se recristalizó el producto obtenido a partir de etanol para proporcionar el compuesto del título (16,5 mg, 13 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos) m/z = 459,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,49 (br, s, 1H), 8,83 (br, d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,29-7,17 (m, 2H), 3,88-3,73 (m, 1H), 3,16 (s, 6H), 2,21-2,09 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,67-1,53 (m, 2H), 1,40-1,25 (m, 2H).

Ejemplo 53

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(metilamino)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**



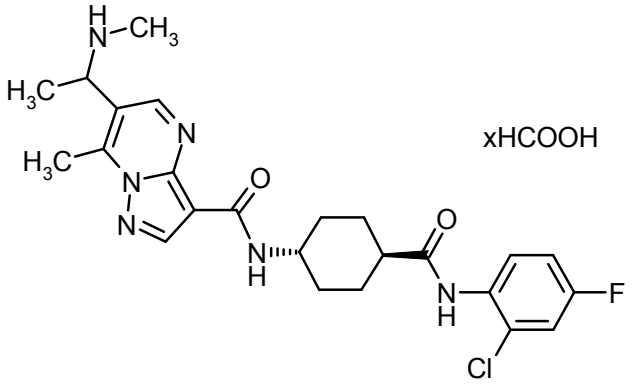
Se agitó una mezcla de 6-cloro-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (120 mg, 0,266 mmol), metanamina (0,40 ml, 0,80 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano) y carbonato de potasio (55,2 mg, 0,400 mmol) en 3,0 ml de sulfóxido de dimetilo a 120°C durante 12 h. Para la elaboración, se filtró la mezcla de reacción y se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (10,8 mg, 90% de pureza, 8 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos) m/z = 445,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,49 (br, s, 1H), 8,96 (br, d, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,70-7,46 (m, 3H), 7,27-7,18 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 3,86-3,74 (m, 1H), 2,87 (d, 3H), 2,24-2,09 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,42-1,24 (m, 2H).

Ejemplo 54

Sal del ácido fórmico de *N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-7-metil-6-[1-(metilamino)etil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



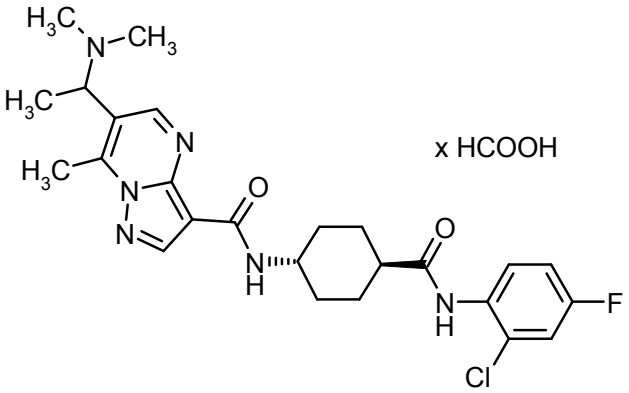
Se agregó isopropóxido de titanio (IV) (146 µl, 0,487 mmol) a una mezcla de 6-acetil-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (115 mg, 0,244 mmol) y metanamina (244 µl, 0,49 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano) en 1,2 ml de tetrahidrofurano y se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. Se agregó cianoborohidruro sódico (38,0 mg, 0,604 mmol) y se agitó la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para proporcionar el compuesto del título (20,0 mg, 15% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos) m/z = 487,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,52 (br, s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,21 (br, s, 1H), 7,88 (br, d, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,89-3,75 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 2H), 1,44-1,30 (m, 5H).

Ejemplo 55

Sal del ácido fórmico de *N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-[1-(dimetilamino)etil]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agregó Isopropóxido de titanio (IV) (146 µl, 0,487 mmol) a una mezcla de 6-acetil-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (115 mg, 0,244 mmol) y dimetilamina (244 µl, 0,49 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano) en 1,2 ml de tetrahidrofurano y se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. Se agregó Cianoborohidruro sódico (38,0 mg, 0,604 mmol) y se agitó la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 29% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos) m/z = 501,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,51 (br, s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (br, d, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 3,90-3,75 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,19 (s, 6H), 2,11-2,02 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 2H), 1,44-1,29 (m, 5H).

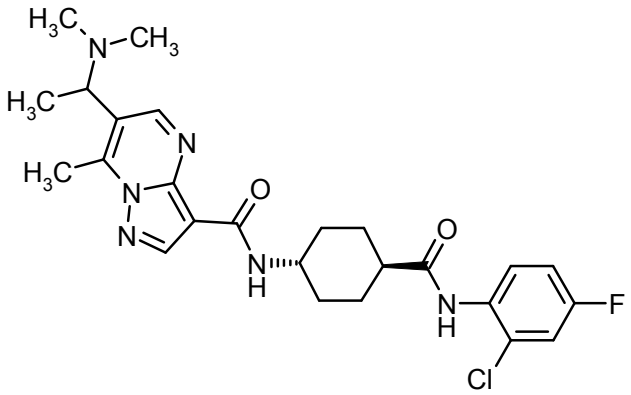
Se separó sal del ácido fórmico de *N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-[1-(dimetilamino)etil]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (60,0 mg) en ambos enantiómeros mediante HPLC preparativa quiral [Instrumento: bomba Labomatic HD-5000, Labomatic SP-3000, Labocord 5000, Labomatic Labcol Vario 4000, Gilson GX-241,; Columna: Chiralpak IA 5µm 250x30 mm Nr.029; Solvente: metil terc-butil éter / etanol / dietilamina 90:10:0,1 (v/v/v/v); flujo: 40 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; MWD 254 nm;] para proporcionar N-{trans-4-[(2-cloro-4-

fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-[1-(dimetilamino)etil]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (enantiómero 1) (13,5 mg, Ejemplo 56) y enantiómero 2 (15,7 mg Ejemplo 57).

Método de HPLC analítica quiral: Instrumento: Agilent: 1260, MWD, columna: Chiralpak IA 5µm 100x4.6 mm; Solvente: metil terc-butil éter / etanol / dietilamina 90:10:0,1; flujo 1,0ml/min; temperatura: temperatura ambiente; inyección: 5 µl; DAD: 254 nm; solución: 1,0 mg/ml de metanol

Ejemplo 56

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-[1-(dimetilamino)etil]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida enantiómero 1**



HPLC analítica quiral (Método ver Ejemplo 55): R_t = 5,25 min, pureza 99,9 % por UV

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,52 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 3,89-3,74 (m, 1H), 3,64 (q, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,11-2,02 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 2H), 1,44-1,30 (m, 5H).

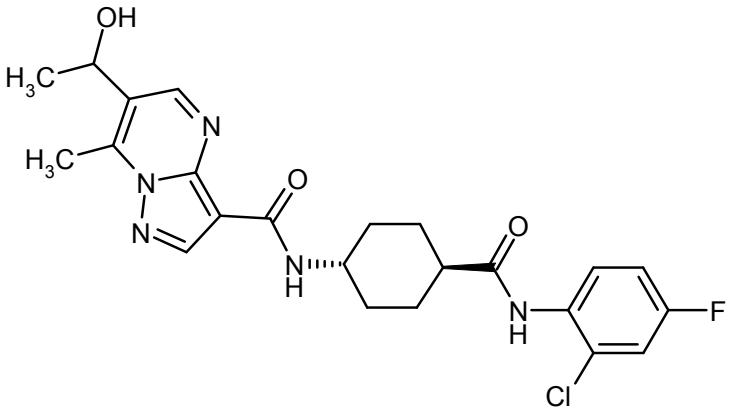
Ejemplo 57

_N_-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-[1-(dimetilamino)etil]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida enantiómero 2

HPLC analítica quiral (Método ver Ejemplo 55): R_t = 6,58 min, pureza 99,9 % por UV

Ejemplo 58

_N_-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(1-hidroxietil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agregó isopropóxido de titanio (IV) (127 µl, 0,424 mmol) a una mezcla de 6-acetil-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (100 mg, 0,212 mmol) y morfolina (22 µl, 0,25 mmol) en 1,0 ml de tetrahidrofurano y se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. Se agregó cianoborohidruro sódico (33,0 mg, 0,525 mmol) y se agitó la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). Se recristalizó el producto obtenido a partir de etanol para proporcionar el compuesto del título (34,5 mg, 34% de rendimiento).

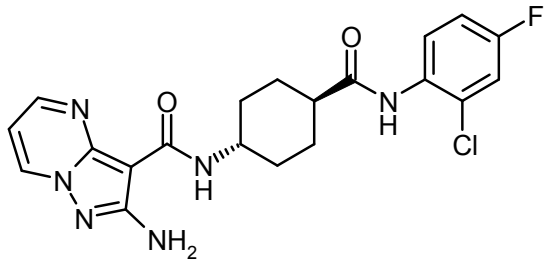
LC-MS (Método 2): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos) m/z = 474,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,92-9,74 (m, 1H), 9,51 (br, s, 1H), 8,04-7,79 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,22 (td, 1H), 5,27-5,20 (m, 1H),

3,80-3,65 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,00-1,86 (m, 4H), 1,63-1,42 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 5H).

Ejemplo 59

2-amino-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



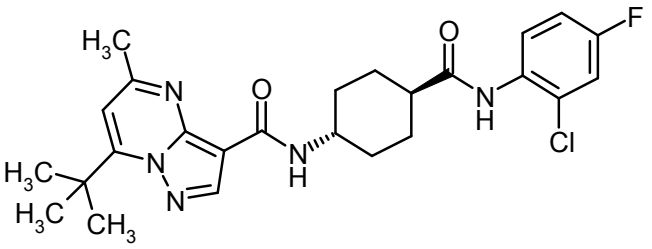
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (220 mg, 422 µmol) a una mezcla de sal de litio/ sodio del ácido 2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (86,2 mg, 82 % de pureza, 384 µmol), sal del ácido clorhídrico de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (130 mg, 422 µmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (330 µl, 1,9 mmol) en DMF (4,3 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para dar el compuesto del título (18,0 m, 11 % de rendimiento).

LC-MS (Método 2) : R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 431,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,51 (s, 1H), 8,91 (dd, 1H), 8,50 (dd, 1H), 7,62-7,44 (m, 3H), 7,21 (td, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,52 (s, 2H), 3,86-3,68 (m, 1H), 2,13-1,86 (m, 4H), 1,66-1,48 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 2H).

Ejemplo 60

7-terc-butil-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



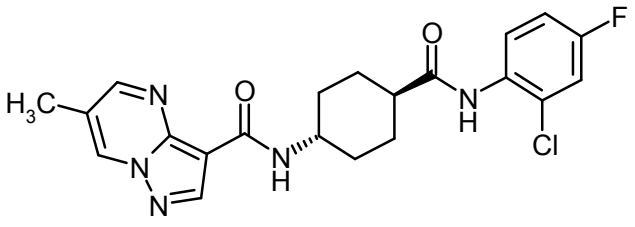
Se preparó de manera análoga a la síntesis de 2-amino-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 7-terc-butil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (55,2 mg, 237 µmol) como material de partida. Para la elaboración, se agregó agua y se recolectó el precipitado formado por filtración y se lavó con metanol y se secó. Se recristalizó el producto en bruto a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título (73,0 mg, 63 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1) : R_t = 1,38 min; MS (ESIpos): m/z = 486,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,47 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,87-3,71 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,13-2,03 (m, 2H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,66-1,47 (m, 11H), 1,45-1,27 (m, 2H).

Ejemplo 61

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó de manera análoga a la síntesis de 2-amino-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (42,0 mg, 237 µmol, CAS No.

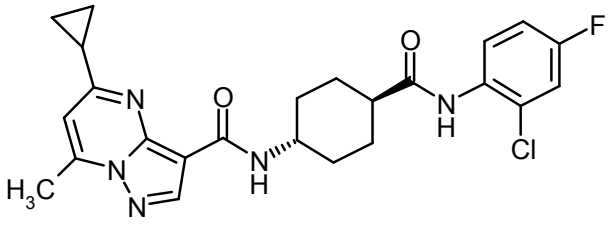
869941-96-8) como material de partida. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se agitó el residuo con metanol. Se recolectó el precipitado formado por filtración y se lavó con metanol y se secó para dar el compuesto del título (77,6 mg, 73 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1) : R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 430 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: 1,329 (0,60), 1,353 (1,53), 1,357 (1,64), 1,363 (1,58), 1,383 (1,75), 1,388 (1,91), 1,392 (1,86), 1,414 (0,87), 1,417 (0,87), 1,423 (0,76), 1,528 (0,66), 1,535 (0,82), 1,560 (1,86), 1,565 (1,91), 1,569 (1,75), 1,591 (1,75), 1,597 (1,86), 1,599 (1,86), 1,625 (0,71), 1,632 (0,66), 1,936 (2,18), 1,940 (2,18), 1,970 (1,80), 1,975 (1,58), 2,033 (1,86), 2,037 (1,97), 2,043 (2,08), 2,065 (1,97), 2,069 (1,86), 2,075 (1,75), 2,322 (0,49), 2,327 (0,66), 2,332 (0,55), 2,377 (15,78), 2,379 (16,00), 2,439 (0,87), 2,460 (1,20), 2,468 (1,86), 2,523 (4,10), 2,665 (0,49), 2,669 (0,60), 2,674 (0,44), 3,158 (1,09), 3,171 (1,09), 3,299 (0,60), 3,411 (0,60), 3,779 (0,44), 3,789 (0,76), 3,798 (0,93), 3,808 (0,82), 3,818 (0,93), 3,828 (0,76), 7,190 (1,04), 7,197 (1,15), 7,211 (1,86), 7,219 (1,97), 7,233 (1,20), 7,240 (1,20), 7,484 (2,08), 7,491 (2,18), 7,506 (2,18), 7,513 (2,08), 7,572 (2,02), 7,587 (2,18), 7,594 (2,02), 7,609 (1,80), 7,738 (2,35), 7,757 (2,35), 8,487 (9,17), 8,727 (4,31), 8,732 (4,31), 9,169 (2,84), 9,172 (4,04), 9,178 (2,84), 9,513 (4,15).

Ejemplo 62

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-ciclopropil-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó de manera análoga a la síntesis de 2-amino-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando

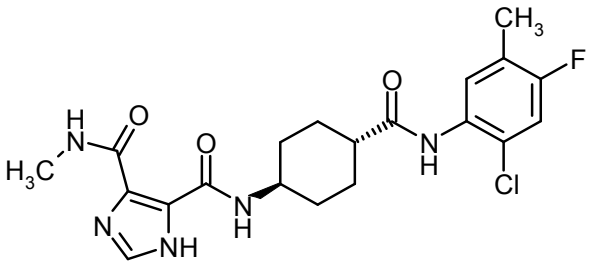
ácido 5-ciclopropil-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (42,0 mg, 194 µmol) como material de partida. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se agitó el residuo con metanol. Se recolectó el precipitado formado por filtración y se secó para dar el compuesto del título (48,0 mg, 51 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1) : R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 470,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,49 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H), 3,81-3,69 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,37-1,18 (m, 4H), 1,15-1,08 (m, 2H).

Ejemplo 63

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,200 mmol) y metanamina (0,50 ml, 1,0 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano) en tetrahidrofurano (5,0 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se agitó el producto en bruto con metanol. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con metanol y se secó para proporcionar el compuesto del título (52,0 mg, 60% de rendimiento).

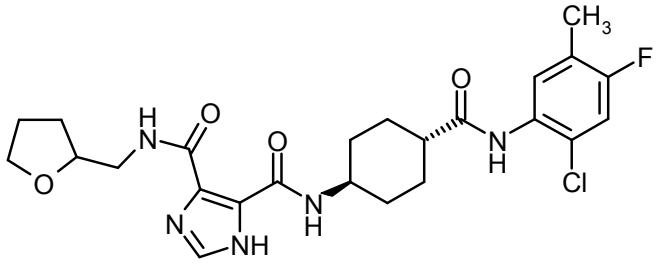
LC-MS (Método 6) : R_t = 1,02 min; MS (ESIpos) m/z = 436,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,61-12,72 (m, 1H), 11,53-10,66 (m, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 3,83-3,62

(m, 1H), 2,82 (d, 3H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,21 (d, 3H), 2,12-1,87 (m, 4H), 1,65-1,17 (m, 4H).

Ejemplo 64

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



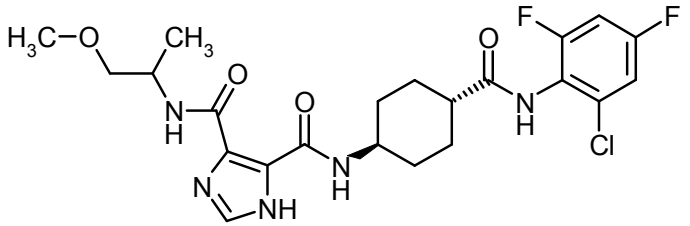
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (113 mg, 0,226 mmol) y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (115 mg, 1,13 mmol) en tetrahidrofurano (5,7 ml) a 60°C durante toda la noche. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con metanol y se secó para proporcionar el compuesto del título (47,0 mg, 41% de rendimiento).

LC-MS (Método 6) : R_t = 0,1,11 min; MS (ESIpos) m/z = 506,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,22 (br, s,, 1H), 11,41-10,93 (m, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,66-8,15 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,03-3,90 (m, 1H), 3,84-3,68 (m, 2H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 2H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,21 (d, 3H), 2,13-1,68 (m, 8H), 1,68-1,19 (m, 4H).

Ejemplo 65

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(1-metoxipropan-2-il)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



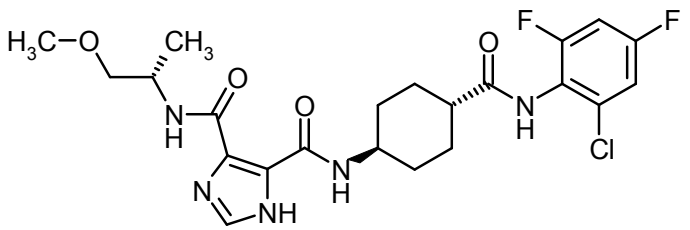
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (200 mg, 93% de pureza, 0,370 mmol,) y 1-metoxipropan-2-amina (1,65 mg, 1,85 mmol, CAS No 37143-54-7) en tetrahidrofurano (5,7 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g Cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo, 50% -> 100% acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (79,0 mg, 42% de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos) m/z = 498,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,20-13,02 (m, 1H), 11,24-10,89 (m, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,46-8,12 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,47-7,34 (m, 2H), 4,26-4,01 (m, 1H), 3,88-3,61 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,14-1,80 (m, 4H), 1,60-1,25 (m, 4H), 1,15 (d, 3H).

Ejemplo 66

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



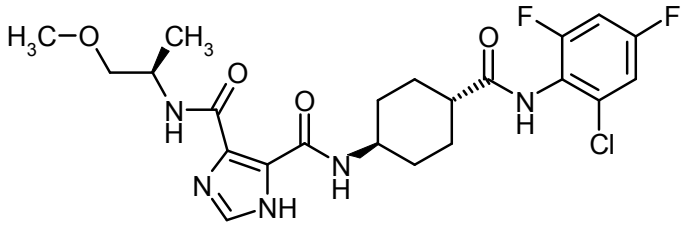
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(1-metoxipropan-2-il)-1H-imidazol-4,5-

dicarboxamida usando (2S)-(+)-1-metoxipropan-2-amina [CAS No: 99636-32-5] como material de partida y se purificó mediante HPLC preparativa (Método 9) para dar el compuesto del título.

Rotación óptica específica (Método 11): +1.9 (c = 1,0 g/ 100 ml en DMSO)

Ejemplo 67

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**

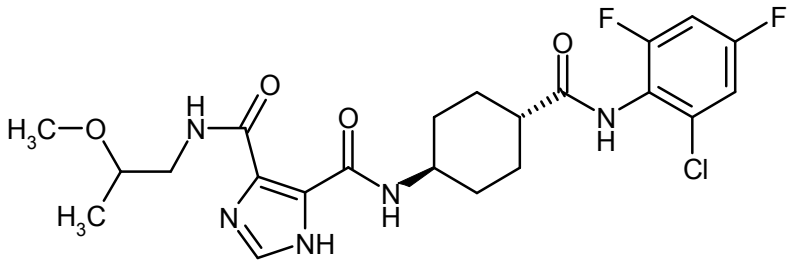


Se preparó de manera análoga a la síntesis de N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(1-metoxipropan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida usando clorhidrato de (2R)-(-)1-metoxipropan-2-amina (93 mg, 0,74 mmol) como material de partida y trietilamina (103 µl) como base externa.

Rotación óptica específica (Método 11): -3.1 (c = 1,0 g/ 100 ml en DMSO)

Ejemplo 68

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-metoxipropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



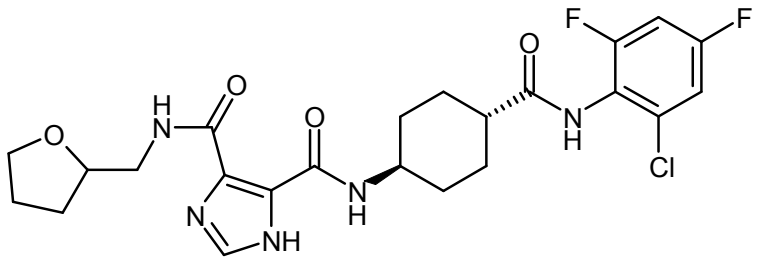
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (125 mg, 0,249 mmol,), clorhidrato de 2-metoxipropan-1-amina (156 mg, 1,24 mmol, CAS No 70807-90-8) y trietilamina (173 µl, 1,24 mmol) en tetrahidrofurano (3,8 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con metanol y se secó para proporcionar el compuesto del título (54,0 mg, 43% de rendimiento).

LC-MS (Método 6) : R_t = 0,97 min; MS (ESIpos) m/z = 498 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,21 (br, s,, 1H), 11,33-10,88 (m, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,38 (br, s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50-7,36 (m, 2H), 3,93-3,64 (m, 1H), 3,63-3,36 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,16-1,72 (m, 4H), 1,67-1,18 (m, 4H), 1,11 (d, 3H).

Ejemplo 69

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



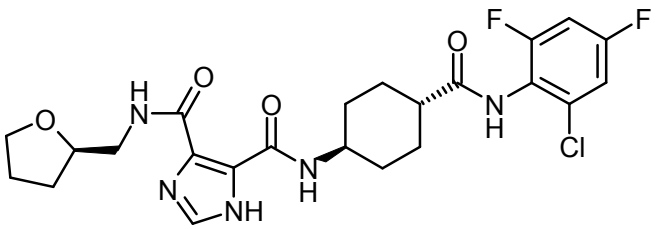
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (125 mg, 93% de pureza, 0,231 mmol,) y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (117 mg, 1,16 mmol, CAS No 4795-29-3) en tetrahidrofurano (3,6 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con metanol y se secó para proporcionar el compuesto del título (53,0 mg, 45% de rendimiento).

LC-MS (Método 6) : R_t = 0,97 min; MS (ESIpos) m/z = 510,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,13 (br, s, 1H), 11,41-10,78 (m, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,60-8,06 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50-7,31 (m, 2H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,84-3,55 (m, 3H), 3,42-3,32 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,16-1,16 (m 12H).

Ejemplo 70

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**

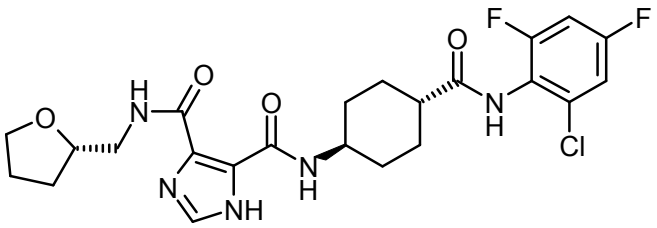


Se preparó de manera análoga a la síntesis de N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida usando (R)-(-)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (117 mg, 1,26 mmol, Cas No: 7202-43-9) como material de partida.

Rotación óptica específica (Método 11): -9,6 (c = 1,0 g/ 100 ml en DMSO)

Ejemplo 71

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



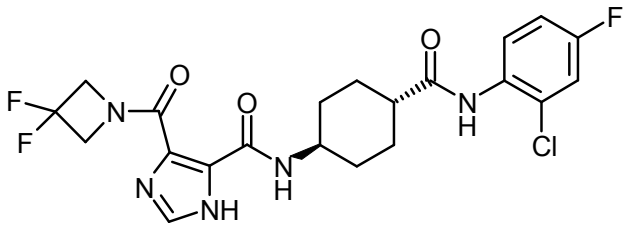
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N^5-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol-4,5-

dicarboxamida usando (S)-(+)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (117 mg, 1,16 mmol, CAS No: 7175-81-7) como material de partida.

Rotación óptica específica (Método 11): +9.3 (c = 1,0 g/ 100 ml en DMSO)

Ejemplo 72

_N_-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-4-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]-1_H_-imidazol-5-carboxamida



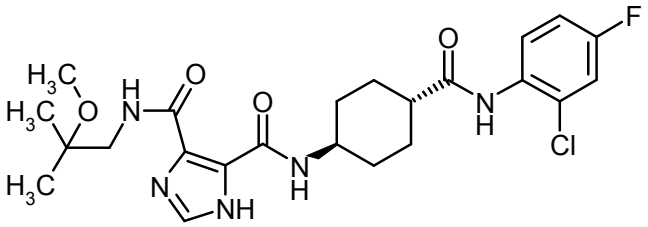
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,206 mmol,), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (134 mg, 1,03 mmol, CAS No 288315-03-7) y trietilamina (144 µl, 1,03 mmol) en tetrahidrofurano (3,2 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por recristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título (73,0 mg, 73% de rendimiento).

LC-MS (Método 6): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos) m/z = 484,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,41 (br, s, 1H), 10,86 (d, 1H), 9,50 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65-7,44 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 1H), 5,01 (t, 2H), 4,53 (t, 2H), 3,81-3,65 (m, 1H), 2,17-1,81 (m, 4H), 1,67-1,44 (m, 2H), 1,42-1,20 (m, 2H).

Ejemplo 73

_N_^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-_N_^{4}-(2-metoxi-2-metilpropil)-1_H_-imidazol-4,5-dicarboxamida



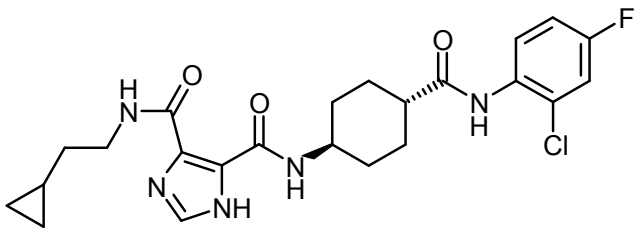
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (150 mg, 0,309 mmol,) y 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina (160 mg, 1,55 mmol, CAS No 89282-70-2) en tetrahidrofurano (4,8 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g Cartucho Snap, gradiente acetato de etilo/etanol, 0% -> 5% etanol) para proporcionar el compuesto del título (18,0 mg, 12 yield).

LC-MS (Método 6): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos) m/z = 494,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,20-12,45 (m, 1H), 11,43-10,70 (m, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,69-7,89 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65-7,57 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 3,89-3,66 (m, 1H), 3,37 (d, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,10-1,75 (m, 4H), 1,71-1,32 (m, 4H), 1,14 (s, 6H).

Ejemplo 74

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(2-ciclopropiletil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo

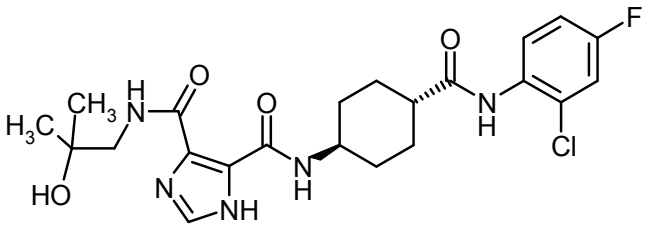
(100 mg, 0,206 mmol,) y 2-ciclopropiletanamina (88 mg, 1,03 mmol, CAS No 62893-54-3) en tetrahidrofurano (3,2 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y el residuo recristalizó para proporcionar el compuesto del título (57,0 mg, 58% de rendimiento).

LC-MS (Método 6): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos) m/z = 476,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,23-12,80 (m, 1H), 11,55-10,78 (m, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,92-8,12 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 3,86-3,62 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,01-1,84 (m, 4H), 1,65-1,19 (m, 6H), 0,79-0,60 (m, 1H), 0,47-0,37 (m, 2H), 0,12-0,03 (m, 2H).

Ejemplo 75

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (150 mg, 0,309 mmol,) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (138 mg, 1,55 mmol, CAS No 2854-16-2) en tetrahidrofurano (4,8 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (42,0 mg, 28% de rendimiento).

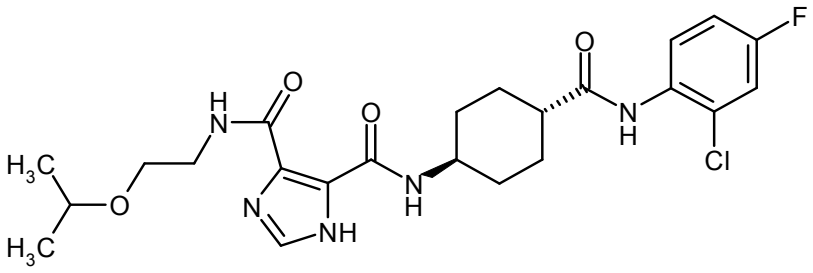
LC-MS (Método 3): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos) m/z = 480,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,35-13,12 (m, 1H), 11,19-11,04 (m, 1H), 9,56-9,45 (m, 1H), 8,42-8,32 (m, 0,5H), 8,24-8,17 (m, 0,5H), 7,82 (d, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 4,76 (s, 0,5), 4,54 (s,

0,5H), 3,89-3,65 (m, 1H), 3,27 (d, 2H), 2,11-1,78 (m, 4H), 1,64-1,44 (m, 3H), 1,38-1,20 (m, 1H), 1,13 (s, 6H).

Ejemplo 76

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(2-isopropoxietil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



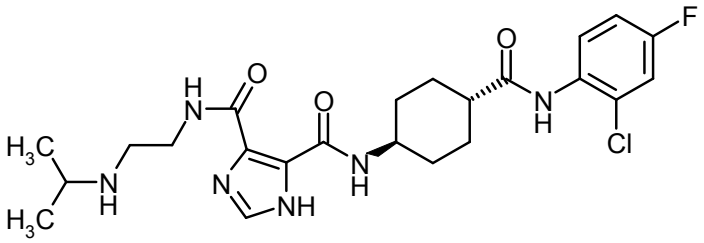
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,206 mmol,) y 2-(propan-2-iloxi)etanamina (106 mg, 1,03 mmol, CAS No 81731-43-3) en tetrahidrofurano (3,2 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y el residuo recristalizó a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título (70,0 mg, 69% de rendimiento).

LC-MS (Método 7): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos) m/z = 494,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,51-13,00 (m, 1H), 11,42-10,85 (m, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,68-8,14 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 3,82-3,66 (m, 1H), 3,59 (spt, 1H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,15-1,80 (m, 4H), 1,66-1,21 (m, 4H), 1,10 (d, 6H).

Ejemplo 77

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-[2-(isopropilamino)etil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



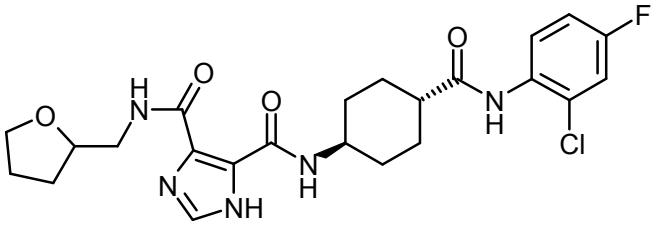
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,206 mmol,) y N-(propan-2-il)etan-1,2-diamina (105 mg, 1,03 mmol, CAS No 19522-67-9) en tetrahidrofurano (3,2 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y el residuo recristalizó a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título (70,0 mg, 69% de rendimiento).

LC-MS (Método 7): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos) m/z = 493,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,39-11,22 (m, 0,4H), 11,15-10,99 (m, 0,6H), 9,59-9,45 (m, 1H), 8,84-8,66 (m, 0,6H), 8,58-8,38 (m, 0,4H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 3,87-3,63 (m, 1H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,18-2,99 (m, 1H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,16-1,78 (m, 4H), 1,66-1,20 (m, 4H), 1,12 (d, 6H).

Ejemplo 78

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo

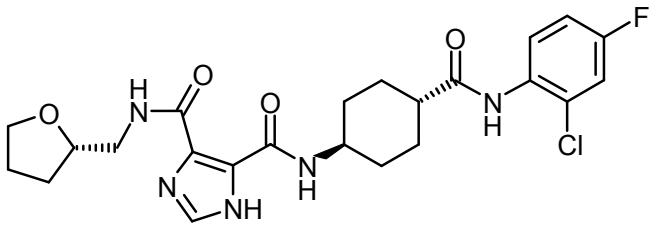
(100 mg, 93% de pureza, 0,192 mmol,) y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (97 mg, 0,96 mmol, CAS No 4795-29-3) en tetrahidrofurano (3,0 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y el residuo recristalizó a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título (53,0 mg, 55% de rendimiento).

LC-MS (Método 6): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos) m/z = 492,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,84-11,95 (m, 1H), 11,56-10,67 (m, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,80-8,17 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 4,04-3,91 (m, 1H), 3,85-3,68 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,44-3,34 (m, 2H), 2,17-1,69 (m, 7H), 1,68-1,20 (m, 5H).

Ejemplo 79

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**

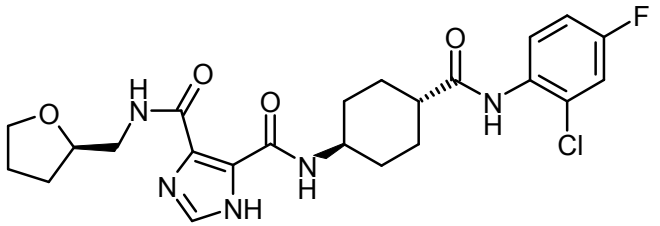


Se preparó de manera análoga a la síntesis de N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida se preparó usando (S)-(+)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (104 mg, 1,03 mmol, CAS No: 7175-81-7 como material de partida.

Rotación óptica específica (Método 11): +7.7 (c = 1,0 g/ 100 ml en DMSO)

Ejemplo 80

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**

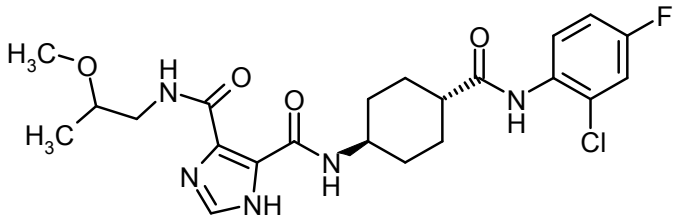


Se preparó de manera análoga a la síntesis de N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida se preparó usando (R)-(-)-1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (104 mg, 1,03 mmol, Cas No: 7202-43-9) como material de partida.

Rotación óptica específica (Método 11): -9.6 (c = 1,0 g/ 100 ml en DMSO)

Ejemplo 81

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-metoxipropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



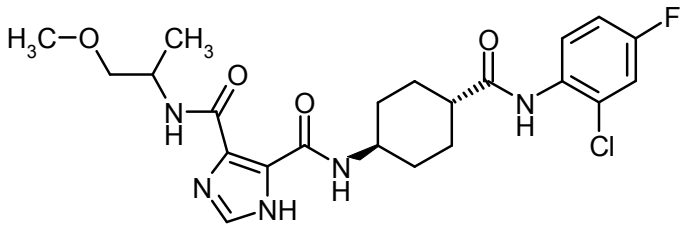
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,206 mmol,), clorhidrato de 2-metoxipropan-1-amina (126 mg, 1,03 mmol, CAS No 70807-90-8) y trietilamina (144 µl, 1,03 mmol) en tetrahidrofurano (3,2 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25g Snap-Catridge, gradiente acetato de etilo/etanol 0% -> 5% etanol) para proporcionar el compuesto del título (70,0 g, 67% de rendimiento).

LC-MS (Método 6): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos) m/z = 480,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,32-13,13 (m, 1H), 11,27-11,02 (m, 1H), 9,60-9,42 (m, 1H), 8,47-8,28 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66-7,55 (m, 1H), 7,54-7,42 (m, 1H), 7,27-7,14 (m, 1H), 3,99-3,64 (m, 1H), 3,58-3,35 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,10-1,1,18 (m, 8H), 1,17-1,00 (m, 3H).

Ejemplo 82

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(1-metoxipropan-2-il)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



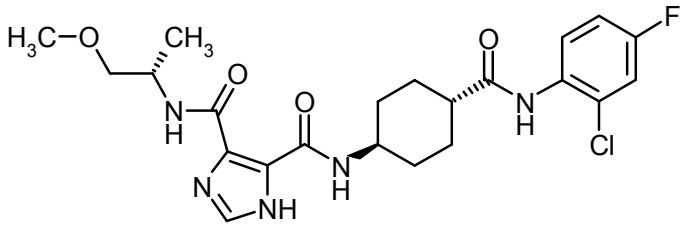
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 93% de pureza, 0,192 mmol,) y 1-metoxipropan-2-amina (85 mg, 0,96 mmol, CAS No 37143-54-7) en tetrahidrofurano (3,0 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Para la elaboración, se filtró la mezcla de reacción y se purificó el filtrado mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (15,0 mg, 16% de rendimiento).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos) m/z = 480,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,31-13,13 (m, 1H), 11,29-11,00 (m, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,56-8,14 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,28-7,16 (m, 1H), 4,33-4,05 (m, 1H), 3,93-3,60 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,16-1,78 (m, 4H), 1,70-1,22 (m, 4H), 1,16 (d, 3H).

Ejemplo 83

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[(2S)-1-metoxipropan-2-il]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**

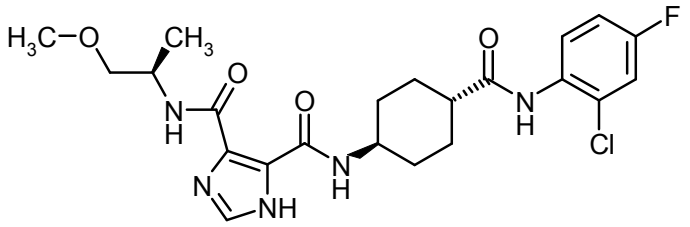


Se preparó de manera análoga a la síntesis de N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(1-metoxipropan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida usando (2S)-(+)-1-metoxipropan-2-amina (92 mg, 1,03 mmol, CAS No: 99636-32-5) como material de partida.

Rotación óptica específica (Método 11): +1.8 (c = 1,0 g/ 100 ml en DMSO)

Ejemplo 84

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-[(2*R*)-1-metoxipropan-2-il]-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**

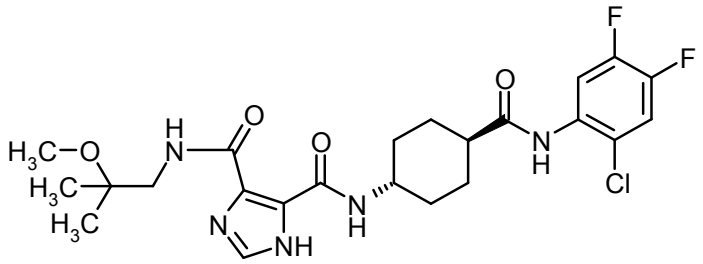


Se preparó de manera análoga a la síntesis de N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(1-metoxipropan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida usando clorhidrato de (2*R*)-(-)1-metoxipropan-2-amina (130 mg, 1,03 mmol) como material de partida y trietilamina (144 µl, 1,03 mmol) como base adicional.

Rotación óptica específica (Método 11): -3.4 (c = 1,0 g/ 100 ml en DMSO)

Ejemplo 85

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



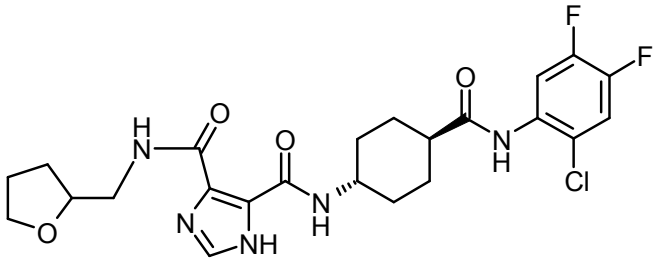
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,199 mmol,) y 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina (103 mg, 0,994 mmol, CAS No 89282-70-2) en tetrahidrofurano (5,0 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y el residuo se purificó en primer lugar mediante cromatografía flash (10 g cartucho Snap, gradiente acetato de etilo/etanol, 0% -> 5% etanol) seguido por purificación con HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (46,0 mg, 45% de rendimiento).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos) m/z = 512,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,38-13,09 (m, 1H), 11,25-10,90 (m, 1H), 9,67-9,53 (m, 1H), 8,52-8,25 (m, 0,5H), 8,21-7,95 (m, 0,5H), 7,87-7,75 (m, 3H), 3,92-3,59 (m, 1H), 3,37 (d, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,15-1,77 (m, 4H), 1,65-1,20 (m, 4H), 1,14 (s, 6H).

Ejemplo 86

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



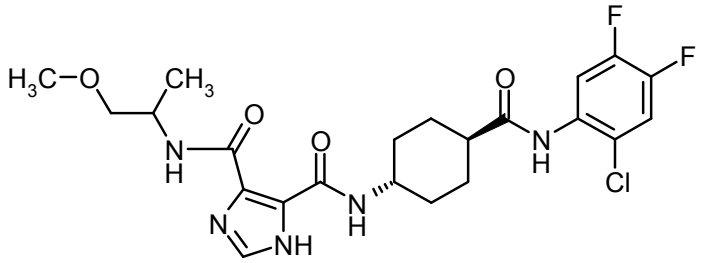
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,199 mmol,) y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (101 mg, 0,994 mmol, CAS No 4795-29-3) en tetrahidrofurano (5,0 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por recristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título (35,0 mg, 35% de rendimiento).

LC-MS (Método 6): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos) m/z = 510,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,04-12,49 (m, 1H), 11,47-10,77 (m, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,71-8,09 (m, 1H), 7,90-7,67 (m, 3H), 4,03-3,87 (m, 1H), 3,82-3,67 (m, 2H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,42-3,32 (m, 2H), 2,13-1,70 (m, 7H), 1,64-1,16 (m, 6H).

Ejemplo 87

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(1-metoxipropan-2-il)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



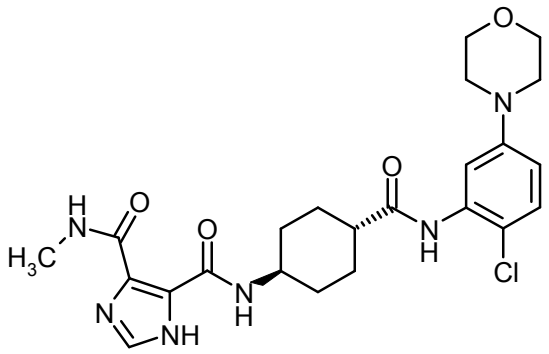
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,199 mmol,) y 1-metoxipropan-2-amina (89 mg, 0,994 mmol, CAS No 37143-54-7) en tetrahidrofurano (5,0 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo con HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (49,5 mg, 50% de rendimiento).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos) m/z = 498,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,19 (br, s,, 1H), 9,61 (s, 1H), 7,87-7,74 (m, 3H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,84-3,65 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,14-1,81 (m, 4H), 1,65-1,28 (m, 4H), 1,16 (d, 3H).

Ejemplo 88

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-N^4-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



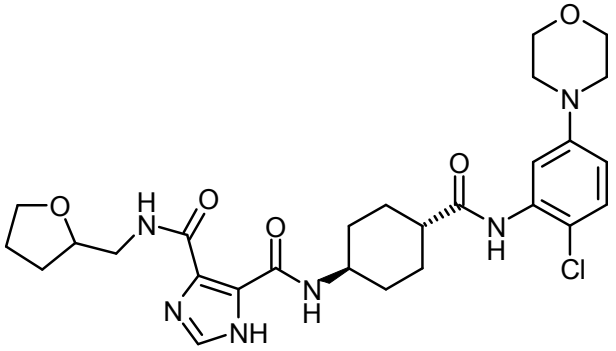
Se agitó una mezcla de 5-[(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)carbamoil]-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (120 mg, 0,217 mmol,) y metanamina (0,54 ml, 1,1 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano) en tetrahidrofurano (5,5 ml) a 60°C durante toda la noche. Se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con metanol y se secó para proporcionar el compuesto del título (63,0 mg, 59% de rendimiento).

LC-MS (Método 6): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos) m/z = 489,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,12-9,34 (m, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,23-7,12 (m, 1H), 6,82-6,75 (m, 1H), 3,84-3,57 (m, 5H), 3,13-3,02 (m, 4H), 2,77 (d, 3H), 2,05-1,83 (m, 4H), 1,59-1,43 (m, 2H), 1,42-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 89

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-N^4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



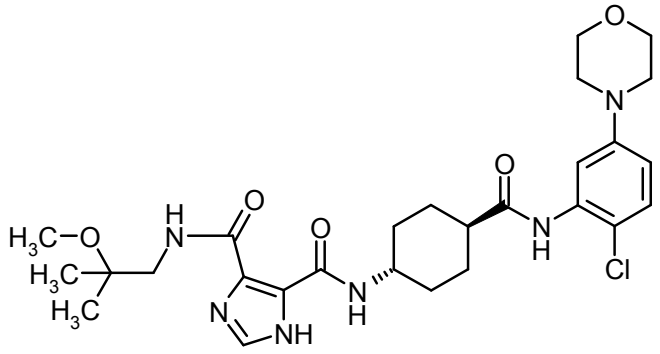
Se agitó una mezcla de 5-[(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)carbamoil]-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,181 mmol,) y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (92 mg, 0,906 mmol) en tetrahidrofurano (4,6 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (10,0 mg, 10% de rendimiento).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos) m/z = 559,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,39-13,09 (m, 1H), 11,52-10,71 (m, 1H), 9,36-9,28 (m, 1H), 8,66-8,15 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 6,81-6,76 (m, 1H), 4,04-3,91 (m, 1H), 3,85-3,60 (m, 7H), 3,14-2,99 (m, 4H), 2,10-1,72 (m, 7H), 1,65-1,22 (m, 5H).

Ejemplo 90

***N*^{5}-(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



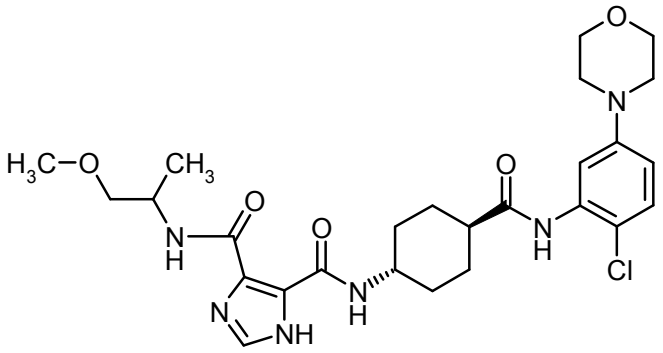
Se agitó una mezcla de 5-[(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)carbamoil]-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,181 mmol,) y 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina (93 mg, 0,906 mmol, CAS No 89282-70-2) en tetrahidrofurano (4,6 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (5,2 mg, 5% de rendimiento).

LC-MS (Método 6): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos) m/z = 561,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,07-9,57 (m, 1H), 9,51-9,04 (m, 2H), 7,35-7,11 (m, 3H), 6,81-6,76 (m, 1H), 3,82-3,61 (m, 5H), 3,15 (s, 3H), 3,13-3,03 (m, 4H), 2,02-1,86 (m, 4H), 1,62-1,43 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 2H), 1,13 (s, 6H).

Ejemplo 91

***N*^{5}-(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-(1-metoxipropan-2-il)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



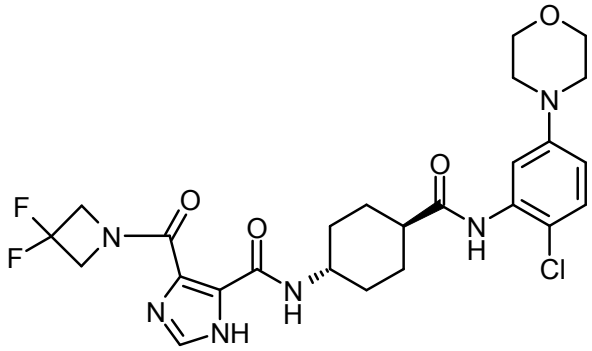
Se agitó una mezcla de 5-[(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)carbamoil]-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,181 mmol,) 1-metoxipropan-2-amina (81 mg, 0,906 mmol, CAS No 37143-54-7) en tetrahidrofurano (4,6 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración, se separó por filtración el líquido precipitado, se lavó con metanol y se concentró el eluyente y se purificó mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (11,0 mg, 11% de rendimiento).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos) m/z = 547,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,34-12,96 (m, 1H), 9,31 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,35-7,21 (m, 2H), 6,82-6,72 (m, 1H), 4,26-4,09 (m, 1H), 3,81-3,67 (m, 5H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,11-3,00 (m, 4H), 2,06-1,84 (m, 4H), 1,65-1,31 (m, 4H), 1,16 (d, 3H).

Ejemplo 92

***N*-(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-4-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]-1*H*-imidazol-5-carboxamida**



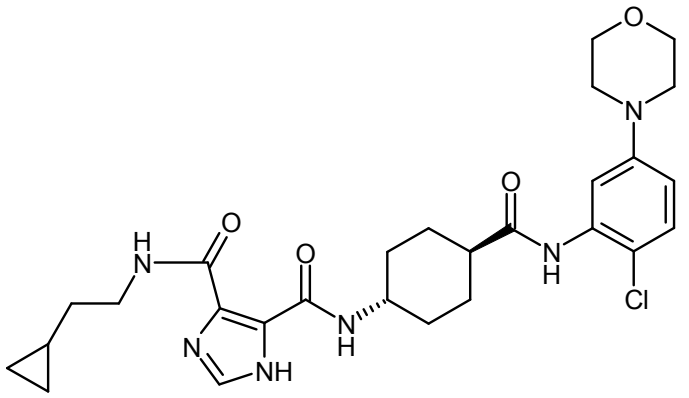
Se agitó una mezcla de 5-[(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)carbamoil]-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,181 mmol,), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (117 mg, 0,906 mmol, CAS No 288315-03-7) y trietilamina (126 µl, 0,906 mmol) en tetrahidrofurano (4,5 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por recristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título (50,0 mg, 50% de rendimiento).

LC-MS (Método 6): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos) m/z = 551,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11,27-11,00 (m, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,32-7,20 (m, 3H), 6,83-6,73 (m, 1H), 4,98-4,84 (m, 2H), 4,51-4,34 (m, 2H), 3,78-3,66 (m, 5H), 3,12-3,00 (m, 4H), 2,11-1,87 (m, 4H), 1,65-1,40 (m, 2H), 1,40-1,21 (m, 2H).

Ejemplo 93

***N*^{5}-(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-(2-ciclopropiletil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



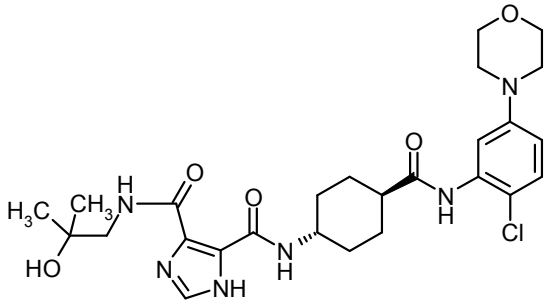
Se agitó una mezcla de 5-[(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)carbamoil]-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,181 mmol,) y 2-ciclopropiletanamina (77 mg, 0,906 mmol, CAS No 62893-54-3) en tetrahidrofurano (4,6 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (14,0 mg, 14% de rendimiento).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos) m/z = 543,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,27-13,14 (m, 1H), 11,26-11,12 (m, 1H), 9,36-9,25 (m, 1H), 8,64-8,34 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,83-6,74 (m, 1H), 3,86-3,62 (m, 5H), 3,12-3,03 (m, 4H), 2,10-1,79 (m, 5H), 1,63-1,19 (m, 7H), 0,91-0,61 (m, 1H), 0,46-0,37 (m, 2H), 0,13-0,02 (m, 2H).

Ejemplo 94

***N*^{5}-(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



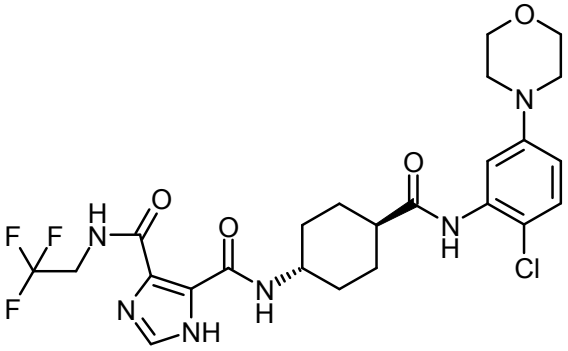
Se agitó una mezcla de 5-[(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)carbamoil]-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,181 mmol,) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (81 mg, 0,906 mmol, CAS No 2854-16-2) en tetrahidrofurano (4,6 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (12,0 mg, 12% de rendimiento).

LC-MS (Método 3): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos) m/z = 547,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,35-12,98 (m, 1H), 11,45-10,73 (m, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,75-7,88 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,34-7,20 (m, 2H), 6,85-6,73 (m, 1H), 4,86-4,41 (m, 1H), 3,83-3,66 (m, 5H), 3,27 (d, 2H), 3,14-2,99 (m, 4H), 2,15-1,65 (m, 4H), 1,65-1,19 (m, 4H), 1,13 (s, 6H).

Ejemplo 95

***N*^{5}-(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



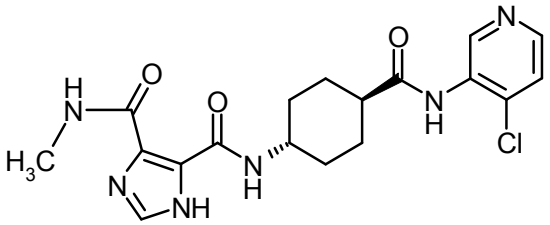
Se agitó una mezcla de 5-[(trans-4-{[2-cloro-5-(morfolin-4-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)carbamoil]-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,181 mmol,), 2,2,2-trifluoroetanamina (90 mg, 0,906 mmol, CAS No 753-90-2) y trietilamina (126 µl, 0,906 mmol) en tetrahidrofurano (4,6 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (2,9 mg, 3% de rendimiento).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos) m/z = 557,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,59-13,25 (m, 1H), 11,93-11,75 (m, 0,5H), 10,83-10,65 (m, 0,5H), 9,39-9,06 (m, 1,5H), 8,67-8,44 (m, 0,5H), 7,97-7,81 (m, 1H), 7,35-7,17 (m, 2H), 6,84-6,74 (m, 1H), 4,31-3,98 (m, 2H), 3,91-3,62 (m, 5H), 3,13-2,99 (m, 4H), 2,14-1,78 (m, 4H), 1,66-1,18 (m, 4H).

Ejemplo 96

***N*^{5}-{trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



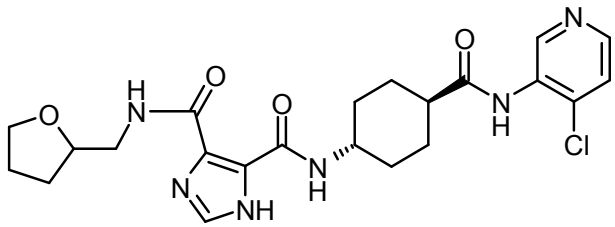
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (105 mg, 0,224 mmol) y metanamina (0,56 ml, 1,1 mmol, solución 2 M en THF) en tetrahidrofurano (5,6 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con metanol y se secó para proporcionar el compuesto del título (32,0 mg, 35% de rendimiento).

LC-MS (Método 6): R_t = 0,66 min; MS (ESIpos) m/z = 405,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,19 (br, s,, 1H), 11,38-10,84 (m, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,79-8,28 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 3,92-3,65 (m, 1H), 2,82 (d, 3H), 2,21-1,80 (m, 4H), 1,69-1,14 (m, 4H).

Ejemplo 97

N^5-{trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



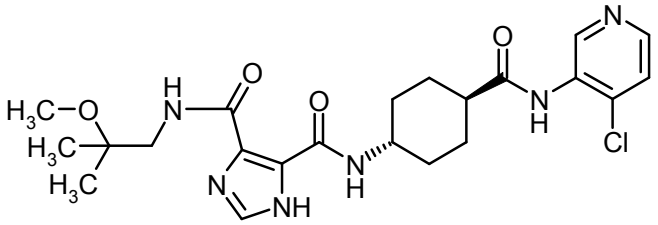
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (95,0 mg, 0,203 mmol) y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (103 mg, 1,02 mmol) en tetrahidrofurano (5,1 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (35,0 mg, 36% de rendimiento).

LC-MS (Método 3): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos) m/z = 475,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,31-12,89 (m, 1H), 11,45-10,69 (m, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,60-8,29 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 4,04-3,91 (m, 1H), 3,86-3,69 (m, 2H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,14-1,70 (m, 7H), 1,68-1,13 (m, 5H).

Ejemplo 98

N^5-{trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}-N^4-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



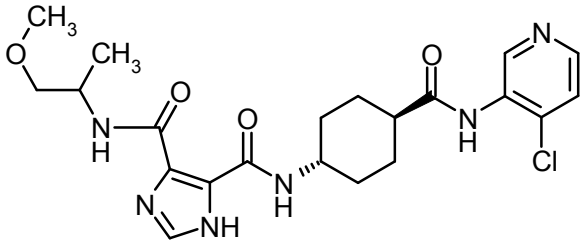
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (95,0 mg, 0,203 mmol) y 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina (105 mg, 1,02 mmol, CAS No 89282-70-2) en tetrahidrofurano (5.2 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (32,0 mg, 33% de rendimiento).

LC-MS (Método 6): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos) m/z = 477,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,24 (br, s, 1H), 11,24-10,95 (m, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,47-8,29 (m, 1,5H), 8,15-7,90 (m, 0,5H), 7,83 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 3,90-3,62 (m, 1H), 3,37 (d, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,19-1,78 (m, 4H), 1,75-1,20 (m, 4H), 1,14 (s, 6H).

Ejemplo 99

***N*^{5}-{trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(1-metoxipropan-2-il)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (90,0 mg, 0,192 mmol) y 1-metoxipropan-2-amina (86 mg, 0,862 mmol, CAS No 37143-54-

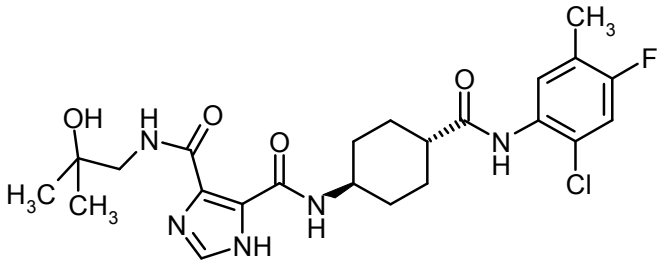
7) en tetrahidrofurano (4,8ml) a 60 °C durante toda la noche. Se recolectó el precipitado por filtración, se lavó con metanol y se secó para proporcionar el compuesto del título (25,0 mg, 27% de rendimiento).

LC-MS (Método 6): R_t = 0,79 min; MS (ESIpos) m/z = 463,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,63-11,56 (m, 1H), 11,43-10,68 (m, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52-8,12 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 4,25-4,05 (m, 1H), 3,87-3,64 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,15-1,75 (m, 4H), 1,67-1,24 (m, 4H), 1,15 (d, 3H).

Ejemplo 100

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,200 mmol) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (89 mg, 1,02 mmol, CAS No 2854-16-2) en tetrahidrofurano (5,0 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (48,0 mg, 48% de rendimiento).

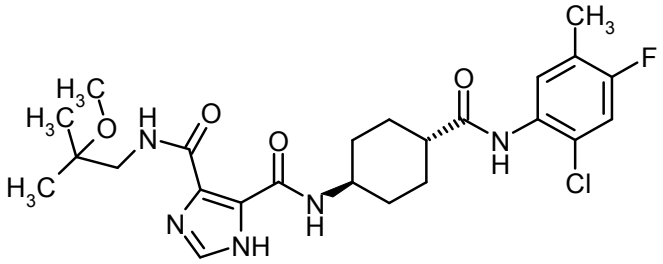
LC-MS (Método 3): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos) m/z = 494,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,22 (br, s,, 1H), 11,76-9,72 (m, 0,3H), 9,46 (s, 1H), 9,08-7,91 (m, 0,4H), 7,81 (s, 1H), 7,57-7,31 (m, 2H), 4,77-4,55 (m,

1H), 3,82-3,66 (m, 1H), 3,27 (d, 2H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,21 (d, 3H), 2,07-1,86 (m, 4H), 1,65-1,27 (m, 4H), 1,13 (s, 6H).

Ejemplo 101

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(2-metoxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



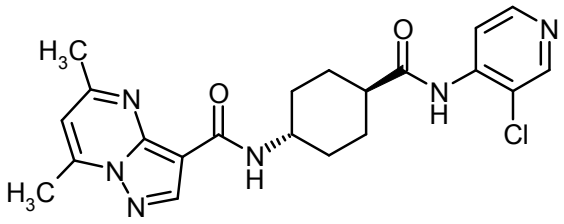
Se agitó una mezcla de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,200 mmol) y 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina (103 mg, 1,00 mmol, CAS No 89282-70-2) en tetrahidrofurano (5,0 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (48,0 mg, 48% de rendimiento).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos) m/z = 508,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,37-13,15 (m, 1H), 11,22-10,96 (m, 1H), 9,46 (br, s,, 1H), 8,47-7,96 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 3,90-3,56 (m, 1H), 3,37 (d, 2H), 3,15 (br, s,, 3H), 2,21 (d, 3H), 2,14-1,79 (m, 4H), 1,64-1,47 (m, 3H), 1,40-1,21 (m, 1H), 1,14 (s, 6H).

Ejemplo 102

***N*-{trans-4-[(3-cloropiridin-4-il)carbamoil]ciclohexil}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



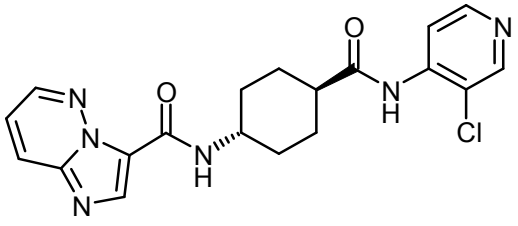
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (261 mg, 0,502 mmol) a una mezcla de ácido 5,7-dimetil-pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (80,0 mg, 0,418 mmol, CAS No. 90349-23-8), clorhidrato de trans-4-amino-N-(3-cloropiridin-4-il)ciclohexanocarboxamida (109 mg, 0,377 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (292 µl, 1,67 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,60 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua, y se recolectó el precipitado mediante filtración. El producto en bruto se recristalizó a partir de metanol/agua para proporcionar el compuesto del título (103 mg, 58% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos) m/z = 427.4 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,64 (br, s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 3,88-3,72 (m, 1H), 2,78-2,69 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,14-2,06 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,45-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 103

***N*-{trans-4-[(3-cloropiridin-4-il)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**



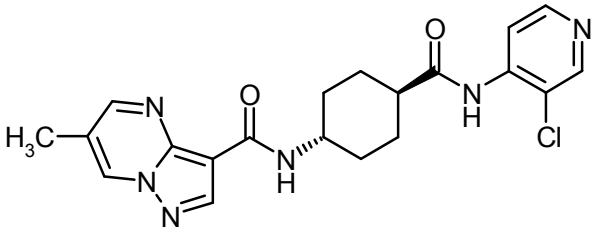
Preparada de manera análoga a N-{trans-4-[(3-cloropiridin-4-il)carbamoil]ciclohexil}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (68,2 mg, 0,418 mmol, CAS No. 1308384-58-8) como material de partida. Para la elaboración, se agregó agua a la mezcla de reacción y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (151 mg, 90% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos) m/z = 399,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,68 (br, s, 1H), 8,82-8,77 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 3,94-3,79 (m, 1H), 2,76-2,63 (m, 1H), 2,15-1,94 (m, 4H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,51-1,36 (m, 2H).

Ejemplo 104

***N*-{trans-4-[(3-cloropiridin-4-il)carbamoil]ciclohexil}-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (179 mg, 0,345 mmol) a una mezcla de ácido 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (55,5 mg, 0,313 mmol, CAS No. 869941-96-8), clorhidrato de trans-4-amino-N-(3-cloropiridin-4-il)ciclohexanocarboxamida (100 mg, 0,345 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (218 µl, 1,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,5 ml) y se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con agua y metanol. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa (Método 9) seguido por

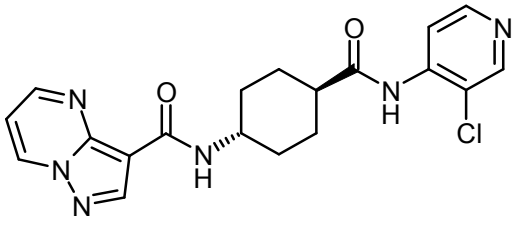
por recristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título (9,8 mg, 8% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,87 min; MS (ESIpos) m/z = 413,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,67 (br, s, 1H), 9,21-9,16 (m, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 3,90-3,76 (m, 1H), 2,78-2,63 (m, 1H), 2,39 (d, 3H), 2,12-2,02 (m, 2H), 2,01-1,89 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 2H), 1,46-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 105

***N*-{trans-4-[(3-cloropiridin-4-il)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (112 mg, 0,836 mmol) a una solución de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (68,2 mg, 0,418 mmol, CAS No. 25940-35-6) en diclorometano (5.3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (101 µl, 1,25 mmol) y clorhidrato de trans-4-amino-N-(3-cloropiridin-4-il)ciclohexanocarboxamida (121 mg, 0,418 mmol) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se concentró. El producto en bruto se recristalizó a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 18% de rendimiento).

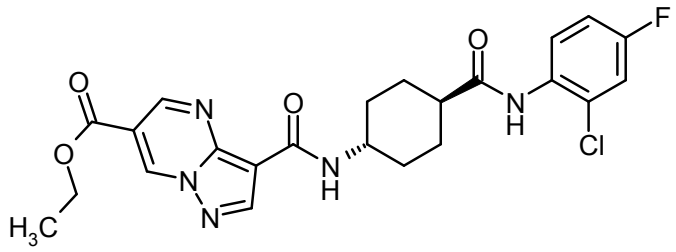
LC-MS (Método 2): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos) m/z = 399,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,67 (br, s, 1H), 9,32 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,28 (dd,

1H), 3,90-3,76 (m, 1H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,12-1,90 (m, 4H), 1,65-1,49 (m, 2H), 1,46-1,31 (m, 2H).

Ejemplo 106

3-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-carboxilato de etilo



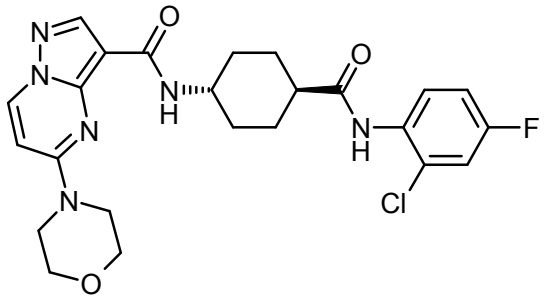
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (261 mg, 0,502 mmol) a una mezcla de ácido 6-(etoxicarbonil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (1,00 g, 4,25 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,0 ml, 17 mmol) en N,N-dimetilformamida (7,0 ml) seguido por clorhidrato de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (1,18 g, 3,83 mol) y N,N-dimetilformamida (1,0 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se agregó N,N-dimetilformamida (2,0 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche. Se agregó agua y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título (1,32 g, 62% de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos) m/z = 488,32 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,78 (d, 1H), 9,53 (br, s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,26-7,18 (m, 1H), 4,41 (q, 2H), 3,92-3,76 (m, 1H), 2,12-1,92 (m, 4H), 1,67-1,51 (m, 2H), 1,48-1,32 (m, 5H).

Ejemplo 107

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



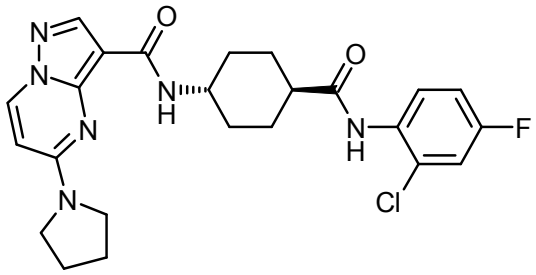
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (129 mg, 0,247 mmol) a una mezcla de 5-(morfolin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de litio (68 mg, 84% de pureza, 0,225 mmol) y clorhidrato de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (75,9 mg, 0,247 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (196 µl, 1,12 mmol) en 2,5 ml de N,N-dimetilformamida y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) seguido por recristalización a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título (32,5 mg, 29% de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos) m/z = 501,3 $[M+H]^+$.

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 9,49 (br, s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,64-7,56 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 6,89 (d, 1H), 3,87-3,59 (m, 9H), 2,14-2,01 (m, 2H), 2,00-1,86 (m, 2H), 1,66-1,47 (m, 2H), 1,38-1,20 (m, 2H).

Ejemplo 108

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



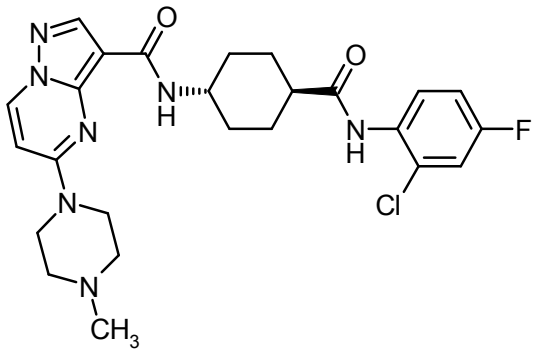
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (160 mg, 0,308 mmol) a una mezcla de 5-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de litio (92,6 mg, 72% de pureza, 0,280 mmol) y clorhidrato de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (94,6 mg, 0,308 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (244 µl, 1,40 mmol) en 3,1 ml de N,N-dimetilformamida y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (17,5 mg, 13% de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos) m/z = 485,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,48 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 6,54 (d, 1H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,65-3,51 (m, 4H), 2,16-1,88 (m, 8H), 1,66-1,50 (m, 2H), 1,36-1,20 (m, 2H).

Ejemplo 109

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



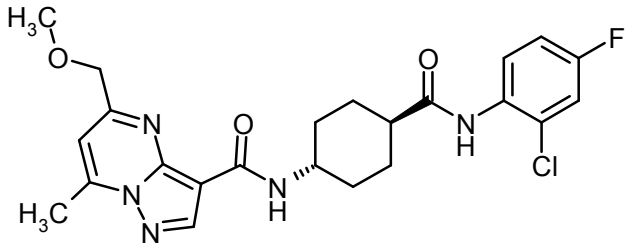
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (160 mg, 0,308 mmol) a una mezcla de 5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de litio (99,0 mg, 75% de pureza, 0,278 mmol) y clorhidrato de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (93,9 mg, 0,306 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (242 µl, 1,39 mmol) en 3,1 ml de N,N-dimetilformamida y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para proporcionar el compuesto del título (20,0 mg, 14% de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos) m/z = 514,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,46 (s, 1H), 9,01-8,80 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,75-7,56 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,30-7,15 (m, 1H), 7,04-6,81 (m, 1H), 4,84-4,05 (m, 1H), 3,82-3,68 (m, 1H), 2,19-1,87 (m, 4H), 1,70-1,51 (m, 2H), 1,42-1,15 (m, 2H).

Ejemplo 110

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



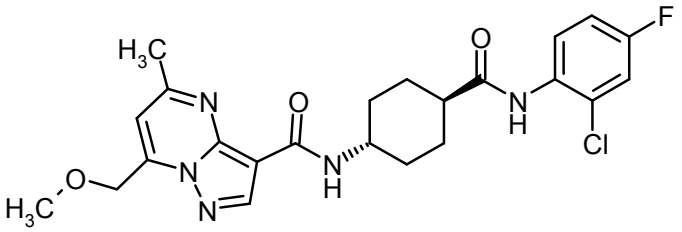
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (226 mg, 0,434 mmol) a una mezcla de ácido 5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (isómero 1) y ácido 7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (isómero 2) (80 mg, 0,362 mmol) y clorhidrato de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (100 mg, 0,325 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (252 µl, 1,45 mmol) en 5,0 ml de N,N-dimetilformamida y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se filtró la fase orgánica a través de un filtro de silicona, se concentró y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (50,0 mg) junto con N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (30,0 mg) (ver Ejemplo 111).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos) m/z = 474,4 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,49 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,29-7,16 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,86-3,67 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,16-2,02 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,68-1,49 (m, 2H), 1,43-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 111

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



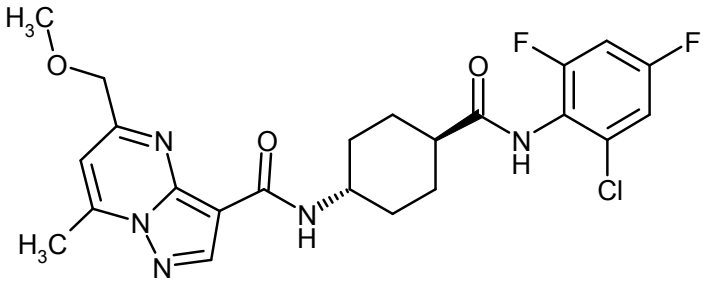
Se aisló como producto en la síntesis de N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Ejemplo 110).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos) m/z = 474,4 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,49 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,22 (td, 1H), 7,16 (br, s, 1H), 4,96 (d, 2H), 3,88-3,69 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,13-1,86 (m, 4H), 1,68-1,48 (m, 2H), 1,45-1,27 (m, 2H).

Ejemplo 112

N-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



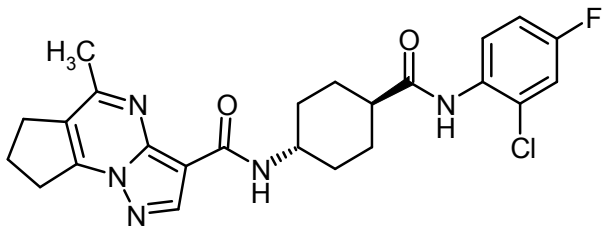
Se preparó de manera análoga a la síntesis de *N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida sal del ácido clorhídrico de trans-4-amino-N-(2-cloro-4,6-difluorofenil)ciclohexanocarboxamida (37,0 mg, 114 µmol) como material de partida para dar el compuesto del título (41,0 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos) m/z = 492,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,50-7,37 (m, 2H), 7,23 (br, s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,87-3,70 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,13-1,88 (m, 4H), 1,67-1,51 (m, 2H), 1,43-1,30 (m, 2H).

Ejemplo 113

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (172 mg, 0,331 mmol) a una mezcla de ácido 5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (isómero mayor) y ácido 8-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (isómero menor) (60,0 mg, 0,276 mmol, relación de isómeros: 10/1), clorhidrato de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (76,4 mg, 0,249 mmol) y 192 µl (1,11 mmol) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina en 2,0 ml de N,N-dimetilformamida y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y se recolectó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío a 50°C para proporcionar el compuesto del título (103 mg) junto con su isómero N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-8-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (relaciones de isómeros cerca de 10/1 por 1H RMN). Se separaron los dos isómeros mediante HPLC preparativa [Instrumento: Bomba Labomatic Pumpe HD-5000, Labomatic SP-3000, Labocord 5000, Labomatic Labcol Vario 4000, Gilson GX-241; Columna: Chiralpak IE 5µm 250x30 mm Nr.027; Solvente: etanol / metanol / dietilamina 50:50:0.1 (v/v/v), flujo: 30 ml/min; temperatura: temperatura ambiente; MWD 254 nm] para dar N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-metil-7,8-dihidro-6H-

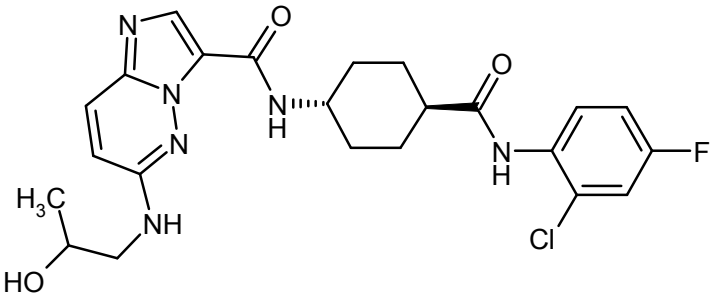
ciclopenta[e]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (76,0 mg, 57% de rendimiento). No se aisló el isómero menor en forma pura.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos) m/z = 470,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,51 (br, s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,23 (td, 1H), 3,87-3,72 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,07-3,01 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,47-1,32 (m, 2H).

Ejemplo 114

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-[(2-hidroxipropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**



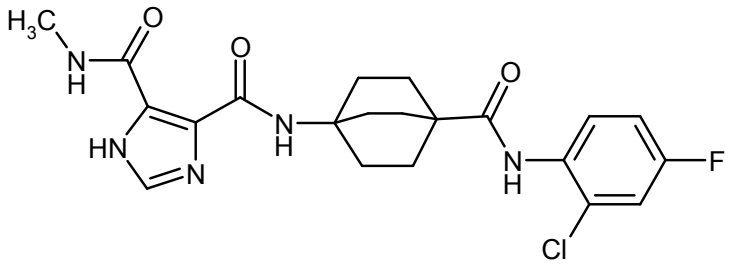
Se preparó de manera análoga a N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(pirrolidin-1-il)imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida usando (rac)-1-aminopropan-2-ol (25,0 mg, 0,333 mmol) como material de partida. Se purificó la mezcla en bruto dos veces mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (15,0 mg, 14% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): $_t$ = 0,92 min; MS (ESIpos) m/z = 489,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, rotamers): δ [ppm] = 9,58-9,46 (m, 1H), 8,83 (d, 0,7H), 8,79 (d, 0,2H), 7,90-7,82 (m, 2H), 7,63-7,54 (m, 1,7H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 0,3H), 7,27-7,18 (m, 1H), 6,99 (d, 0,3H), 6,92 (d, 0,7H), 4,91 (d, 0,7H), 4,80 (d, 0,3H), 4,17-3,72 (m, 2H), 3,29-3,04 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 1,5H), 2,01-1,50 (m, 5H), 1,45-1,14 (m, 4,5H), 1,07 (d, 0,6H).

Ejemplo 115

N^4-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-N^5-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



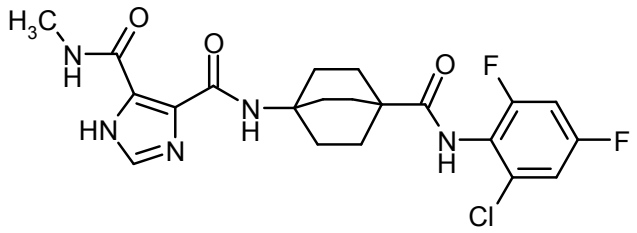
Se agregó trimetilaluminio (0,60 ml, 1,2 mmol, solución 2 M en tolueno) a 0°C a una suspensión de 2-cloro-4-fluoroanilina (174 mg, 1,20 mmol, Cas No 2106-02-7) en tolueno (2,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que ya no se detectó más evolución de gas. Se agregó una solución de 4-({[5-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (100 mg, 0,239 mmol) y se agitó la mezcla durante 4 h a 80°C. Tras el enfriamiento hasta 0°C se agregó metanol (1,4 ml) por goteo y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente y luego se concentró bajo vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (cartucho Snap, gradiente hexanos/acetato de etilo seguido por acetato de etilo/metanol 9:1) seguido por HPLC preparativa [Sistema de autopurificación Waters: Bomba 254, Administrador de Muestras 2767, CFO; DAD 2996, SQD 3100; XBrigde C18 5µm 100x30 mm; eluyente A = agua + ácido fórmico al 0,1% (99%); B = acetonitrilo ; 0–0,5 min 25 ml/min hasta 70 ml/min 33% B; 0,5-5,5 min 33-53% B; 70 ml/min; temperatura ambiente; inyección: 25 mg / 2 ml; 2 x 1 ml; DAD rango de scan 210–400 nm; MS ESI+, ESI-, rango de scan 160-1000 m/z] para proporcionar el compuesto del título (7,7 mg, 7 % de rendimiento)

LC-MS (Método 4): R_t = 1,08 min; MS (ESIneg) m/z = 446,2 $[M-H]^-$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,42-12,31 (m, 1H), 11,19-11,00 (m, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,74-8,45 (m, 1H), 7,92-7,72 (m, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,22 (td, 1H), 2,87-2,73 (m, 3H), 2,06-1,89 (m, 12H).

Ejemplo 116

N^4-{4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



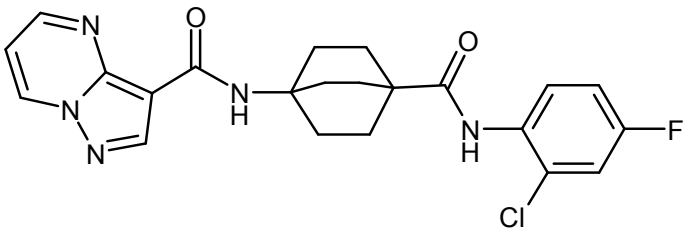
Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (97 µl, 800 µmol) a una solución de ácido 4-({[5-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}amino)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (85,0 mg, 265 µmol) en diclorometano (5,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (110 µl, 1,3 mmol) y 2-cloro-4,6-difluoroanilina (86,8 mg, 531 µmol, CAS No. 36556-56-6) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente seguido por 4 h a 40°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título 15,0 mg (97 % de pureza, 12 % de rendimiento).

LC-MS (Método 4): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 466,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,08 (br, s,, 1H), 11,33-10,77 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,82-8,11 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51-7,35 (m, 2H), 2,79 (d, 3H), 2,07-1,85 (m, 12H).

Ejemplo 117

***N*-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



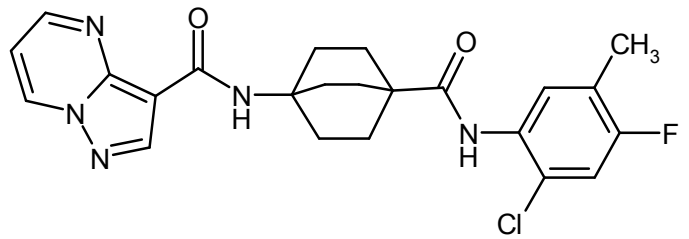
Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (35,7 mg, 0,267 mmol) a ácido 4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (28,0 mg, 0,089 mmol,) en diclorometano (1,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (36 µl, 0,45 mmol) y 2-cloro-4-fluoroanilina (25,9 mg, 0,178 mmol, Cas No 2106-02-7) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración se agregó agua y se extrajo la mezcla con una mezcla de diclorometano y 2-propanol (4:1). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (27,5 mg, 95% de pureza, 66% de rendimiento).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos) m/z = 442,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,32 (dd, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,82-8,80 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,22 (td, 1H), 2,08-1,91 (m, 12H).

Ejemplo 118

***N*-{4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



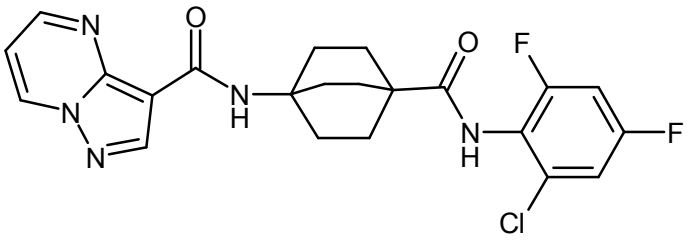
Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (70,1 mg, 0,525 mmol) a un ácido 4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (55,0 mg, 0,175 mmol,) en diclorometano (3,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (71 µl, 0,875 mmol) y 2-cloro-4-fluoro-5-metilanilina (55,8 mg, 0,350 mmol, CAS No. 124185-35-9) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para proporcionar el compuesto del título (55,5 mg, 69% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos) m/z = 456,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,32 (dd, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,81 (dd, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 2,21 (d, 3H), 2,09-1,90 (m, 12H).

Ejemplo 119

***N*-{4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



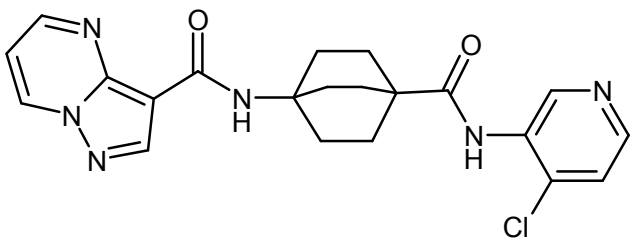
Se preparó de manera análoga a N-{4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida a partir de ácido 4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (55.0 mg, 0,175 mmol,) y 2-cloro-4,6-difluoroanilina (57,2 mg, 0,350 mmol, CAS No. 36556-56-6) para dar el compuesto del título (37,5 mg, 46% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos) m/z = 460,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,32 (dd, 1H), 9,16 (br, s, 1H), 8,81 (dd, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,49-7,38 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 2,09-1,90 (m, 12H)

Ejemplo 120

***N*-{4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



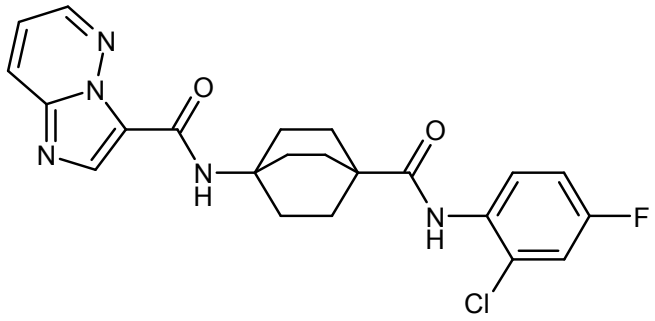
Se preparó de manera análoga a N-{4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida a partir de ácido 4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (55,0 mg, 0,175 mmol,) y 4-cloropiridin-3-amina (45,0 mg, 0,350 mmol, Cas No. 20511-15-3) para dar el compuesto del título (38,5 mg, 51% de rendimiento).

LC-MS (Método 4): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos) m/z = 425,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,34-9,28 (m, 2H), 8,83-8,79 (m, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,39 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 2,13-1,91 (m, 12H).

Ejemplo 121

***N*-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**



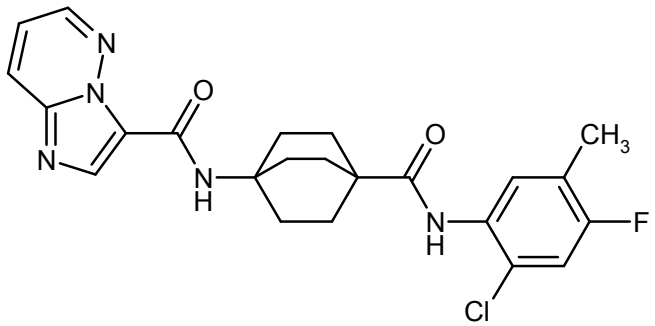
Se preparó de manera análoga a N-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida a partir de ácido 4-[(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbonil)amino]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (70,0 mg, 0,223 mmol,) y 2-cloro-4-fluoroanilina (64,8 mg, 0,445 mmol, Cas No 2106-02-7) usando HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (60,0 mg, 60% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos) m/z = 442,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,07 (br, s, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,39-8,33 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,54-7,41 (m, 3H), 7,22 (td, 1H), 2,14-1,93 (m, 12H).

Ejemplo 122

***N*-{4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**



Se preparó de manera análoga a N-{4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida a

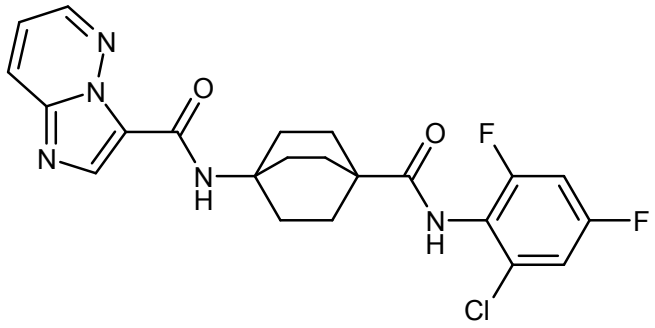
partir de ácido 4-[(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbonil)amino]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (70,0 mg, 0,223 mmol,) y 2-cloro-4-fluoro-5-metilanilina (71,1 mg, 0,445 mmol, CAS No. 124185-35-9) usando HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (27,5 mg, 27% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESneg) m/z = 454,2 $[M-H]^-$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,02 (s, 1H), 8,81-8,77 (m, 1H), 8,40-8,33 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 2,22 (d, 3H), 2,12-1,91 (m, 12H).

Ejemplo 123

***N*-{4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**



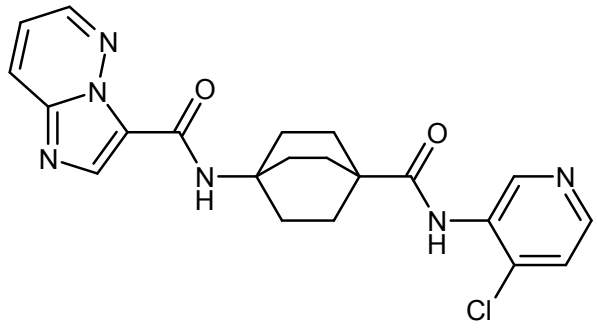
Se preparó de manera análoga a N-{4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida a partir de ácido 4-[(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbonil)amino]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (70,0 mg, 0,223 mmol,) y 2-cloro-4,6-difluoroanilina (72,8 mg, 0,445 mmol, CAS No. 36556-56-6) usando HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (55,5 mg, 54% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,00 min; MS (ESIneg) m/z = 458,2 $[M-H]^-$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,18 (s, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,41-8,32 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,52-7,37 (m, 3H), 2,14-1,89 (m, 12H).

Ejemplo 124

***N*-{4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**



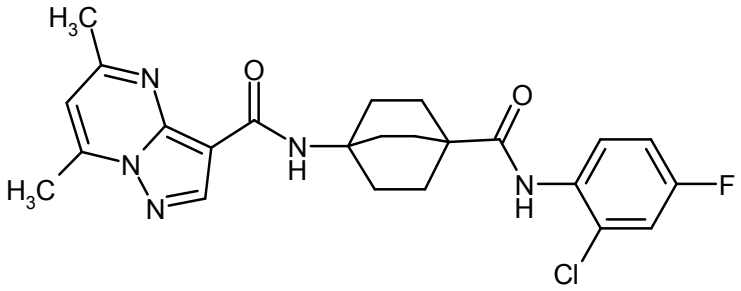
Se preparó de manera análoga a N-{4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida a partir de ácido 4-[(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbonil)amino]biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (70,0 mg, 0,223 mmol,) y 4-cloropiridin-3-amina (57,3 mg, 0,445 mmol, Cas No. 20511-15-3) usando HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (19,5 mg, 20% de rendimiento).

LC-MS (Método 4): R_t = 0,82 min; MS (ESIneg) m/z = 423,1 $[M-H]^-$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,32 (s, 1H), 8,79 (dd, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42-8,33 (m, 3H), 8,28 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 2,14-1,93 (m, 12H).

Ejemplo 125

***N*-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



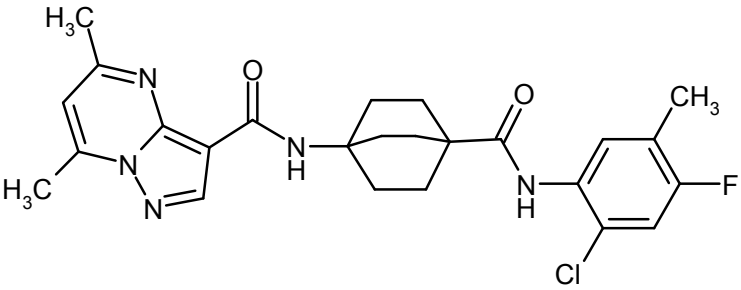
Se preparó de manera análoga a N-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida a partir de ácido 4-{[(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (70,0 mg, 2,04 mmol,) y 2-cloro-4-fluoroanilina (59,5 mg, 0,409 mmol, Cas No 2106-02-7) usando HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (58,0 mg, 60% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,25 min; MS (ESIneg) m/z = 468,3 $[M-H]^-$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,05 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 2,74 (d, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,12-1,92 (m, 12H).

Ejemplo 126

***N*-{4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



Se preparó de manera análoga a N-{4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida a

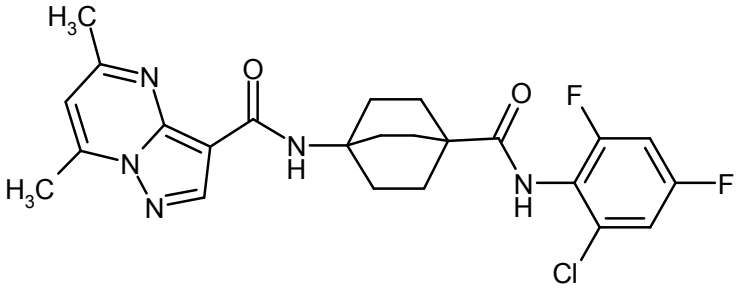
partir de ácido 4-{[(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (61,0 mg, 0,178 mmol,) y 2-cloro-4-fluoro-5-metilanilina (56,9 mg, 0,356 mmol, CAS No. 124185-35-9) usando HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (29,5 mg, 34% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,33 min; MS (ESIpos) m/z = 484,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,00 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 2,74 (d, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,22 (d, 3H), 2,09-1,91 (m, 12H).

Ejemplo 127

***N*-{4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



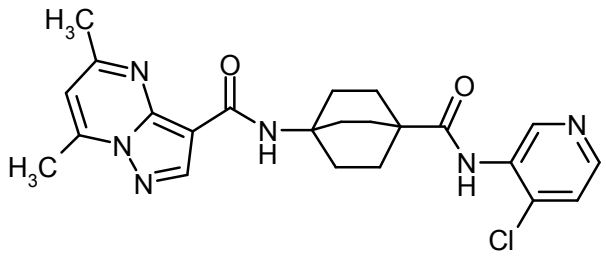
Se preparó de manera análoga a N-{4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida a partir de ácido 4-{[(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (61,0 mg, 0,178 mmol,) y 2-cloro-4,6-difluoroanilina (58,3 mg, 0,356 mmol, CAS No. 36556-56-6) usando HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (64,5 mg, 73% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos) m/z = 488,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,16 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51-7,37 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 2,74 (d, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,08-1,91 (m, 12H).

Ejemplo 128

***N*-{4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



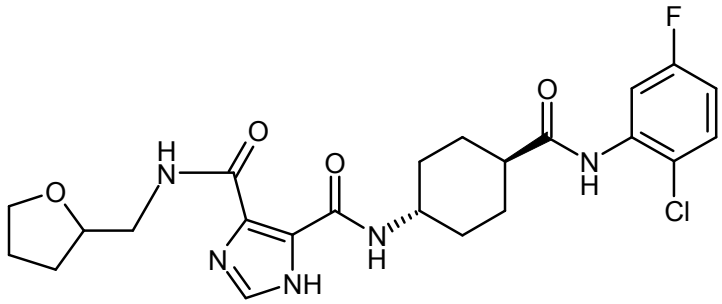
Se preparó de manera análoga a N-{4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]biciclo[2.2.2]oct-1-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida a partir de ácido 4-{[(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (86,0 mg, 0,251 mmol,) y 4-cloropiridin-3-amina (64,6 mg, 0,502 mmol, Cas No. 20511-15-3) usando HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (20,5 mg, 18% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos) m/z = 453,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,29 (br, s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,11-1,94 (m, 12H).

Ejemplo 129

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-5-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



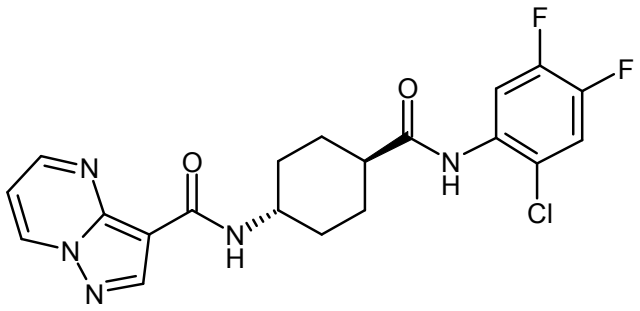
Se agitó 5-({trans-4-[(2-cloro-5-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,206 mmol) y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (104 mg, 1,03 mmol, CAS No 4795-29-3) en tetrahidrofurano (5,2 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y el producto en bruto se recristalizó a partir de metanol para proporcionar el compuesto del título (39,0 mg, 38% de rendimiento).

LC-MS (Método 6): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos) m/z = 492,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,22 (br, s,, 1H), 11,41-10,91 (m, 1H), 9,54 (br, s,, 1H), 8,58-8,26 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,11-7,02 (m, 1H), 4,08-3,87 (m, 1H), 3,85-3,57 (m, 3H), 3,42-3,35 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,16-1,72 (m, 7H), 1,64-1,14 (m, 5H).

Ejemplo 130

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



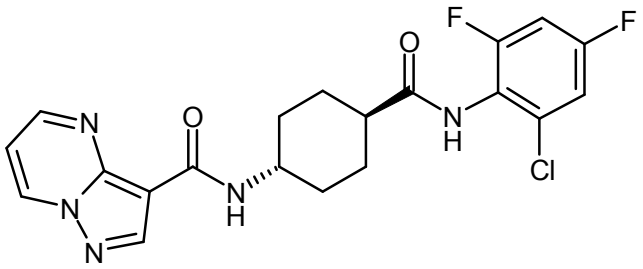
Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (64,9 mg, 0,486 mmol) a una solución de ácido trans-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (70,0 mg, 0,243 mmol) en diclorometano (3,1 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (59 µl, 0,73 mmol) y 2-cloro-4,5-difluoroanilina (39,7 mg, 0,243 mmol, CAS No 2613-32-3) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. SSe filtró la fase orgánica a través de un filtro siliconado, se concentró y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (3,8 mg, 4% de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos) m/z = 434,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,62 (s, 1H), 9,32 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,86-7,76 (m, 3H), 7,28 (dd, 1H), 3,90-3,76 (m, 1H), 2,12-1,91 (m, 4H), 1,66-1,50 (m, 2H), 1,45-1,31 (m, 2H).

Ejemplo 131

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



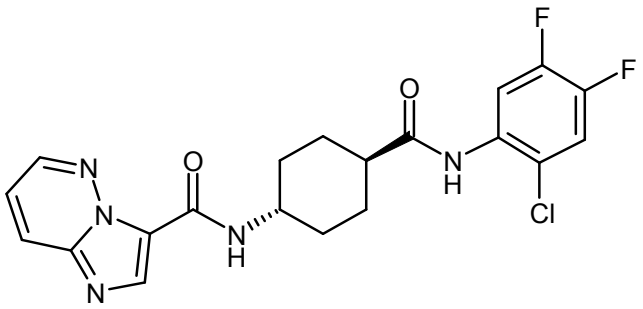
Se preparó de manera análoga a N-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida a partir de ácido trans-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (70,0 mg, 0,243 mmol) y 2-cloro-4,6-difluoroanilina (39,7 mg, 0,243 mmol, CAS No. 36556-56-6) para dar el compuesto del título (1,2 mg, 1% de rendimiento).

LC-MS (Método 3): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos) m/z = 434,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,62 (s, 1H), 9,32 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 3,89-3,76 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,10-1,92 (m, 4H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,47-1,33 (m, 2H).

Ejemplo 132

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**



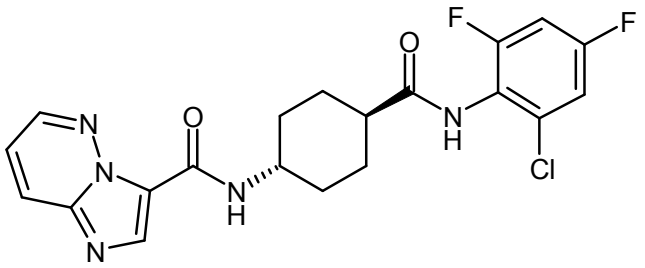
Se preparó de manera análoga a N-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida a partir de ácido trans-4-[(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (34,0 mg, 0,118 mmol) y 2-cloro-4,5-difluoroanilina (19,3 mg, 0,118 mmol, CAS No 2613-32-3). Para la elaboración, se agregó agua y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con diclorometano y se secó. Se purificó el producto en bruto por HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (12,0 mg, 23% de rendimiento).

LC-MS (Método 4): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos) m/z = 434,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,63 (s, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,49-8,43 (m, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,87-7,75 (m, 2H), 7,52-7,43 (m, 1H), 3,95-3,79 (m, 1H), 2,16-1,89 (m, 4H), 1,67-1,36 (m, 4H).

Ejemplo 133

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida**



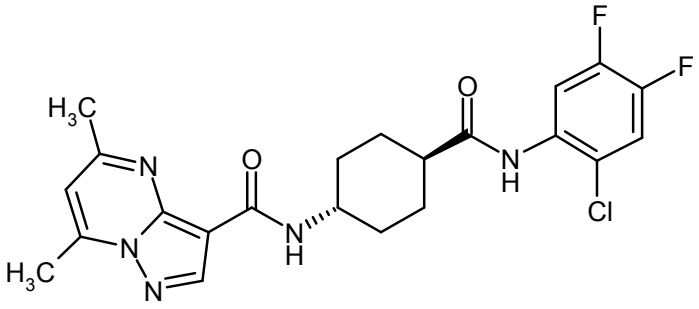
Se preparó de manera análoga a N-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida a partir del ácido trans-4-[(imidazo[1,2-b]piridazin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (57,0 mg, 0,198 mmol) y 2-cloro-4,6-difluoroanilina (32,3 mg, 0,198 mmol, CAS No. 36556-56-6). Para la elaboración, se agregó agua y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título (61,0 mg, 70% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos) m/z = 434,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,63 (s, 1H), 8,80 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,51-7,38 (m, 3H), 3,94-3,81 (m, 1H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,13-1,93 (m, 4H), 1,68-1,38 (m, 4H).

Ejemplo 134

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



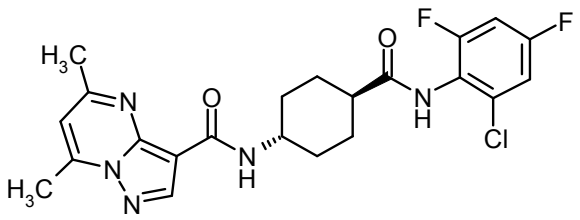
Se preparó de manera análoga a N-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida a partir del ácido trans-4-{[(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}ciclohexanocarboxílico (70,0 mg, 0,221 mmol) y 2-cloro-4,5-difluoroanilina (36,2 mg, 221 mmol, CAS No 2613-32-3) para dar el compuesto del título (4,1 mg, 4% de rendimiento).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos) m/z = 462,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,60 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,88-7,75 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 3,87-3,72 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,15-1,89 (m, 4H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 2H).

Ejemplo 135

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



Se preparó de manera análoga a N-{trans-4-[(2-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida a partir del ácido trans-4-{[(5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il)carbonil]amino}ciclohexanocarboxílico (70,0 mg, 0,221 mmol) y 2-cloro-4,6-difluoroanilina (36,2 mg, 0,221 mmol, CAS No. 36556-56-6) para dar el compuesto del título (11,2 mg, 11% de rendimiento).

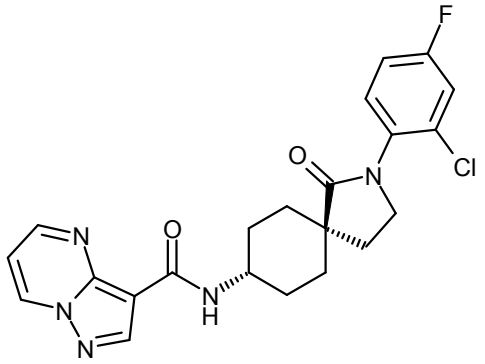
LC-MS (Método 3): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos) m/z = 462,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,51-7,37 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 1H), 3,85-3,71 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 3H), 2,63

(s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,67-1,53 (m, 2H), 1,48-1,30 (m, 2H).

Ejemplo 136

***N*-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



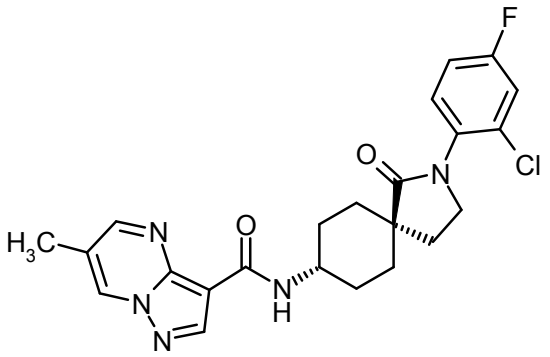
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (134 mg, 0,257 mmol) a una mezcla de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1,compuesto intermedio I63) (69,4 mg, producto en bruto), ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (47,7 mg, 0,293 mmol, CAS No. 25940-35-6) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,20 ml, 1,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,6 ml) y se agitó la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se agitó el residuo con metanol, se recolectó el precipitado por filtración, se lavó con agua y etanol y se secó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (cartucho Snap, gradiente diclorometano/metanol) seguido por HPLC preparativa [Instrumento: Sistema de autopurificación Waters SQD; Columna: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1% vol. (99%), Eluyente B: acetonitrilo; Gradiente: 0,00–0,50 min 5% B (25-70ml/min), 0,51–5,50 min 60% B (70ml/min); Temperatura: temperatura ambiente; DAD scan: 210-400 nm; MS ESIPos., rango de scan 160-1000 m/z] para proporcionar el compuesto del título (12,5 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos) m/z = 442,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,33 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,37-7,24 (m, 2H), 3,92-3,79 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 2,17 (t, 2H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 4H), 1,58-1,41 (m, 2H).

Ejemplo 137

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



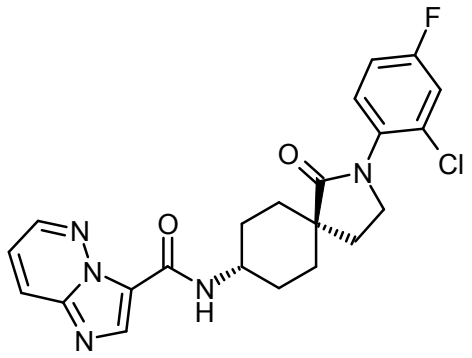
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (141 mg, 271 µmol) a una mezcla de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1, compuesto intermedio I63) (73,0 mg, 246 µmol), ácido 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (54,5 mg, 307 µmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (210 µl, 1,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,7 ml) y se agitó la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y metanol y se secó para dar el compuesto del título (78,0 mg, 98 % de pureza, 68 % de rendimiento).

LC-MS (Método 2) : R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 456,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,21 (br, s,, 1H), 8,96-8,40 (m, 2H), 8,01-7,65 (m, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,31 (td, 1H), 3,91-3,73 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,46-2,35 (m, 3H), 2,16 (t, 2H), 2,04-1,87 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 4H), 1,57-1,37 (m, 2H).

Ejemplo 138

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida



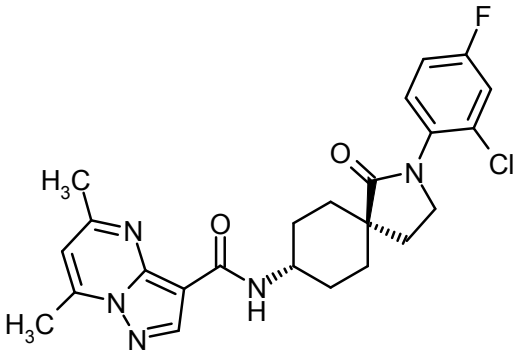
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (216 mg, 415 µmol) a una mezcla de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1, compuesto intermedio I63) (160 mg, 70 % de pureza, 377 µmol), ácido imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (77,0 mg, 472 µmol, CAS No 1308384-58-8) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (330 µl, 1,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,6 ml) y se agitó la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y metanol y se secó para dar el compuesto del título (92,6 mg , 98 % de pureza, 54 % de rendimiento).

LC-MS (Método 2) : R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 442,4 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,79 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,31 (td, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 2,16 (t, 2H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 4H), 1,62-1,45 (m, 2H).

Ejemplo 139

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



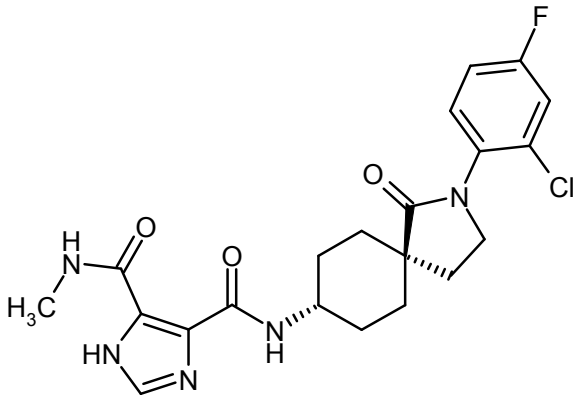
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (216 mg, 415 µmol) a una mezcla de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1, compuesto intermedio I63) (160 mg, 70 % de pureza, 377 µmol), ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (90,2 mg, 472 µmol, CAS no 90349-23-8) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (330 µl, 1,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,6 ml) y se agitó la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y metanol y se secó. Se agregó sulfóxido de dimetilo; se recolectó el precipitado formado por filtración y luego se purificó mediante cromatografía flash (10 g cartucho Snap, diclorometano/metanol 95:5) para dar el compuesto del título (18,0 mg, 98 % de pureza, 10 % de rendimiento).

LC-MS (Método 2) : R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 470,30 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,50 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,31 (td, 1H), 7,13 (d, 1H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,17 (t, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 4H), 1,58-1,39 (m, 2H).

Ejemplo 140

***N*^{4}-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-*N*^{5}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



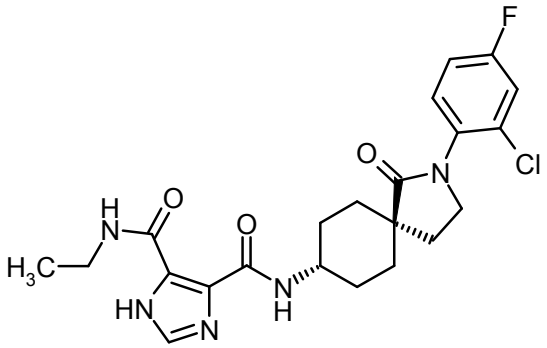
Se agregó 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1, compuesto intermedio I63) (73,0 mg, producto bruto), a una suspensión de N,N'-dimetil-5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarboxamida (37,2 mg, 1,23 mmol) y trietilamina (69 µl, 0,49 mmol) en diclorometano (3,1 ml) y se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. Para la elaboración se filtraron los sólidos, se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (15,0 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos) m/z = 448,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,71-12,45 (m, 0,6H), 11,92-10,24 (m, 0,3H), 9,23-8,15 (m, 0,5H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,32 (td, 1H), 3,82-3,69 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 2,82 (d, 3H), 2,15 (t, 2H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,79-1,60 (m, 4H), 1,59-1,34 (m, 2H).

Ejemplo 141

N^4-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^5-etil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Etapa 1:

Se agitó una mezcla de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1, compuesto intermedio I63) (415 mg, producto bruto), 5,10-dioxo-5H,10H-diimidazo[1,5-a:1',5'-d]pirazin-1,6-dicarboxilato de difenilo (290 mg, 678 µmol,) y trietilamina (0,23 ml) en tetrahidrofurano (21 ml) durante 2,5 h a 60 °C. Tras el enfriamiento, se separaron por filtración los materiales insolubles y se concentró el líquido filtrado para dar 4-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-5-carboxilato de fenilo (isómero 1) (749 mg) el cual se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2:

Se agregó etilamina (1,8 ml, solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 3,7 mmol) a una solución de 4-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-5-carboxilato de fenilo (isómero 1) (375 mg, 734 µmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) y se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se filtró el material insoluble, se concentró el líquido filtrado y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para dar el compuesto del título (66,0 mg).

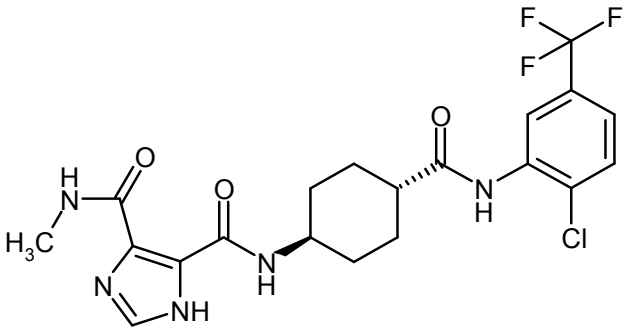
LC-MS (Método 2): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 462,4 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,19 (br, s,, 1H), 11,71-10,49 (m, 1H), 9,63-8,50 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,31 (td, 1H), 3,85-

3,68 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,14 (t, 2H), 2,01-1,77 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 4H), 1,57-1,38 (m, 2H), 1,13 (t, 3H)

Ejemplo 142

***N*^{5}-(trans-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



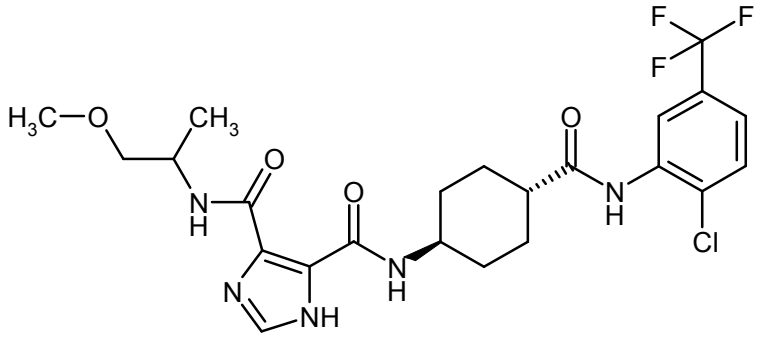
Se agitó una mezcla de 5-[(trans-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}ciclohexil)carbamoil]-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,187 mmol,) y metanamina (0,47 ml, 0,94 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano) en tetrahidrofurano (5,0 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se agitó el producto en bruto con metanol. Se recolectó el precipitado mediante filtración, y se secó para proporcionar el compuesto del título (49,0 mg, 55% de rendimiento).

LC-MS (Método 6) : R_t = 1,11 min; MS (ESIpos) m/z = 472,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,21 (br, s,, 1H), 11,65-10,89 (m, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,73-8,30 (m, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 3,74 (br, s,, 1H), 2,81 (d, 3H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,14-1,88 (m, 4H), 1,64-1,25 (m, 4H).

Ejemplo 143

***N*^{5}-(trans-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}ciclohexil)-*N*^{4}-(1-metoxipropan-2-il)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



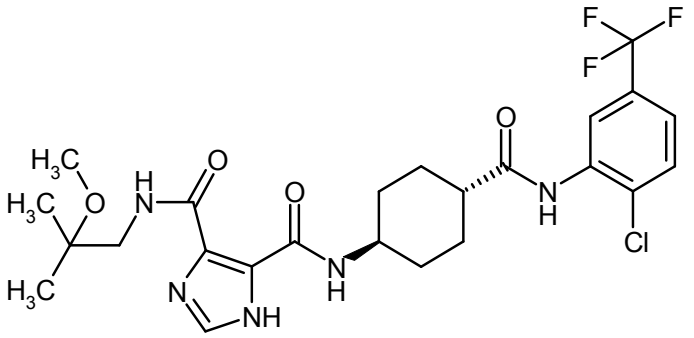
Se agitó una mezcla de 5-[(trans-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}ciclohexil)carbamoil]-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,187 mmol,) y 1-metoxipropan-2-amina (83 mg, 0,935 mmol, CAS No 37143-54-7) en tetrahidrofurano (0,42 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (54,8 mg, 55% de rendimiento).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos) m/z = 530,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,23 (br, s,, 1H), 11,89-10,33 (m, 0,5H), 9,73 (s, 1H), 9,11-8,19 (m, 0,5H), 8,18-8,09 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 4,26-4,11 (m, 1H), 3,84-3,66 (m, 1H), 3,48-3,38 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,11-1,82 (m, 4H), 1,69-1,28 (m, 4H), 1,16 (d, 3H).

Ejemplo 144

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}ciclohexil)-N^4-(2-metoxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



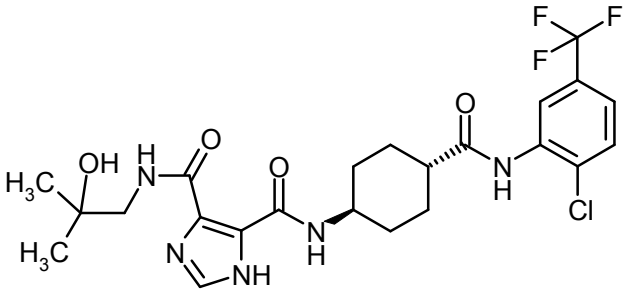
Se agitó una mezcla de 5-[(trans-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}ciclohexil)carbamoil]-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (123 mg, 0,230 mmol,) y 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina (119 mg, 1,15 mmol, CAS No 89282-70-2) en tetrahidrofurano (0,51 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se agitó el producto en bruto con metanol. Se recolectó el precipitado mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (41,0 mg, 32% de rendimiento).

LC-MS (Método 6): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos) m/z = 544,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,01-11,91 (m, 1H), 11,23-10,98 (m, 1H), 9,79-9,67 (m, 1H), 8,48-8,35 (m, 0,5H), 8,19-8,12 (m, 1H), 8,11-8,00 (m, 0,5H), 7,83 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 3,88-3,55 (m, 1H), 3,37 (d, 2H), 3,19-3,12 (m, 3H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,14-1,79 (m, 4H), 1,66-1,45 (m, 3H), 1,43-1,21 (m, 1H), 1,14 (s, 6H).

Ejemplo 145

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}ciclohexil)-N^4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



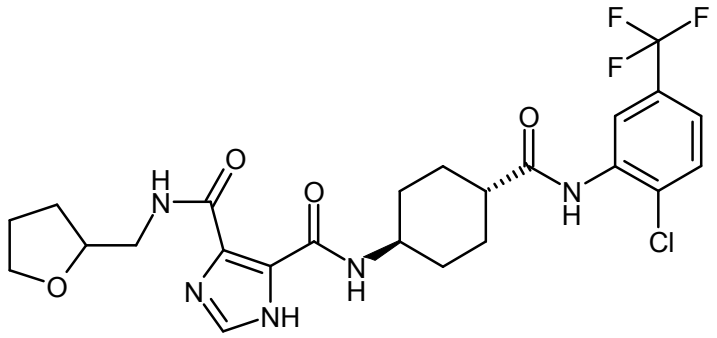
Se agitó una mezcla de 5-[(trans-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}ciclohexil)carbamoil]-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (123 mg, 0,230 mmol,) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (102 mg, 1,15 mmol, CAS No 2854-16-2) en tetrahidrofurano (0,51 ml) a 60°C durante toda la noche. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa (Método 9) para proporcionar el compuesto del título (47,0 mg, 39% de rendimiento).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos) m/z = 530,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,39-13,12 (m, 1H), 11,27-10,95 (m, 1H), 9,82-9,58 (m, 1H), 8,49-8,09 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 4,84-4,46 (m, 1H), 3,91-3,63 (m, 1H), 3,27 (d, 2H), 2,14-1,80 (m, 4H), 1,69-1,44 (m, 3H), 1,41-1,20 (m, 1H), 1,13 (s, 6H).

Ejemplo 146

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}ciclohexil)-N^4-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida



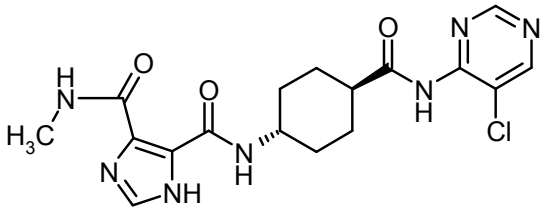
Se agitó una mezcla de 5-[(trans-4-{[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}ciclohexil)carbamoil]-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (100 mg, 0,187 mmol,) y 1-(tetrahidrofuran-2-il)metanamina (88 mg, 0,87 mmol, CAS No 4795-29-3) en tetrahidrofurano (5,0 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se agitó el producto en bruto con metanol. Se recolectó el precipitado mediante filtración, y se secó para proporcionar el compuesto del título (74,0 mg, 78% de rendimiento).

LC-MS (Método 6): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos) m/z = 542,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,34-13,01 (m, 1H), 11,55-10,77 (m, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,75-8,23 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 4,07-3,91 (m, 1H), 3,87-3,69 (m, 2H), 3,64 (d, 1H), 3,37 (d, 2H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,14-1,70 (m, 7H), 1,69-1,17 (m, 5H).

Ejemplo 147

N^5-{trans-4-[(5-cloropirimidin-4-il)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



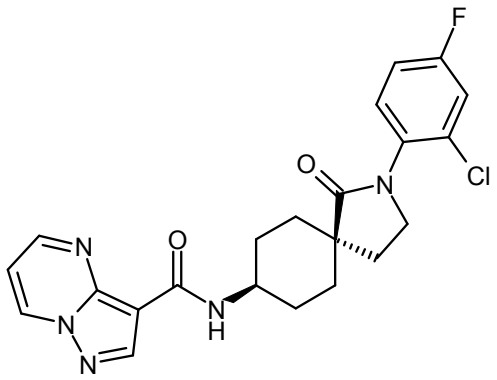
Se agregó metanamina (320 µl, solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 640 µmol) a una solución de 5-({trans-4-[(5-cloropirimidin-4-il)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (60,0 mg, 128 µmol) en diclorometano (3,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) seguido por recristalización a partir de metanol para dar el compuesto del título (9,50 mg, 91 % de pureza, 17 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,73 min; MS (ESIpos): m/z = 406,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,48-12,63 (m, 1H), 11,56-10,25 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,78-8,25 (m, 1H), 7,82-7,77 (m, 1H), 3,83-3,58 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 3H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,19-1,82 (m, 4H), 1,64-1,19 (m, 4H).

Ejemplo 148

***N*-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida a partir de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 2, compuesto intermedio I63) (131 mg, producto bruto). Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (cartucho Snap, gradiente diclorometano/metanol) seguido

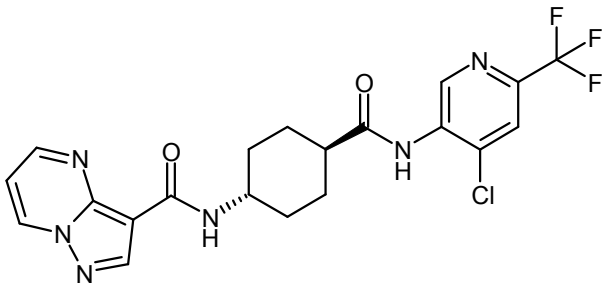
por HPLC preparativa (Método 8) para proporcionar el compuesto del título (38,0 mg, 99% de pureza).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos) m/z = 442,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,32 (dd, 1H), 8,81 (dd, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,06 (br, d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,37-7,23 (m, 2H), 4,15-4,00 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 2,09 (t, 2H), 2,03-1,86 (m, 4H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H).

Ejemplo 149

***N*-(trans-4-{[4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbamoil}ciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (139 mg, 1,04 mmol) a una solución de ácido trans-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (100 mg, 0,347 mmol) en diclorometano (6,6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (140 µl, 1,7 mmol) y 4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-amina (136 mg, 0,694 mmol, CAS No. 1196153-86-2,) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente seguido por 4 h a 40°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (65,6 mg, 40% de rendimiento).

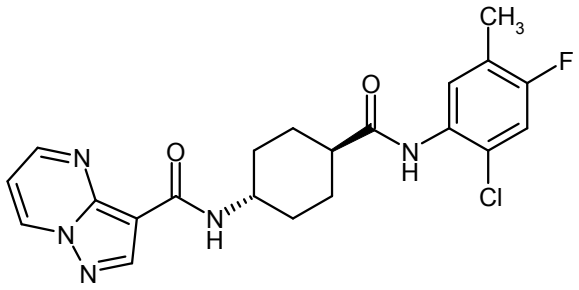
LC-MS (Método 4): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos) m/z = 467,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,04 (br, s,, 1H), 9,32 (dd, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 3,91-

3,77 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,14-1,93 (m, 4H), 1,68-1,53 (m, 2H), 1,47-1,33 (m, 2H).

Ejemplo 150

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



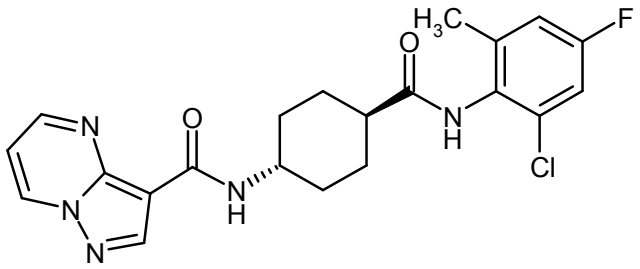
Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (139 mg, 1,04 mmol) a una solución de ácido trans-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (100 mg, 0,347 mmol) en diclorometano (6,6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (140 µl, 1.7 mmol) y 2-cloro-4-fluoro-5-metilanilina (111 mg, 0.694 mmol, CAS No. 124185-35-9) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente seguido por 3 h a 40°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se agitó el residuo con sulfóxido de dimetilo, se recolectó el precipitado por filtración, se lavó y se secó para proporcionar el compuesto del título (119 mg, 78% de rendimiento).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos) m/z = 430,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,46 (br, s, 1H), 9,32 (dd, 1H), 8,82 (dd, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 3,92-3,74 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,21 (d, 3H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,67-1,50 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 2H).

Ejemplo 151

***N*-{trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-6-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida**



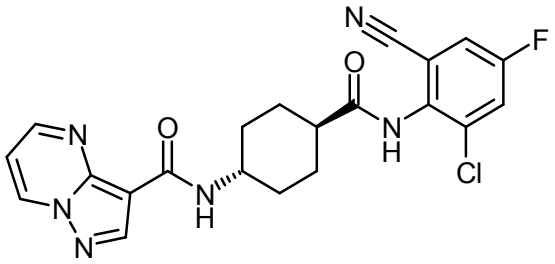
Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (139 mg, 1,04 mmol) a una solución de ácido trans-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (100 mg, 0,347 mmol) en diclorometano (6,6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (140 µl, 1,7 mmol) y 2-cloro-4-fluoro-6-metilanilina (111 mg, 0,694 mmol, CAS No. 332903-47-6) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente seguido por 4 h a 40°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para proporcionar el compuesto del título (65,6 mg, 40% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,97 min; MS (ESIpos) m/z = 430,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,44 (s, 1H), 9,32 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 3,91-3,74 (m, 1H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,13-1,92 (m, 4H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,46-1,33 (m, 2H).

Ejemplo 152

N-{trans-4-[(2-cloro-6-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



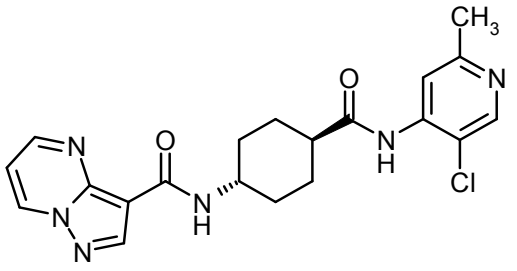
Se preparó de manera análoga a la síntesis de *N*-(trans-4-{[4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbamoil}ciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando 2-amino-3-cloro-5-fluorobenzonitrilo (82,8 mg, 486 µmol, CAS No: 1263277-06-0) como material de partida. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para dar el compuesto del título (2,8 mg).

LC-MS (Método 1) : R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 441,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10,15 (s, 1H), 9,32 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,60-8,55 (m, 1H), 8,06-7,95 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 3,90-3,75 (m, 1H), 2,12-1,94 (m, 4H), 1,69-1,54 (m, 2H), 1,51-1,32 (m, 2H).

Ejemplo 153

N-{trans-4-[(5-cloro-2-metilpiridin-4-il)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó de manera análoga a la síntesis de *N*-(trans-4-{[4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbamoil}ciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando diclorhidrato de 5-cloro-2-metilpiridin-4-amina (67,3 mg, 312 µmol) como material de partida y tiempo de reacción de 3 días. Para la

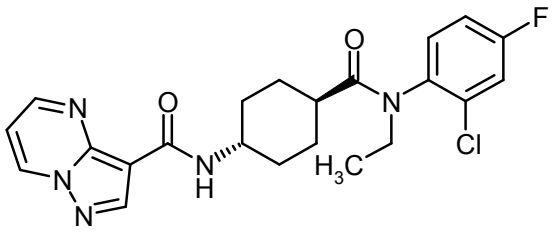
elaboración, se agregó agua y se extrajo la mezcla con diclorometano y se lavó la fase orgánica con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Se secó la fase orgánica mediante filtración a través de un filtro siliconado y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (2,3 mg).

LC-MS (Método 1) : R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 413,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: 1,209 (0,95), 1,333 (0,95), 1,339 (0,95), 1,342 (0,95), 1,363 (1,06), 1,367 (1,11), 1,372 (1,11), 1,395 (0,53), 1,401 (0,48), 1,405 (0,48), 1,494 (0,42), 1,502 (0,48), 1,527 (1,11), 1,529 (1,11), 1,536 (1,01), 1,557 (1,01), 1,564 (1,01), 1,566 (1,06), 1,590 (0,42), 1,880 (0,95), 1,905 (1,11), 1,912 (1,27), 1,943 (1,06), 1,949 (0,95), 2,016 (1,01), 2,020 (1,11), 2,026 (1,17), 2,049 (1,11), 2,052 (1,06), 2,059 (0,95), 2,295 (0,64), 2,299 (1,38), 2,304 (1,96), 2,309 (1,43), 2,314 (0,64), 2,403 (16,00), 2,612 (0,48), 2,637 (1,06), 2,642 (2,28), 2,646 (2,44), 2,651 (1,96), 2,656 (0,85), 2,671 (0,42), 3,346 (0,64), 3,777 (0,48), 3,787 (0,58), 3,797 (0,48), 3,806 (0,58), 3,816 (0,42), 7,236 (1,91), 7,247 (1,80), 7,254 (1,85), 7,264 (1,85), 7,766 (1,54), 7,786 (1,54), 7,886 (4,98), 8,415 (5,83), 8,555 (6,94), 8,795 (2,07), 8,800 (2,38), 8,806 (2,23), 8,810 (1,96), 9,284 (2,23), 9,288 (2,17), 9,302 (2,23), 9,306 (1,85), 9,553 (2,17).

Ejemplo 154

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)(etil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó de manera análoga a la síntesis de *N*-(trans-4-{[4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbamoil}ciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando 2-cloro-N-etil-4-fluoroanilina (96,4 mg, 555 µmol) como

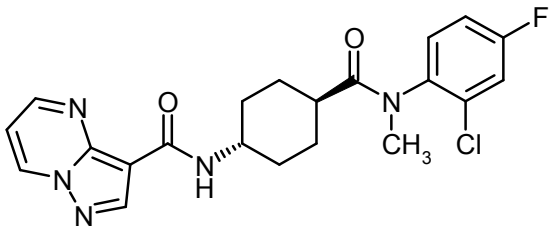
material de partida. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (62,9 mg).

LC-MS (Método 1) : R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 444,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,35-9,25 (m, 1H), 8,84-9,68 (m, 1H), 8,60-8,50 (m, 1H), 7,84-7,50 (m, 3H), 7,37 (td, 1H), 7,30-7,17 (m, 1H), 3,88-3,65 (m, 2H), 2,11-1,78 (m, 3H), 1,75-1,35 (m, 4H), 1,17-0,92 (m, 5H).

Ejemplo 155

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



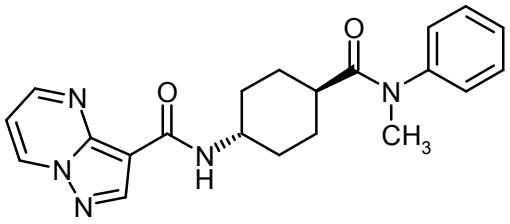
Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (96 µl, 730 µmol) a una solución de ácido trans-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (70,0 mg, 243 µmol) en diclorometano (4,6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (98 µl, 1,2 mmol) y 2-cloro-4-fluoro-N-metilanilina (77,5 mg, 486 µmol) y se agitó la mezcla durante 3 días a temperatura ambiente. Se agregó agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y agua y se secaron las fases orgánicas y se concentraron. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para proporcionar el compuesto del título (68,0 mg, 92 % de pureza, 60 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1) : R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 430,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,35-9,23 (m, 1H), 8,83-8,69 (m, 1H), 8,62-8,48 (m, 1H), 7,84-7,52 (m, 3H), 7,37 (td, 1H), 7,30-7,19 (m, 1H), 3,80-3,67 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,11-1,81 (m, 3H), 1,77-1,35 (m, 4H), 1,18-0,94 (m, 2H).

Ejemplo 156

N-{trans-4-[metil(fenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



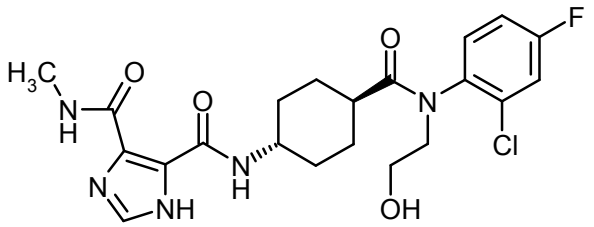
Se preparó de manera análoga a la síntesis de *N*-(trans-4-{[4-cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]carbamoil}ciclohexil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida N-metilanilina (66,9 mg, 624 µmol) como material de partida. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (99,0 mg).

LC-MS (Método 1) : R_t = 0,97 min; MS (ESIpos): m/z = 378,4 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,28 (dd, 1H), 8,73 (dd, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,43-7,31 (m, 3H), 7,23 (dd, 1H), 3,86-3,63 (m, 1H), 3,14 (br, s,, 3H), 2,22-2,04 (m, 1H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,60-1,43 (m, 2H), 1,12-0,87 (m, 2H).

Ejemplo 157

***N*^{5}-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)(2-hidroxietil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



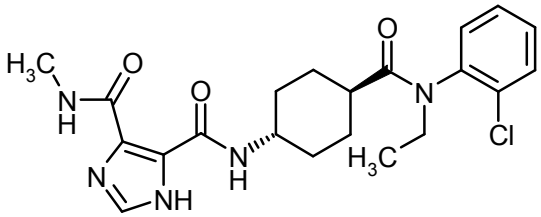
A una suspensión de 207 mg (0,39 mmol) de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)(2-hidroxietil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo en 5 ml de tetrahidrofurano se le agregaron 319 µl (2 M en tetrahidrofurano, 0,78 mmol) de metanamina. Se agitó la suspensión durante 3 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico, y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto por HPLC para dar 58 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 6): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos) m/z = 466,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,20 (br, s,, 1H), 11,24 (br, s,, 1H), 8,61 (br, s,, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,05 (td, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,70 (br, s,, 1H), 3,40 (q, 2H), 2,81 (d, 3H), 1,94 (d, 4H), 1,58-1,14 (m, 4H).

Ejemplo 158

***N*^{5}-{trans-4-[(2-clorofenil)(etil)carbamoil]ciclohexil}-*N*^{4}-metil-1*H*-imidazol-4,5-dicarboxamida**



A una suspensión de 1,38 g (2,79 mmol) de 5-({trans-4-[(2-clorofenil)(etil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo

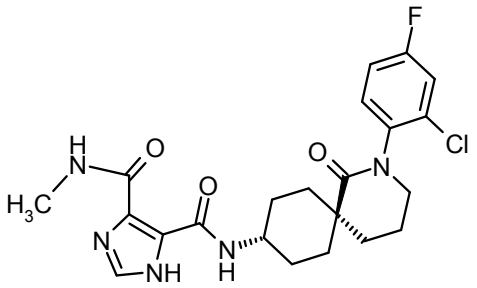
en tetrahidrofurano se le agregaron 7 ml (2 M en tetrahidrofurano, 13,9 mmol) de metanamina. Se agitó la suspensión durante 3 días a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente diclorometano/acetato de etilo) para dar 40 mg (90% de pureza) del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos) m/z = 432,5 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,26-12,99 (m, 1H), 11,17-10,87 (m, 1H), 8,60-8,50 (m, 0,7H), 8,26-8,14 (m, 0,3H), 7,76 (d,0,6), 7,75-7,73 (m, 0,4H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,55-7,27 (m, 3H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,73-3,53 (m, 1H), 3,36-3,28 (m, 1H), 2,81 (d, 1,2H), 2,72 (d, 1,8H), 1,94-1,33 (m, 7H), 1,25-1,05 (m, 1H), 1,02-0,96 (m, 3H), 0,96-0,76 (m, 1H).

Ejemplo 159

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida)



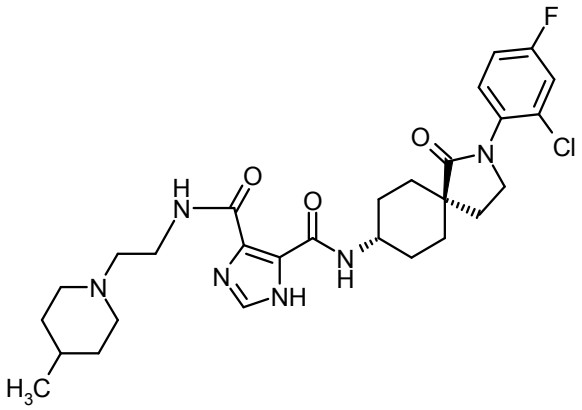
A la mezcla de reacción en bruto de 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (0,59 mmol) se le agregó 1,5 ml (2 M en tetrahidrofurano, 3,00 mmol) de metanamina. Se agitó la suspensión durante 1 hora a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía en columna flash (gradiente- diclorometano/etanol) y cromatografía HPLC para dar 15 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 2) : R_t = 1,08 min; MS (ESIpos) m/z = 462,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 12,89 (br, s,, 1H), 11,21-10,70 (m, 1H), 8,40-8,08 (m, 1H), 7,76-7,63 (m, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,23 (td, 1H), 3,87-3,70 (m, 1H), 3,49 (d, 2H), 2,86 (d, 3H), 2,07-1,85 (m, 7H), 1,84-1,37 (m, 5H).

Ejemplo 160

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



A 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (100 mg, 196 µmol) en 2 ml de tetrahidrofurano se le agregaron (4-metilpiperidin-1-il)etanamina (55,7 mg, 391 µmol) y trietilamina (82 µl, 590 µmol) y se agitó la mezcla durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto, el cual se purificó por cromatografía HPLC. Se eliminó el acetonitrilo bajo presión reducida y se agregó éter dietílico a la solución acuosa. Se separó por filtración el precipitado resultante para dar después del secado bajo vacío 8 mg del compuesto del título como un material sólido.

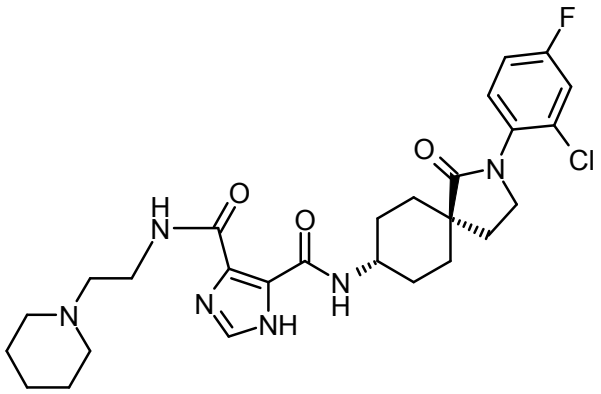
LC-MS (Método 6) : R_t = 0,79 min; MS (ESIpos) m/z = 559,3 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,19 (br, s,, 1H), 11,32-10,89 (m, 1H), 8,49-8,20 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,53-7,38 (m, 1H), 7,38-7,23

(m, 1H), 3,76 (br, s,, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,40 (d, 2H), 2,86 (d, 2H), 2,15 (br, s,, 2H), 2,01-1,91 (m, 3H), 1,82 (br, s,, 1H), 1,76-1,51 (m, 7H), 1,48-1,03 (m, 5H), 0,89 (d, 3H).

Ejemplo 161

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-[2-(piperidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



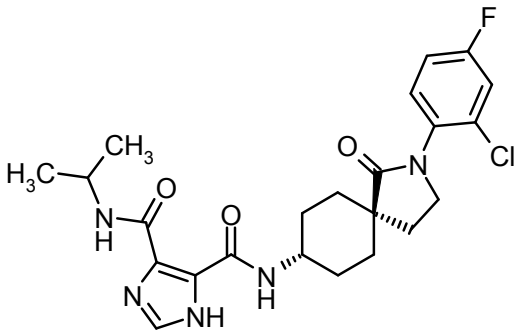
A 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (100 mg, 196 µmol) en 2 ml de tetrahidrofurano se le agregó 2-(piperidin-1-il)etanamina (50 mg, 391 µmol) y trietilamina (82 µl, 590 µmol) y se agitó la mezcla durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía HPLC. Se eliminó el acetonitrilo bajo presión reducida y se agregó éter dietílico a la solución acuosa. Se separó por filtración el precipitado resultante para dar después del secado bajo vacío 18 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 1) : R_t = 0,85 min; MS (ESIpos) m/z = 545,4 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,23 (br, s,, 1H), 11,30-10,96 (m, 1H), 8,60-8,31 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,32 (td, 1H), 3,75 (br, s,, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,47-3,36 (m, 2H), 2,47-2,35 (m, 5H), 2,14 (t, 2H), 2,07-1,59 (m, 7H), 1,55-1,29 (m, 7H).

Ejemplo 162

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-isopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



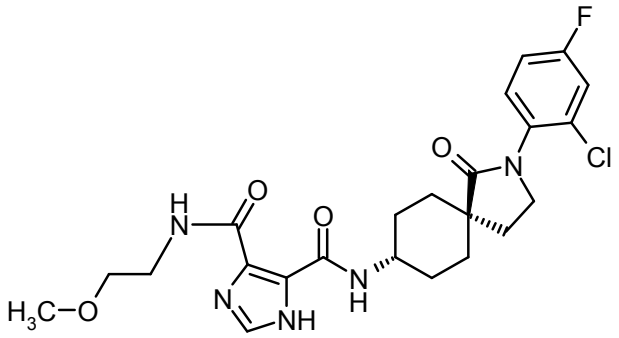
A 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (100 mg, 196 µmol) en 2 ml de tetrahidrofurano se le agregó propan-2-amina (23,1 mg, 391 µmol) y trietilamina (82 µl, 590 µmol) y se agitó la mezcla durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía HPLC. Se concentraron las fracciones de producto bajo presión reducida y se separó por filtración el precipitado resultante para dar después del secado bajo vacío 30 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos) m/z = 476,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,22 (br, s,, 1H), 11,45-10,63 (m, 1H), 8,51-8,14 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,32 (td, 1H), 4,22-3,97 (m, 1H), 3,90-3,69 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 2,14 (br, s,, 2H), 1,98 (br, s,, 1H), 1,84-1,58 (m, 6H), 1,51-1,34 (m, 1H), 1,19 (d, 6H).

Ejemplo 163

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



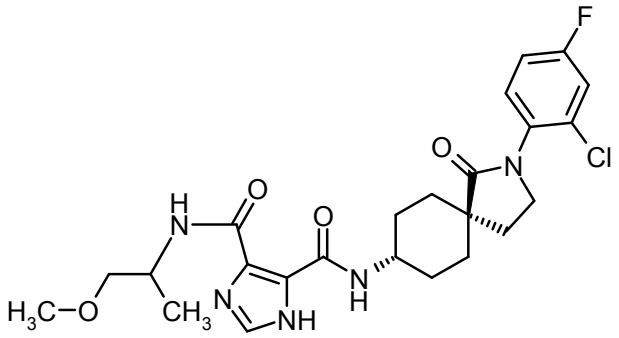
A 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (100 mg, 196 µmol) en 2 ml de tetrahidrofurano se le agregó 2-metoxietanamina (29,4 mg, 391 µmol) y trietilamina (82 µl, 590 µmol) y se agitó la mezcla durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía HPLC. Se concentraron las fracciones de producto bajo presión reducida y se agregó éter dietílico a la solución acuosa. Se separó por filtración el precipitado resultante para dar después del secado bajo vacío 45 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos) m/z = 492,1 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,25 (br, s,, 1H), 11,31-10,94 (m, 1H), 8,61-8,33 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,32 (td, 1H), 3,90-3,69 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,52-3,42 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 2,20-2,07 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,87-1,57 (m, 6H), 1,42 (d, 1H).

Ejemplo 164

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(1-metoxipropan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



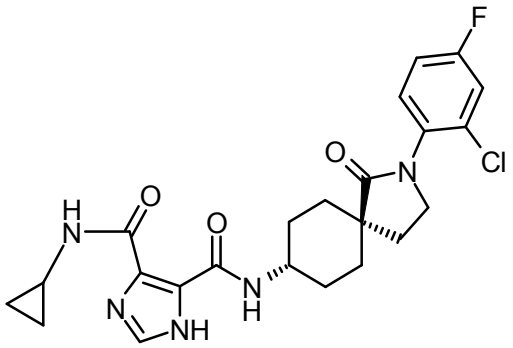
A 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (100 mg, 196 µmol) en 2 ml de tetrahidrofurano se le agregó (rac)-1-metoxipropan-2-amina (34,9 mg, 391 µmol) y trietilamina (82 µl, 590 µmol) y se agitó la mezcla durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía HPLC. Se concentraron las fracciones de producto bajo presión reducida y se separó por filtración el precipitado resultante para dar después del secado bajo vacío 30 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 6): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos) m/z = 506,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,21 (br, s,, 1H), 11,12 (br, s,, 1H), 8,49-8,10 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,31 (td, 1H), 4,28-4,06 (m, 1H), 3,94-3,71 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 3,49-3,33 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,15 (t, 2H), 2,00 (br, s,, 1H), 1,80 (br, s,, 6H), 1,43 (br, s,, 1H), 1,17 (d, 3H).

Ejemplo 165

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-ciclopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



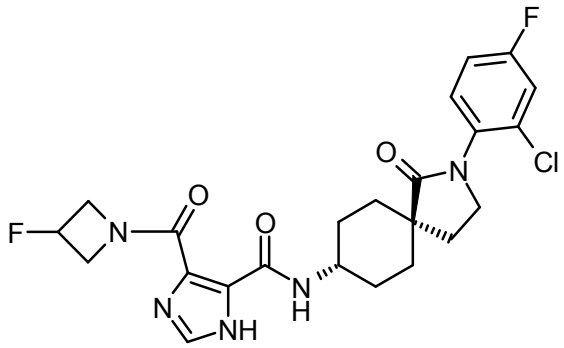
A 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (100 mg, 196 µmol) en 2 ml de tetrahidrofurano se le agregó ciclopropanamina (22,3 mg, 391 µmol) y trietilamina (82 µl, 590 µmol) y se agitó la mezcla durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía HPLC. Se concentraron las fracciones de producto bajo presión reducida y se separó por filtración el precipitado resultante para dar después del secado bajo vacío 40 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 6): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos) m/z = 474,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,22 (br, s,, 1H), 11,51-11,04 (m, 1H), 8,78-8,28 (m, 1H), 7,81 (br, s,, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,31 (td, 1H), 3,78 (br, s,, 1H), 3,63 (t, 2H), 2,87 (br, s,, 1H), 2,15 (br, s,, 2H), 2,00 (br, s,, 1H), 1,89-1,57 (m, 6H), 1,43 (br, s,, 1H), 0,91-0,30 (m, 4H).

Ejemplo 166

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



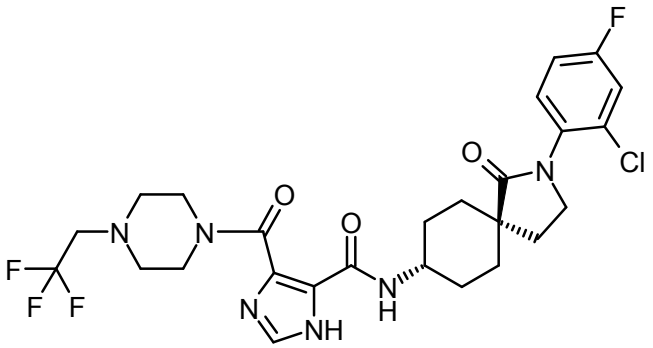
A 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (100 mg, 196 µmol) en 2 ml de tetrahidrofurano se le agregó clorhidrato de 3-fluoroazetidina (43,7 mg, 391 µmol) y trietilamina (82 µl, 590 µmol) y se agitó la mezcla durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía HPLC. Se concentraron las fracciones de producto bajo presión reducida y se separó por filtración el precipitado resultante para dar después del secado bajo vacío 36 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 6): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos) m/z = 492,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,28 (br, s,, 1H), 11,07 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,31 (td, 1H), 5,67-5,22 (m, 1H), 5,06-4,84 (m, 1H), 4,74-4,54 (m, 1H), 4,51-4,28 (m, 1H), 4,21-4,01 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 2,14 (t, 2H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,77-1,59 (m, 4H), 1,48-1,32 (m, 2H).

Ejemplo 167

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-{[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]carbonil}-1H-imidazol-5-carboxamida



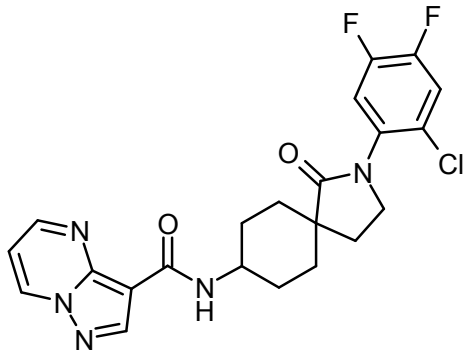
A 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (100 mg, 196 µmol) en 2 ml de tetrahidrofurano se le agregó 1-(trifluorometil)piperazina (65,8 mg, 391 µmol) y trietilamina (82 µl, 590 µmol) y se agitó la mezcla durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía HPLC. Se concentraron las fracciones de producto bajo presión reducida y se separó por filtración el precipitado resultante para dar después del secado bajo vacío 25 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 1): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos) m/z = 585,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,26-12,92 (m, 1H), 9,94 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,31 (td, 1H), 4,00 (br, s,, 1H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,62 (t, 3H), 3,25 (q, 2H), 2,78-2,59 (m, 4H), 2,13 (t, 2H), 1,98 (d, 1H), 1,89-1,20 (m, 7H).

Ejemplo 168

N-[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (isómero 1)



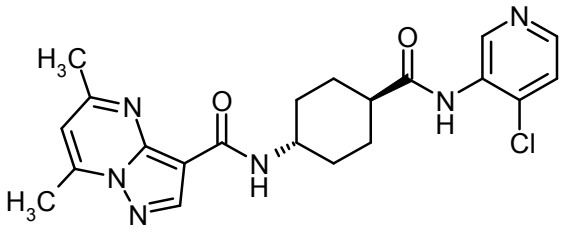
Se agregó hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (296 mg, 570 µmol) a una mezcla de 8-amino-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (326 mg), ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (106 mg, 647 µmol, CAS No. 25940-35-6), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (450 µl, 2,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,8 ml) y se agitó la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (acetato de etilo/etanol gradiente 0% -> 10% etanol). Se agregó DMSO al producto obtenido y se recolectó el precipitado así formado por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar el compuesto del título (38,5 mg).

LC-MS (Método 1) R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 460,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,32 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,93-7,78 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 3,92-3,77 (m, 1H), 3,64 (t, 2H), 2,16 (t, 2H), 2,05-1,91 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 4H), 1,58-1,39 (m, 2H).

Ejemplo 169

N-{trans-4-[(4-cloropiridin-3-il)carbamoil]ciclohexil}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



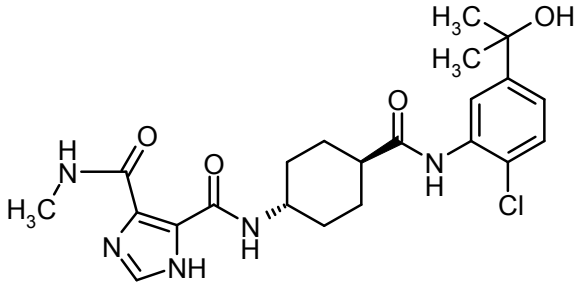
Se preparó de manera análoga a la síntesis de *N*-{trans-4-[(3-cloropiridin-4-il)carbamoil]ciclohexil}-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (58,6 mg, 306 µmol) y sal del ácido clorhídrico de trans-4-amino-N-(4-cloropiridin-3-il)ciclohexanocarboxamida (80,0 mg, 276 µmol) como materiales de partida para dar el compuesto del título (95,0 mg, 71 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 427,3 $[M+H]^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) delta [ppm]: 1,358 (0,81), 1,364 (0,81), 1,368 (0,81), 1,388 (0,81), 1,394 (0,92), 1,397 (0,92), 1,420 (0,46), 1,580 (0,92), 1,586 (0,92), 1,589 (0,92), 1,610 (0,81), 1,617 (0,92), 1,619 (0,92), 1,957 (0,92), 1,964 (1,04), 1,966 (1,04), 1,993 (0,92), 1,997 (0,92), 2,002 (0,81), 2,069 (0,92), 2,078 (1,04), 2,101 (1,04), 2,104 (0,92), 2,111 (0,92), 2,327 (0,46), 2,523 (3,11), 2,533 (1,61), 2,543 (0,92), 2,562 (0,46), 2,623 (16,00), 2,635 (0,46), 2,669 (0,58), 2,726 (1,38), 2,733 (9,21), 2,735 (9,78), 2,886 (0,92), 3,332 (0,46), 3,340 (0,69), 3,346 (0,81), 3,351 (0,69), 3,356 (1,38), 3,443 (1,27), 3,449 (1,04), 3,454 (0,69), 3,461 (0,58), 3,466 (0,58), 3,789 (0,46), 3,798 (0,46), 3,808 (0,46), 7,119 (3,11), 7,121 (3,22), 7,606 (2,99), 7,620 (3,22), 7,991 (1,38), 8,011 (1,38), 8,338 (3,57), 8,351 (3,57), 8,494 (7,37), 8,731 (5,64), 9,752 (1,96).

Ejemplo 170

N^5-(trans-4-{[2-cloro-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil]carbamoil}ciclohexil)-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



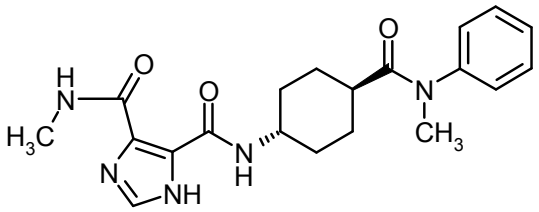
Se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (782 mg, 5,86 mmol) a una solución de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (70,6 mg, 197 µmol) en diclorometano (3,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (80 µl, 990 µmol) y 2-(3-amino-4-clorofenil)propan-2-ol (55,0 mg, 296 µmol) como solución en DMF (0,5 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó metanamina (0,49 ml, 0,99 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano) a la reacción y se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (45,0 mg, 47% de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,92 min; MS (ESIpos): m/z = 462,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,50-12,63 (m, 1H), 11,81-10,16 (m, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,13-8,01 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,86-3,60 (m, 1H), 2,81 (d, 3H), 2,12-1,82 (m, 4H), 1,67-1,22 (m, 10H).

Ejemplo 171

N^4-metil-N^5-{trans-4-[metil(fenil)carbamoil]ciclohexil}-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



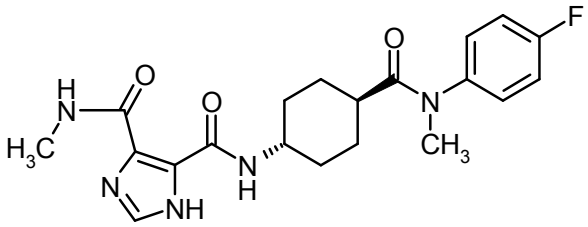
Se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (112 mg, 0,839 mmol) a una solución de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (100 mg, 280 µmol) en diclorometano (5,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (110 µl, 1,4 mmol) y N-metilanilina (60,0 mg, 560 µmol) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente seguido por 4 h a 40°C. Luego, se agregó metanamina (700 µl, 1,4 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano) y se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (49,1 mg, 99 % de pureza, 45 % de rendimiento)

LC-MS (Método 1): R_t = 0,94 min; MS (ESIpos): m/z = 384,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,15 (br, s,, 1H), 11,71-10,24 (m, 1H), 9,19-8,02 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56-7,24 (m, 5H), 3,73-3,54 (m, 1H), 3,14 (br, s,, 3H), 2,77 (d, 3H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,93-1,58 (m, 4H), 1,56-1,37 (m, 2H), 0,97 (d, 2H).

Ejemplo 172

N^5-{trans-4-[(4-fluorofenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



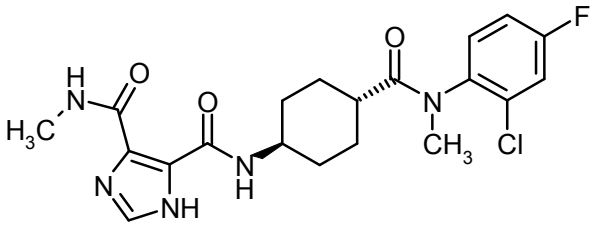
Se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (112 mg, 0,839 mmol) a una solución de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (100 mg, 280 µmol) en diclorometano (5,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (110 µl, 1,4 mmol) y 4-fluoro-N-metilanilina (70,0 mg, 560 µmol) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente seguido por 4 h a 40°C. Luego se agregó metanamina (700 µl, 1,4 mmol, solución 2 M en tetrahidrofurano) y se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (23,0 mg, 20 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1) : R_t = 0,96 min; MS (ESIneg): m/z = 400,3 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,15 (br, s,, 1H), 11,48-10,27 (m, 1H), 9,11-8,17 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,46-7,25 (m, 4H), 3,76-3,55 (m, 1H), 3,11 (br, s, 3H), 2,77 (d, 3H), 2,16-2,03 (m, 1H), 1,93-1,60 (m, 4H), 1,58-1,36 (m, 2H), 1,09-0,89 (m, 2H).

Ejemplo 173

N^5-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Etapa 1: Se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (134 mg, 1,25 mmol) a una solución de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (224 mg, 627 µmol) en diclorometano (15ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se agregaron piridina (150 µl, 1,9 mmol) y 2-cloro-4-fluoro-N-metilanilina (100 mg, 627 µmol) y

se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (Biotage, 25 g Cartucho Snap Cartdridge, gradiente acetato de etilo / metanol, 0% -> 10% acetato de etilo) para dar 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (135 mg, 43 % de rendimiento) el cual se utilizó en la etapa siguiente.

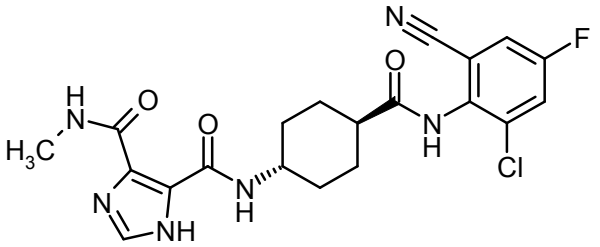
Etapa 2: Se agregó metanamina (810 µl, solución 2 M en tetrahidrofurano, 1,6 mmol) a una solución de 5-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (135 mg, 271 µmol) en tetrahidrofurano (4,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Para la elaboración, se agregó agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para dar el compuesto del título (37,5 mg, 90 % de pureza, 29 % de rendimiento).

LC-MS (Método 3): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 436,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,40-12,71 (m, 1H), 11,57-10,33 (m, 1H), 8,77-8,05 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73-7,62 (m, 2H), 7,37 (td, 1H), 3,71-3,55 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,76 (d, 3H), 1,95-1,32 (m, 7H), 1,21-0,85 (m, 2H).

Ejemplo 174

N^5-{trans-4-[(2-cloro-6-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



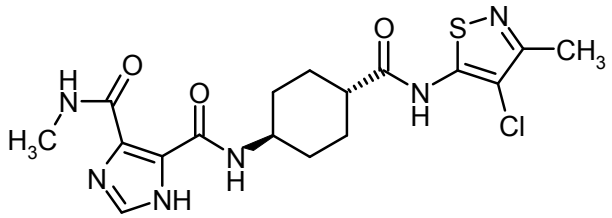
Se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (101 mg, 760 µmol) a una solución de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (90,0 mg, 252 µmol) en diclorometano (4,8 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (100 µl, 1,3 mmol) y 2-amino-3-cloro-5-fluorobenzonitrilo (85,9 mg, 504 µmol, CAS No. 1263277-06-0) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se agregó metanamina (630 µl, solución 2 M en tetrahidrofurano, 1,26 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (3,30 mg, 97 % de pureza, 3 % de rendimiento)

LC-MS (Método 1): R_t = 0,89 min; MS (ESIpos): m/z = 447,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,17 (br, s,, 1H), 11,41-10,84 (m, 1H), 10,16 (br, s,, 1H), 8,86-8,16 (m, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,97 (dd, 1H), 7,80 (s, 1H), 3,87-3,58 (m, 1H), 2,88-2,71 (m, 3H), 2,47-2,39 (m, 1H), 2,14-1,74 (m, 4H), 1,68-1,25 (m, 4H).

Ejemplo 175

N^5-{trans-4-[(4-cloro-3-metil-1,2-tiazol-5-il)carbamoil]ciclohexil}-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



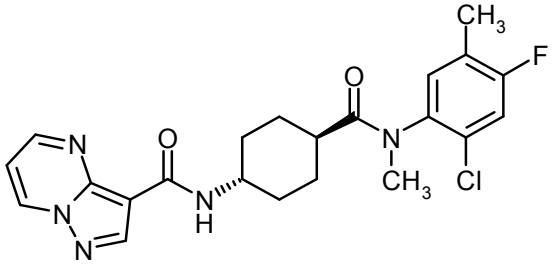
Se agregó 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (135 mg, 1,01 mmol) a una solución de ácido trans-4-({[4-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (213 mg, 93 % de pureza, 673 µmol) en diclorometano (15 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (0,160 µl, 2,0 mmol) y 4-cloro-3-metil-1,2-tiazol-5-amina (100 mg, 673 µmol) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua, se extrajo la mezcla con diclorometano y se lavó la fase orgánica con salmuera. Se secó la fase orgánica mediante filtración a través de un filtro siliconado y se concentró el líquido filtrado. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (4,00 mg, 99 % de pureza, 1 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIPos): m/z = 425,2 [M+H]

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,33-13,03 (m, 1H), 11,65-10,94 (m, 2H), 8,68-8,37 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 3,89-3,60 (m, 1H), 2,94-2,71 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,13-1,80 (m, 4H), 1,66-1,14 (m, 4H).

Ejemplo 176

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)(metil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (97,3 mg, 0,728 mmol) a una solución de ácido trans-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (70,0 mg, 0,243 mmol) en diclorometano (4,6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron

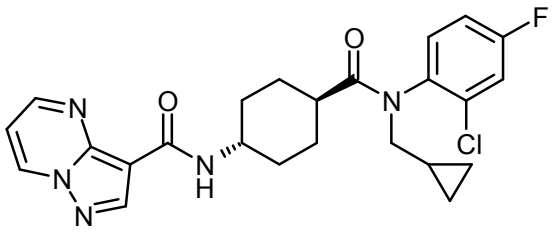
piridina (98 µl, 1,2 mmol) y 2-cloro-4-fluoro-N,5-dimetilanilina (84,3 mg, 486 µmol) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente y luego durante 3h a 40°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (67,4 mg, 95 % de pureza, 59 % de rendimiento)

LC-MS (Método 2): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 444,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes): δ [ppm] = 9,32 (dd, 0,1H), 9,28 (dd, 0,9H), 8,82 (dd, 0,1H) 8,73 (dd, 0,9H), 8,58 (s, 0,1H), 8,52 (m, 0,9H), 7,81 (d, 0,1H), 7,68 (d, 0,9H), 7,62 (d, 0,9H), 7,56 (d, 0,9H),7,45 (d, 0,1H), 7,30-7,26 (m, 0,2H), 7,23 (dd, 0,9H), 3,90-3,65 (m, 1H), 3,28 (s, 0,3H), 3,04 (s, 2,7H), 2,25 (d, 2,7H), 2,22 (d, 0,3H), 2,11-1,83 (m, 3H), 1,79-0,76 (m, 6H).

Ejemplo 177

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)(ciclopropilmetil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



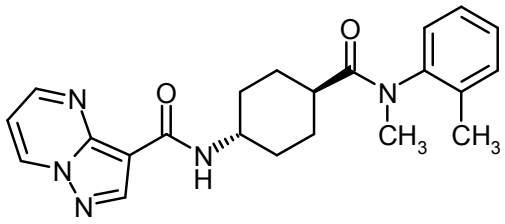
Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (97,3 mg, 0,728 mmol) a una solución de ácido trans-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (70,0 mg, 0,243 mmol) en diclorometano (4,6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (98 µl, 1,2 mmol) y 2-cloro-N-(ciclopropilmetil)-4-fluoroanilina (97,0 mg, 486 µmol) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente y luego durante 3h a 40°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (51,8 mg, 96 % de pureza, 44 % de rendimiento)

LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 470,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes): δ [ppm] = 9,35 (dd, 0,06H), 9,29 (dd, 0,95H), 8,85-8,81 (m, 0,06H), 8,74 (dd, 0,95H), 8,60-8,58 (m, 0,06H), 8,55 (s, 0,95H), 7,83 (d, 0,06H), 7,75-7,67 (m, 1,88H), 7,63 (dd, 1H), 7,58-7,52 (m, 0,08H), 7,44-7,33 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 1,1H), 3,84-3,65 (m, 2H), 3,18 (dd, 1H), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,79-1,34 (m, 4H), 1,21-0,76 (m, 3H), 0,48-0,23 (m, 2H), 0,08-0,11 (m, 2H).

Ejemplo 178

N-{trans-4-[metil(2-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (97,3 mg, 0,728 mmol) a una solución de ácido trans-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (70,0 mg, 0,243 mmol) en diclorometano (4,6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (98 µl, 1,2 mmol) y N,2-dimetilanilina (58,8 mg, 486 µmol, CAS No. 611-21-2) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente y luego durante 3h a 40°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (37,6 mg, 97 % de pureza, 38 % de rendimiento).

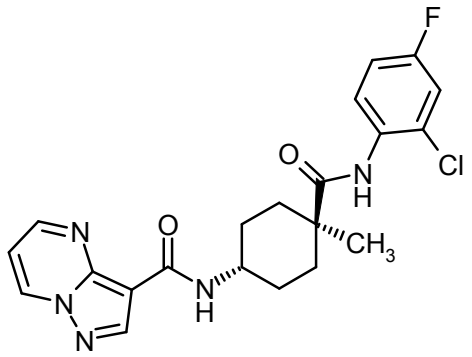
LC-MS (Método 2): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 392,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6, rotámeros presentes): δ [ppm] = 9,32 (dd, 0,07H), 9,27 (dd, 0,93H), 8,84-8,81 (m, 0,05H), 8,72 (dd, 0,95H), 8,58 (s, 0,05H), 8,52 (s, 0,95H), 7,81 (d, 0,05H), 7,66 (d, 0,95H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,36-7,07 (m, 4H),

3,88-3,65 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,97-1,82 (m, 3H), 1,76-1,36 (m, 4H), 1,11-0,82 (m, 2H).

Ejemplo 179

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-4-metilciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



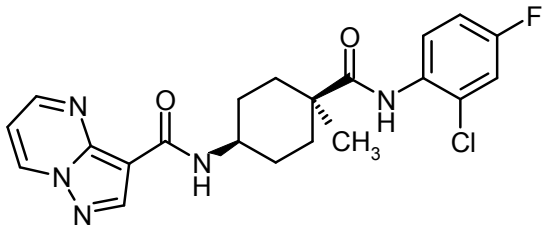
Se agregó (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (181 mg, 348 µmol) a una mezcla de 4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metilciclohexanocarboxamida (mezcla de isómeros cis-/trans, compuesto intermedio I105) (100 mg, 90 % de pureza, 316 µmol), ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (64,4 mg, 395 µmol, CAS No. 25940-35-6), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (280 µl, 1,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,5 ml) y se agitó la mezcla durante 12 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (30,0 mg, 99 % de pureza, 17 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 403,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,33 (dd, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,85 (dd, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,31-7,18 (m, 2H), 4,02-3,92 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 4H), 1,30 (s, 3H).

Ejemplo 180

N-{cis-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-4-metilciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



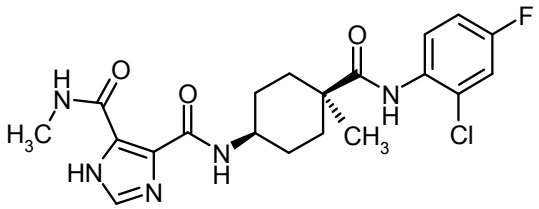
Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (241 mg, 0.1.81 mmol) a una solución de ácido 1-metil-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (isómero 1, compuesto intermedio I99) (182 mg, 602 µmol) en diclorometano (11 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregaron piridina (240 µl, 3,0 mmol) y 2-cloro-4-fluoroanilina (140 µl, 1,2 mmol) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con una mezcla de diclorometano/2-propanol (4:1). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se filtraron a través de un filtro siliconado y se concentraron. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (80,0 mg, 90 % de pureza, 28 % de rendimiento)

LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 430,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,33-9,25 (m, 2H), 8,80-8,74 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,75 (br, d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 3,93-3,77 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,56-1,27 (m, 4H), 1,24 (s, 3H).

Ejemplo 181

N^4-{cis-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-4-metilciclohexil}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



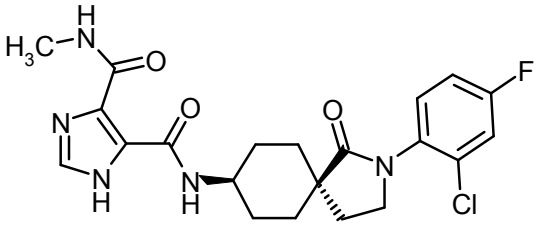
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-{cis-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-4-metilciclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (Ejemplo 180) usando ácido 1-metil-4-({[5-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (isómero 1, compuesto intermedio I97) (350 mg, 1,14 mmol) como material de partida para dar el compuesto del título (129 mg, 26 % de rendimiento).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 436,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,17 (br, s,, 1H), 11,36-10,86 (m, 1H), 9,27 (br, s,, 1H), 8,76-8,09 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,49-7,33 (m, 1H), 7,24 (td, 1H), 3,85-3,65 (m, 1H), 2,89-2,71 (m, 3H), 2,36-2,19 (m, 2H), 1,90-1,25 (m, 6H), 1,21 (s, 3H).

Ejemplo 182

N^5-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



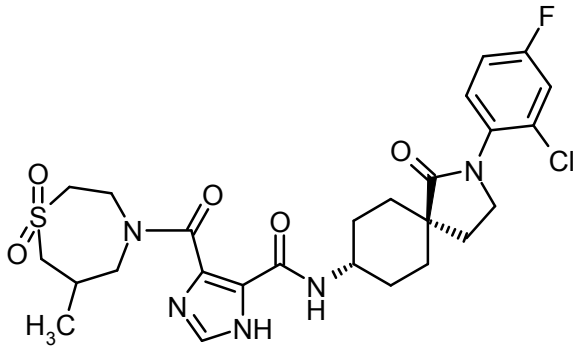
A una solución de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (compuesto intermedio I88) (350 mg, 1,18 mmol) y trietilamina (490 µl, 3,5 mmol) en diclorometano (13 ml) se le agregó *N*,*N*'-dimetil-5,10-dioxo-5*H*,10*H*-

diimidazo[1,5-*a*:1',5'-*d*]pirazin-1,6-dicarboxamida (182 mg, 590 µmol) y se agitó la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en columna flash seguido por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (35 mg, 93 % de pureza). LC-MS (Método 6): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 448,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,18 (br, s,, 1H), 11,35 (br, s,, 1H), 8,59 (br, s,, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,31 (td, 1H), 3,93 (br, s,, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,84-2,75 (m, 3H), 2,14-2,04 (m, 2H), 2,03-1,86 (m, 4H), 1,75 (td, 2H), 1,51 (dt, 2H).

Ejemplo 183

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(6-metil-1,1-dioxido-1,4-thiazepan-4-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



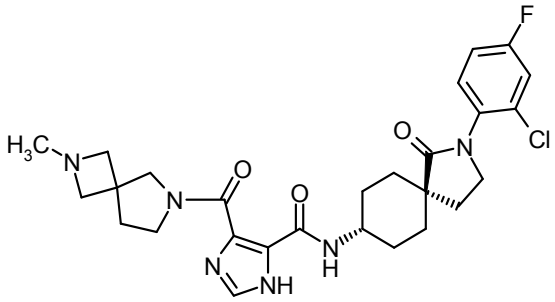
A 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (100 mg, 196 µmol) en 2 ml de tetrahidrofurano se le agregó clorhidrato de 1,1-dióxido de 6-metil-1,4-tiazepano (78,2 mg, 391 µmol) y trietilamina (82 µl, 590 µmol) y se agitó la mezcla durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía HPLC. Se concentraron las fracciones de producto bajo presión reducida y se agregó éter dietílico a la solución acuosa. Se separó por filtración el precipitado resultante y se purificó por cromatografía en columna flash para dar después del secado bajo vacío 23 mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 1) : R_t = 0,99 min; MS (ESIpos) m/z = 580,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,24 (br, s,, 1H), 9,77 (br, s,, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,31 (td, 1H), 4,54-4,10 (m, 1H), 3,72 (br, s,, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,32-3,04 (m, 2H), 3,11 (d, 1H), 2,13 (t, 2H), 2,03-1,84 (m, 2H), 1,67 (br, s,, 4H), 1,52-1,21 (m, 3H), 1,08 (d, 2H), 0,99-0,75 (m, 2H).

Ejemplo 184

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(2-metil-2,6-diazaspiro[3.4]oct-6-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



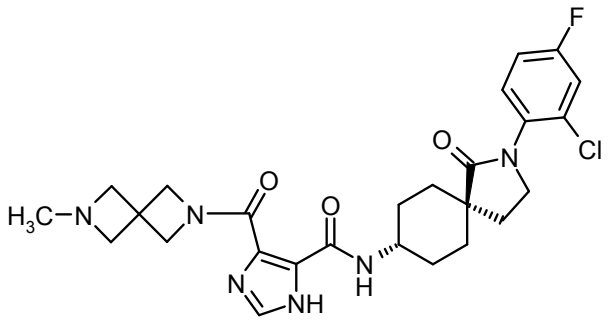
A 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (100 mg, 196 µmol) en 2 ml de tetrahidrofurano se le agregó etanodioato de 2-metil-2,6-diazaspiro[3.4]octano (84,6 mg, 391 µmol) y trietilamina (82 µl, 590 µmol) y se agitó la mezcla durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía HPLC. Se concentraron las fracciones de producto bajo presión reducida y se purificó el sólido obtenido por cromatografía en columna flash. Se concentraron las fracciones de producto bajo presión reducida y se agregó éter dietílico a la solución acuosa. Se separó por filtración el precipitado resultante para dar después del secado bajo vacío 12mg del compuesto del título como un material sólido.

LC-MS (Método 1) : R_t = 0,78 min; MS (ESIpos) m/z = 543,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,20 (br, s,, 1H), 10,92 (d, 0,5H), 10,85 (d, 0,5H), 7,82 (s, 0,6H), 7,79 (s, 0,4) 7,59 (dd, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,37-7,20 (m, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 3H), 3,54 (t, 1H), 3,17-3,00 (m, 4H), 2,23 (s, 1,3H), 2,20 (s, 1,7H) 2,14 (t, 2H), 2,08-1,93 (m, 4H), 1,67 (d, 4H), 1,46-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 185

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(6-metil-2,6-diazaspiro[3.3]hept-2-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



A 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (100 mg, 196 µmol) en 2 ml de tetrahidrofurano se le agregó etanodioato de 2-metil-2,6-diazaspiro[3.3]heptano (61,5 mg, 196 µmol) y trietilamina (82 µl, 590 µmol) y se agitó la mezcla durante 90 minutos a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción para obtener el producto en bruto, el cual se purificó mediante cromatografía HPLC. Se concentraron las fracciones de producto bajo presión reducida y se agregó éter dietílico a la solución acuosa. Se separó por filtración el precipitado resultante y se purificó el sólido por cromatografía en columna flash para dar después del secado bajo vacío 13 mg del compuesto del título como un material sólido.

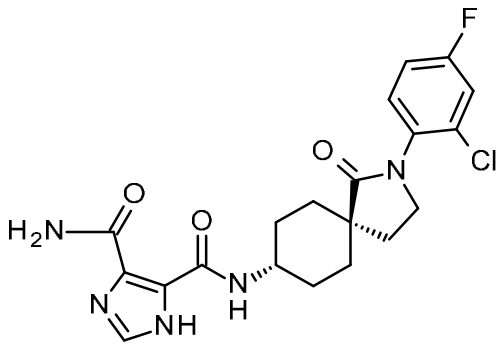
LC-MS (Método 1) : R_t = 0,77 min; MS (ESIpos) m/z = 529,2 $[M+H]^+$.

^{1}H-RMN (400 MHz ,DMSO-d_6), δ [ppm] = 13,23 (br, s,, 1H), 11,19 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,32 (td, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,77-

3,67 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,28-3,21 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (t, 2H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 4H), 1,44-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 186

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se disolvió 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (195 mg, 382 µmol) en amoníaco (19 ml, 0,40 M en THF, 7,6 mmol, Cas No 7664-41-7) y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente, seguido por 4 h a 40°C. Se calentó la mezcla hasta 80°C durante 2 h y 120°C durante 1 h en un reactor de microondas. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). Se eliminó el solvente orgánico bajo presión reducida y se recolectó el precipitado resultante mediante filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (79 mg).

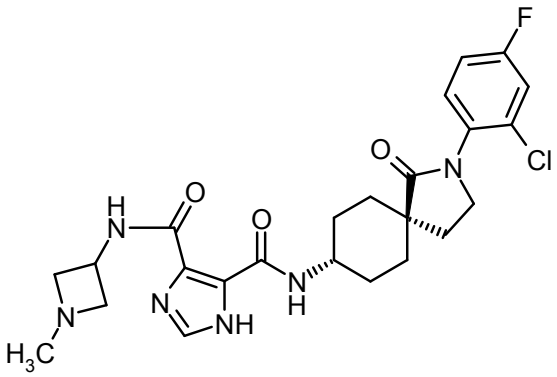
LC-MS (Método 1): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 434,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,232 (0,88), 1,382 (1,48), 1,657 (11,87), 1,783 (1,48), 1,986 (1,83), 2,074 (1,92), 2,107 (8,38), 2,124 (16,00), 2,142 (8,66), 2,322 (1,39), 2,326 (1,89), 2,331 (1,32), 2,336 (0,63), 2,518 (5,51), 2,522 (3,50), 2,659 (0,66), 2,664 (1,42), 2,668 (1,92), 2,673 (1,39), 3,600 (8,76), 3,617 (15,59), 3,627 (2,52), 3,634 (8,31), 3,752 (1,26), 7,282 (3,56), 7,289 (3,78), 7,303 (5,98), 7,312 (6,33), 7,325 (4,28), 7,332 (4,57), 7,457 (5,98), 7,471 (6,39), 7,479 (5,17), 7,493 (4,69), 7,573 (7,87), 7,580 (8,00), 7,594 (8,00), 7,601 (7,72), 7,768 (1,95),

7,800 (7,18), 7,971 (1,26), 8,360 (0,72), 10,435 (0,82), 11,291 (1,10), 13,200 (5,01).

Ejemplo 187

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(1-metilazetidin-3-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



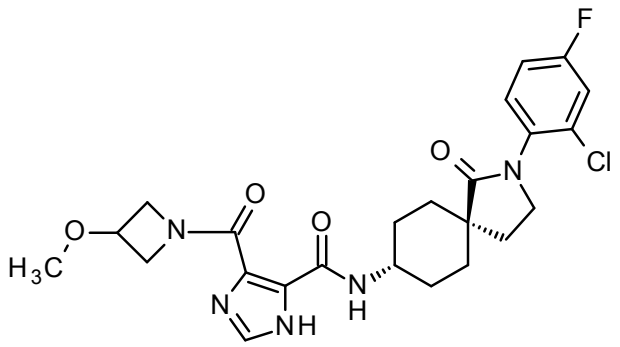
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (100 mg, 196 µmol), diclorhidrato de 1-metilazetidin-3-amina (62,3 mg, 391 µmol, Cas No 959918-41-3) y trietilamina (82 µl) en tetrahidrofurano (1,9 ml) durante 90 min a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa, a lo que le siguió cromatografía flash (11g Cartucho NH2, gradiente diclorometano /metanol, 0% -> 10% metanol) para dar el compuesto del título (25 mg, contiene 6 % éter dietílico).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,81 min; MS (ESIpos): m/z = 503,1 $[M+H]^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 13,25 (br s, 1H), 11,68-10,86 (m, 1H), 8,98-8,38 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,31 (td, 1H), 4,58-4,29 (m, 1H), 4,03-3,67 (m, 1H), 3,67-3,45 (m, 4H), 3,16-2,99 (m, 1H), 2,88 (br s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (br t, 2H), 1,97 (br d, 1H), 1,88-1,60 (m, 6H), 1,37 (br d, 1H), 1,23 (s, 1H).

Ejemplo 188

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3-metoxiazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



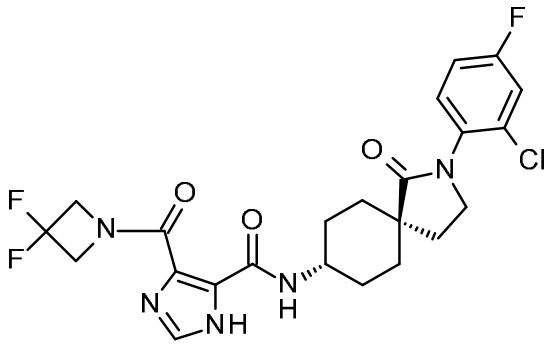
A una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (85,0 mg, 166 µmol) en tetrahidrofurano (1,6 ml), se le agregó sal del ácido clorhídrico de 3-metoxiazetidina (41,1 mg, 333 µmol, Cas No 148644-09-1) y trietilamina (70 µl) y se agitó la reacción durante 90 minutos a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). Se eliminó el solvente orgánico bajo presión reducida y se recolectó el precipitado resultante mediante filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (48 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 504,4 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,651 (1,33), 1,661 (1,68), 1,675 (1,64), 1,683 (1,59), 2,116 (1,12), 2,133 (2,07), 2,150 (1,18), 3,240 (16,00), 3,599 (1,20), 3,617 (2,17), 3,634 (1,18), 4,245 (1,17), 4,248 (1,53), 7,291 (0,60), 7,306 (0,84), 7,313 (0,95), 7,326 (0,66), 7,333 (0,72), 7,460 (1,14), 7,475 (1,22), 7,482 (1,00), 7,497 (0,93), 7,575 (1,20), 7,582 (1,22), 7,597 (1,19), 7,604 (1,21), 7,809 (5,17), 11,154 (0.90).

Ejemplo 189

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



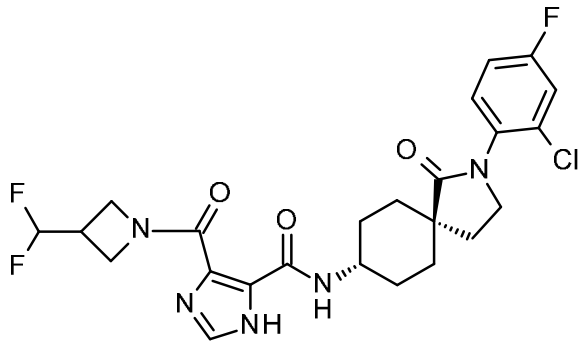
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (85,0 mg, 166 µmol), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (43,1 mg, 333 µmol, Cas No 288315-03-7) y trietilamina (70 µl) en tetrahidrofurano (1,6 ml) durante 5 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). Se eliminó el solvente orgánico bajo presión reducida y se recolectó el precipitado resultante mediante filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (42 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 510,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,349 (1,09), 1,380 (1,84), 1,400 (1,28), 1,410 (1,31), 1,658 (4,48), 1,667 (5,47), 1,680 (4,80), 1,689 (4,68), 1,957 (1,93), 1,966 (2,05), 1,978 (1,35), 1,989 (1,91), 1,998 (1,70), 2,075 (2,77), 2,116 (3,37), 2,133 (6,35), 2,151 (3,56), 2,327 (0,91), 2,518 (2,69), 2,523 (1,94), 2,669 (0,91), 3,600 (3,68), 3,618 (6,31), 3,634 (3,49), 3,731 (0,99), 3,749 (0,99), 4,496 (2,01), 4,527 (3,95), 4,558 (1,87), 4,974 (1,90), 5,006 (3,77), 5,037 (1,78), 7,285 (1,66), 7,292 (1,73), 7,307 (2,43), 7,314 (2,87), 7,327 (1,94), 7,335 (2,04), 7,460 (3,46), 7,475 (3,69), 7,482 (3,02), 7,497 (2,80), 7,575 (3,56), 7,582 (3,48), 7,597 (3,56), 7,604 (3,51), 7,861 (16,00), 10,887 (2,64), 10,905 (2,54), 13,391 (2,66).

Ejemplo 190

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-{[3-(difluorometil)azetidin-1-il]carbonil}-1H-imidazol-5-carboxamida



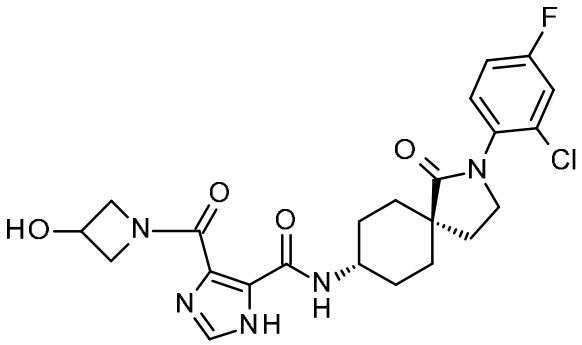
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (85,0 mg, 166 µmol), clorhidrato de 3-(difluorometil)azetidina (47,8 mg, 333 µmol, Cas No 1354792-76-9) y trietilamina (70 µl) en tetrahidrofurano (1,6 ml) durante 2 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). Se eliminó el solvente orgánico bajo presión reducida y se recolectó el precipitado resultante mediante filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (45 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 524,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,343 (1,17), 1,354 (1,24), 1,374 (2,00), 1,404 (1,46), 1,653 (4,43), 1,663 (5,74), 1,676 (5,67), 1,685 (5,40), 1,955 (2,24), 1,979 (2,12), 2,118 (3,74), 2,135 (7,17), 2,152 (4,03), 2,327 (0,85), 2,518 (2,63), 2,523 (1,78), 2,669 (0,86), 3,600 (4,11), 3,618 (7,24), 3,635 (3,99), 3,715 (1,12), 3,732 (1,12), 3,978 (1,43), 3,992 (1,47), 4,004 (1,92), 4,019 (1,75), 4,161 (1,68), 4,185 (2,47), 4,210 (1,26), 4,534 (1,38), 4,548 (1,42), 4,562 (1,89), 4,576 (1,78), 4,693 (1,69), 4,715 (2,01), 4,742 (1,24), 6,242 (0,97), 6,253 (0,93), 6,383 (1,78), 6,394 (1,86), 6,535 (0,85), 7,284 (1,92), 7,291 (1,92), 7,306 (2,78), 7,313 (3,25), 7,326 (2,17), 7,334 (2,43), 7,461 (3,92), 7,475 (4,13), 7,482 (3,33), 7,497 (3,08), 7,575 (4,15), 7,582 (4,11), 7,596 (4,11), 7,604 (4,11), 7,826 (16,00), 11,105 (3,31), 11,123 (3,17), 13,290 (3,29).

Ejemplo 192

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3-hidroxiazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



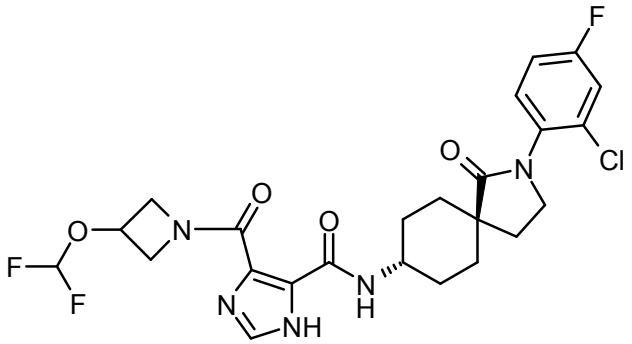
A una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (85,0 mg, 166 µmol), y trietilamina (70 µl) en tetrahidrofurano (1,6 ml) se le agregó clorhidrato de azetidin-3-ol (36,5 mg, 333 µmol Cas No 18621-18-6) y se agitó la mezcla durante 17 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla y se disolvió el residuo en metanol (5 ml), se agregó agua (50 ml) y se agitó la mezcla durante 1h, se concentró la fase acuosa y se recolectó el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (28 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 490,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,233 (1,50), 1,370 (5,34), 1,395 (4,44), 1,662 (16,00), 1,674 (15,94), 1,948 (6,42), 1,979 (6,03), 2,117 (6,87), 2,135 (13,15), 2,151 (7,83), 2,327 (2,04), 2,668 (1,89), 3,601 (7,29), 3,617 (13,15), 3,634 (7,62), 3,725 (3,06), 3,770 (3,84), 3,780 (3,96), 3,797 (4,17), 3,807 (4,08), 4,257 (3,27), 4,275 (4,65), 4,289 (5,58), 4,301 (7,74), 4,329 (4,32), 4,478 (3,99), 4,492 (4,11), 4,777 (3,48), 4,793 (3,69), 4,803 (3,90), 4,820 (3,03), 5,727 (8,35), 5,744 (8,59), 7,283 (2,28), 7,290 (2,85), 7,305 (4,83), 7,312 (5,67), 7,326 (3,18), 7,333 (3,48), 7,460 (4,77), 7,475 (5,61), 7,482 (5,37), 7,497 (4,05), 7,575 (4,95), 7,581 (5,70), 7,596 (5,28), 7,603 (5,61), 7,804 (14,98), 11,201 (6,27), 11,218 (6,21), 13,231 (7,80).

Ejemplo 193

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-{[3-(difluorometoxi)azetidin-1-il]carbonil}-1H-imidazol-5-carboxamida



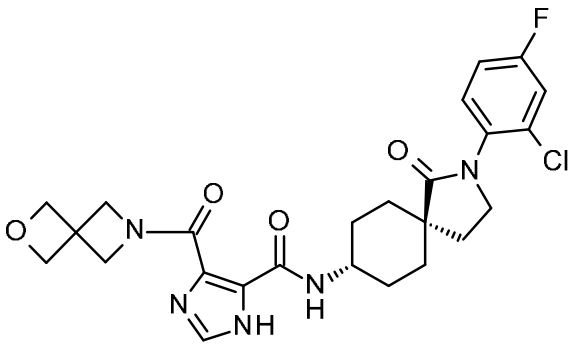
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (85,0 mg, 166 µmol), 3-(difluorometoxi)azetidina (41,0 mg, 333 µmol) y trietilamina (70 µl) en tetrahidrofurano (1,6 ml) durante 17h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). Se eliminó el solvente orgánico bajo presión reducida y se recolectó el precipitado resultante mediante filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (52 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 540,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,373 (1,55), 1,401 (1,27), 1,653 (3,95), 1,663 (5,00), 1,676 (4,78), 1,685 (4,65), 1,953 (1,81), 1,961 (1,65), 1,973 (1,58), 1,984 (1,69), 2,116 (3,24), 2,133 (6,03), 2,151 (3,52), 2,327 (0,73), 2,518 (2,30), 2,523 (1,57), 2,669 (0,73), 3,600 (3,59), 3,617 (6,38), 3,634 (3,43), 4,005 (1,12), 4,014 (1,26), 4,037 (1,43), 4,046 (1,32), 4,406 (1,14), 4,410 (1,15), 4,423 (1,40), 4,426 (1,43), 4,434 (1,18), 4,438 (1,17), 4,455 (1,14), 4,523 (1,07), 4,532 (1,20), 4,556 (1,30), 4,561 (1,36), 4,911 (1,00), 4,927 (1,38), 4,931 (1,43), 4,960 (1,28), 5,002 (1,26), 5,010 (1,33), 5,019 (1,80), 5,028 (1,14), 6,614 (2,63), 6,801 (5,50), 6,988 (2,32), 7,284 (1,69), 7,291 (1,74), 7,306 (2,36), 7,313 (2,83), 7,326 (1,95), 7,333 (2,06), 7,460 (3,37), 7,475 (3,63), 7,482 (2,96), 7,497 (2,75), 7,575 (3,59), 7,582 (3,62), 7,596 (3,60), 7,604 (3,47), 7,826 (16,00), 11,067 (2,59), 11,085 (2,49), 13,297 (2,61).

Ejemplo 194

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ilcarbonil)-1H-imidazol-5-carboxamida



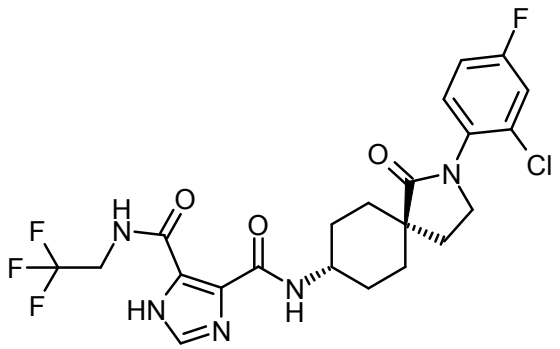
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (85,0 mg, 166 µmol), etanodioato de 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (2:1) (48 mg, 166 µmol Cas No 1045709-32-7) y trietilamina (70 µl) en tetrahidrofurano (1,6 ml) durante 2 d a temperatura ambiente, seguido por 4 h a 50°C y durante 16 horas a 40°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). Se eliminó el solvente orgánico bajo presión reducida y se recolectó el precipitado resultante mediante filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (44 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 516,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,364 (1,74), 1,393 (1,24), 1,648 (3,78), 1,658 (4,93), 1,672 (4,98), 1,680 (4,81), 1,936 (1,94), 1,944 (2,02), 1,967 (1,93), 1,976 (1,73), 2,115 (3,35), 2,133 (6,33), 2,150 (3,55), 2,327 (0,81), 2,523 (1,50), 2,669 (0,84), 3,600 (3,65), 3,618 (6,26), 3,634 (3,47), 3,704 (1,00), 4,249 (9,17), 4,674 (2,75), 4,691 (11,49), 4,699 (11,42), 4,717 (2,68), 4,768 (8,67), 7,284 (1,64), 7,292 (1,77), 7,306 (2,51), 7,313 (2,81), 7,326 (1,83), 7,334 (2,18), 7,460 (3,54), 7,475 (3,75), 7,482 (3,04), 7,497 (2,80), 7,575 (3,61), 7,582 (3,65), 7,596 (3,54), 7,604 (3,64), 7,811 (16,00), 11,165 (2,72), 11,183 (2,58), 13,242 (2,78).

Ejemplo 195

N^4-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^5-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



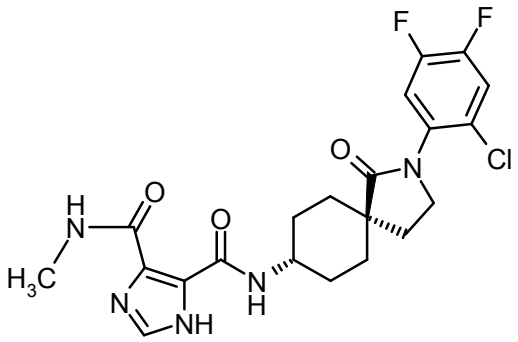
Se agitó una mezcla de (mu-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano-kappaN^1:kappaN^4)(hexametil) dialuminio (282 mg, 1,10 mmol, Cas No 137203-34-0) y 2,2,2-trifluoroetanamina (86 µl, 1,1 mmol Cas No 753-90-2) en tetrahidrofurano (13 ml) en un tubo cerrado herméticamente a 40°C durante 1 h seguido por 1 h a temperatura ambiente. Se agregó 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (375 mg, 734 µmol) y se agitó la mezcla durante 1 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se vertió la mezcla en agua helada, se extrajo con diclorometano (3x) y se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un filtro siliconado y se concentraron. Se purificó el residuo dos veces mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (20,5 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 516 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,39 (br s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 4,23-4,09 (m, 2H), 3,80 (br s, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,13 (t, 2H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,72-1,45 (m, 6H).

Ejemplo 196

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



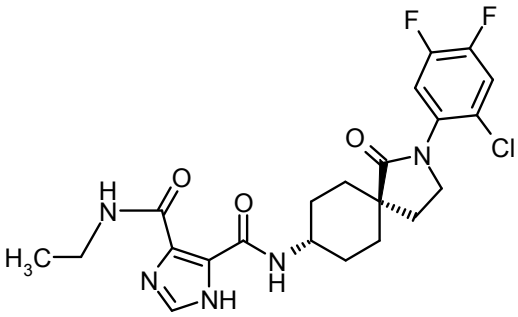
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 284 µmol) y metanamina (710 µl, 2,0 M en THF, 1,4 mmol en tetrahidrofurano (3,8 ml) durante 5 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (28g cartucho NH2, gradiente diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido se recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (94 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 466,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12,94 (br s, 1H), 11,40-10,89 (m, 1H), 8,76-8,18 (m, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (dd, 1H), 3,77 (br s, 1H), 3,65 (t, 2H), 2,83 (br d, 3H), 2,15 (t, 2H), 1,96 (br s, 2H), 1,69 (br s, 5H), 1,46 (br s, 1H).

Ejemplo 197

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-etil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



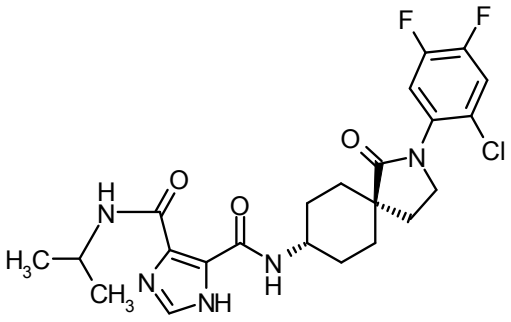
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (100 mg, 1,9 mmol) y etanamina (470 µl, 2,0 M en THF, 950 µmol) en tetrahidrofurano (3,1 ml) durante 8 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (28g cartucho NH2, gradiente de diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido se recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (48 mg, contiene fenol como producto secundario).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 480,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,073 (0,41), 1,103 (0,50), 1,114 (0,89), 1,126 (0,50), 1,650 (0,81), 2,119 (0,69), 2,479 (13,27), 2,482 (16,00), 2,485 (12,20), 3,295 (0,75), 3,307 (0,50), 3,608 (0,53), 3,619 (0,95), 3,630 (0,52), 7,783 (1,11).

Ejemplo 198

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(propan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1)(100 mg, 189 µmol) y propan-2-amina (81 µl, 950 µmol, Cas No 75-31-0) en tetrahidrofurano (3,1 ml) durante 5 h a temperatura ambiente . Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (28g cartucho NH2, gradiente de diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto

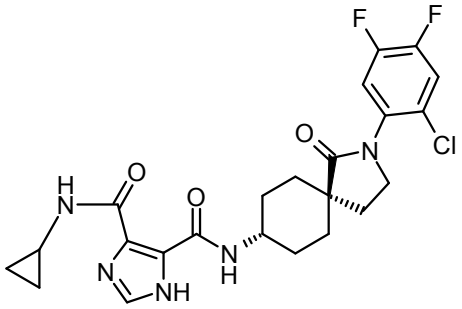
obtenido se recristalizó a partir de hexano/éter dietílico para dar el compuesto del título (59 mg, contiene fenol como producto secundario).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 494,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 12,91 (br s, 1H), 11,38-10,91 (m, 1H), 8,56-8,23 (m, 1H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,70 (dd, 1H), 4,14-3,99 (m, 1H), 3,77 (br s, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,12 (t, 2H), 2,02-1,72 (m, 2H), 1,65 (br s, 5H), 1,17 (d, 6H)

Ejemplo 199

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-ciclopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (100 mg, 189 µmol) y ciclopropanamina (65 µl, 950 µmol, Cas No 765-30-0) en tetrahidrofurano (3,1 ml) durante 5 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (28g cartucho NH2, gradiente de diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido se recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (66 mg, contiene fenol como producto secundario).

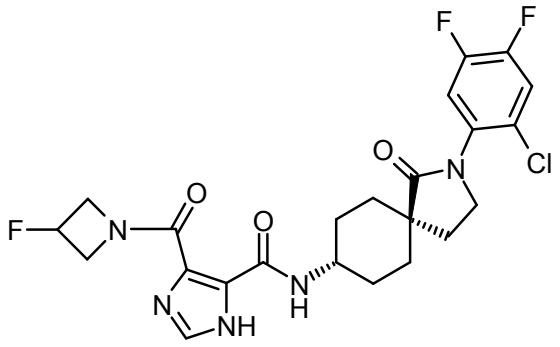
LC-MS (Método 1): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 492,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,521 (1,87), 0,721 (5,55), 1,087 (1,41), 1,429 (1,69), 1,658 (16,00), 1,776 (2,05), 1,982 (1,89), 2,134 (8,96), 2,361 (1,47), 2,634 (1,54), 2,864 (3,21), 3,385 (0,88), 3,620 (8,23), 3,634 (14,28), 3,648 (8,21), 3,766 (2,09), 6,734 (7,24), 6,752 (9,66), 6,769 (2,42), 7,137 (4,12), 7,151 (6,98),

7,167 (3,72), 7,694 (3,48), 7,713 (5,22), 7,732 (3,57), 7,806 (8,96), 7,860 (4,14), 7,881 (5,90), 7,897 (4,25), 8,401 (0,88), 8,569 (0,95), 9,324 (5,00), 11,200 (1,21), 13,169 (1,72).

Ejemplo 200

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (220 mg, 416 µmol), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (92,8 mg, 832 µmol, Cas No 617718-46-4) y trietilamina (170 µl) en tetrahidrofurano (6,7 ml) durante 6 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (28g Cartucho NH2, gradiente de diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido se recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (139 mg).

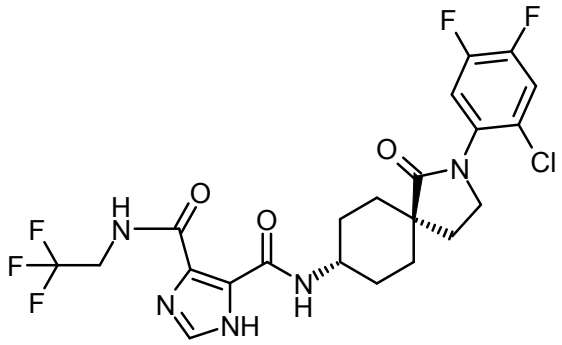
LC-MS (Método 1): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 510,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,000 (6,55), 1,357 (1,42), 1,379 (2,20), 1,407 (1,74), 1,658 (5,91), 1,667 (7,13), 1,681 (6,50), 1,689 (6,02), 1,961 (2,53), 1,969 (2,34), 1,983 (2,20), 1,992 (2,27), 2,118 (4,03), 2,136 (7,52), 2,153 (4,14), 3,620 (4,37), 3,627 (1,62), 3,637 (7,80), 3,654 (4,04), 3,716 (1,07), 3,726 (1,31), 3,735 (1,11), 3,743 (1,27), 3,754 (0,98), 4,069 (0,71), 4,076 (1,00), 4,081 (0,73), 4,099 (0,89), 4,104 (1,20), 4,111 (0,92), 4,132 (0,80), 4,138 (1,06), 4,144 (0,73), 4,163 (0,88), 4,168 (1,16), 4,175 (0,78), 4,375 (0,77), 4,379 (0,78), 4,390 (0,92),

4,394 (0,89), 4,405 (0,71), 4,410 (0,75), 4,420 (0,79), 4,425 (0,95), 4,429 (0,96), 4,434 (0,86), 4,444 (0,90), 4,449 (0,85), 4,459 (0,71), 4,464 (0,75), 4,475 (0,64), 4,479 (0,63), 4,590 (0,88), 4,620 (1,08), 4,651 (0,91), 4,681 (1,03), 4,891 (0,68), 4,902 (0,79), 4,943 (0,80), 4,958 (0,77), 5,353 (0,84), 5,360 (1,12), 5,368 (1,29), 5,375 (1,02), 5,382 (0,66), 5,497 (0,75), 5,505 (1,09), 5,512 (1,27), 5,519 (1,05), 5,527 (0,72), 7,685 (2,73), 7,705 (3,10), 7,713 (2,90), 7,733 (2,73), 7,824 (16,00), 7,843 (2,83), 7,863 (3,15), 7,869 (3,14), 7,890 (2,90), 8,314 (0,73), 11,072 (2,33), 11,090 (2,21), 13,295 (2,53).

Ejemplo 201

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se calentó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 284 µmol) y clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina (192 mg, 1,42 mmol, Cas No 373-88-6) en piridina (5,0 ml) en un microondas hasta 170°C durante 90 minutos. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (28g Cartucho NH2, gradiente de diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido se recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (76 mg).

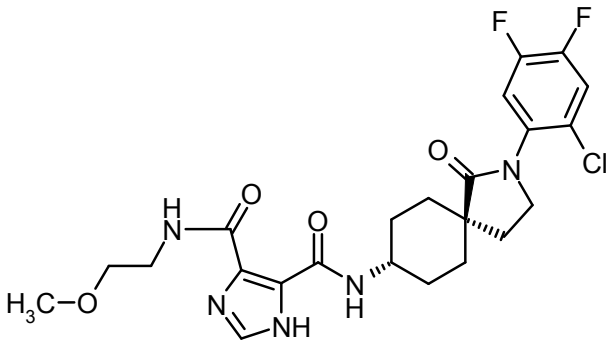
LC-MS (Método 6): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 534,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ [ppm]: 0,000 (16,00), 1,124 (2,22), 1,141 (4,59), 1,159 (2,39), 1,344 (0,98), 1,367 (2,51), 1,405 (3,31), 1,438 (2,92), 1,473

(2,15), 1,498 (0,97), 1,550 (8,19), 1,663 (3,62), 1,697 (4,88), 1,871 (3,56), 1,880 (4,16), 1,905 (5,92), 1,914 (6,37), 1,939 (2,57), 1,948 (2,57), 2,077 (3,33), 2,096 (8,41), 2,113 (10,88), 2,131 (7,78), 2,151 (6,29), 2,168 (3,36), 3,386 (0,80), 3,403 (2,23), 3,421 (2,21), 3,438 (0,77), 3,598 (8,05), 3,616 (14,04), 3,633 (7,70), 3,905 (0,80), 3,935 (2,16), 3,945 (2,22), 3,954 (2,21), 3,963 (2,13), 3,973 (1,55), 3,985 (1,74), 4,007 (3,00), 4,025 (5,72), 4,040 (4,17), 4,047 (5,53), 4,063 (3,24), 4,084 (0,96), 7,061 (3,06), 7,064 (2,78), 7,080 (3,50), 7,085 (4,76), 7,106 (3,10), 7,109 (2,56), 7,223 (3,29), 7,243 (3,94), 7,246 (4,97), 7,267 (3,25), 7,474 (2,80), 7,494 (2,75), 7,560 (9,35), 7,566 (11,52), 7,890 (1,10), 7,907 (2,16), 7,924 (1,04), 10,716 (2,00), 10,733 (1,97), 11,597 (1,05), 11,791 (0,92), 11,833 (1,48), 11,849 (2,52), 11,864 (1,37).

Ejemplo 202

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



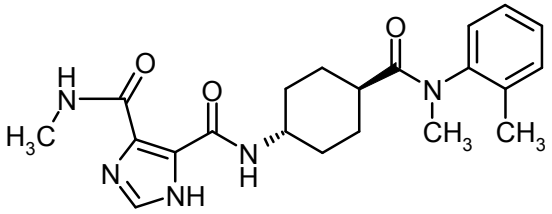
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (100 mg, 189 µmol) y 2-metoxietanamina (82 µl, 950 µmol, Cas No 109-85-3) en tetrahidrofurano (3,4 ml) durante 6 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (28g cartucho NH2, gradiente de diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido se recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (68 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,08min; MS (ESIpos): m/z = 510,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ [ppm]: 0,000 (0,67), 1,124 (1,65), 1,141 (3,58), 1,159 (1,79), 1,438 (0,76), 1,448 (0,72), 1,476 (0,86), 1,572 (1,26), 1,657 (1,18), 1,691 (1,56), 1,863 (0,96), 1,871 (1,13), 1,897 (1,60), 1,905 (1,74), 1,930 (0,70), 1,940 (0,69), 2,092 (2,06), 2,109 (2,12), 2,119 (2,48), 2,127 (1,91), 2,136 (3,04), 2,154 (1,54), 3,341 (16,00), 3,358 (9,08), 3,386 (0,58), 3,403 (1,74), 3,421 (1,71), 3,438 (0,54), 3,495 (0,85), 3,498 (0,94), 3,509 (2,43), 3,521 (2,16), 3,551 (1,65), 3,558 (1,36), 3,562 (1,62), 3,564 (1,67), 3,572 (1,90), 3,587 (3,21), 3,595 (1,89), 3,604 (3,74), 3,612 (2,38), 3,621 (2,05), 3,629 (1,24), 7,060 (1,45), 7,079 (1,58), 7,085 (1,58), 7,104 (1,44), 7,223 (1,51), 7,242 (1,63), 7,247 (1,66), 7,267 (1,46), 7,527 (2,59), 7,539 (4,81), 7,874 (0,85), 11,080 (0,91), 11,098 (0,88).

Ejemplo 203

N^4-metil-N^5-{trans-4-[metil(2-metilfenil)carbamoil]ciclohexil}-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (161 µl, 1,32 µmol) a una solución de ácido trans-4-({[4-(fenoxicarbonil)-1H-imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclohexanocarboxílico (158 mg, 441 µmol) en diclorometano (8,3 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron N,2-dimetilanilina (107 mg, 881 µmol, CAS 611-21-2) y piridina (178 µl, 2,2 mmol) y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente seguido por 4 h a 40°C. Se agregó metanamina (1,1 ml, 2,0 M en tetrahidrofurano, 2,2 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente de diclorometano/metanol, 10% -> 20% metanol) a lo que le siguió HPLC preparativa [Instrumento: Sistema de autopurificación Waters; Columna: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; eluyente A: agua + amoníaco acuoso al 0,2 % vol. (32%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,00–0,50 min 11% B (25-

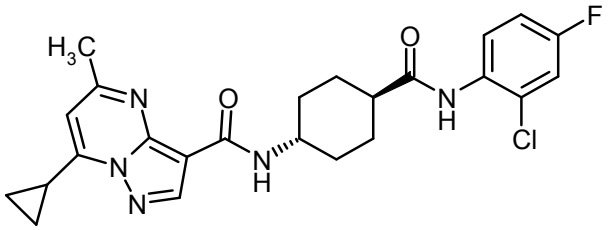
>70mL/min), 0,51–5,50 min 22-38% B (70mL/min), DAD scan: 210-400 nm] para dar el compuesto del título (52 mg)

LC-MS (Método 2): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 398 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,107 (11,36), 1,305 (0,86), 1,579 (1,64), 2,062 (0,96), 2,185 (14,01), 2,327 (0,74), 2,523 (1,64), 2,669 (0,79), 2,752 (2,66), 2,762 (2,64), 3,049 (16,00), 3,285 (1,36), 4,196 (0,96), 7,254 (0,89), 7,261 (1,09), 7,273 (1,31), 7,277 (2,25), 7,304 (1,85), 7,310 (2,89), 7,319 (2,13), 7,328 (2,82), 7,333 (1,77), 7,383 (1,71), 7,399 (1,08), 7,405 (0,85), 7,754 (6,36).

Ejemplo 204

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-7-ciclopropil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



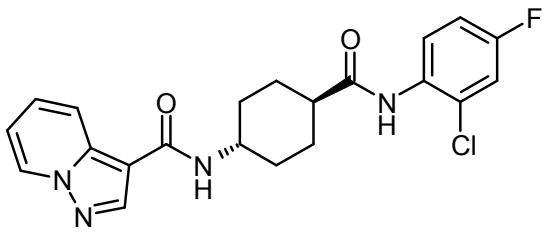
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (129 mg, 248 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (200 µl, 1,1 mmol) a una mezcla de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (61,1 mg, 226 µmol) y ácido 7-ciclopropil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (123 mg, 282 µmol) en N,N-dimetilformamida (3,4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Para la elaboración, se agregó agua y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y metanol. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [Instrumento: Sistema de autopurificación Waters; Columna: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; eluyente A: agua + amoníaco acuoso al 0,2% vol. (32%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,00–0,50 min 40% B (25->70mL/min), 0,51–5,50 min 40-60% B (70mL/min), DAD scan: 210-400 nm] para dar el compuesto del título (3,85 mg).

LC-MS (Método: Instrumento: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; Columna: Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm, 50x2.1mm; eluyente A: agua + amoníaco acuoso al 0,2% vol. (32%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% B, 1,6-2,0 min 99% B; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60°C; DAD scan: 210-400nm): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 470

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,178 (2,03), 1,185 (2,03), 1,191 (1,96), 1,197 (1,99), 1,207 (0,81), 1,307 (1,02), 1,316 (2,17), 1,323 (1,80), 1,328 (1,39), 1,337 (2,80), 1,344 (2,45), 1,369 (1,07), 1,567 (1,07), 1,941 (1,13), 2,327 (0,76), 2,523 (1,67), 2,579 (16,00), 2,669 (0,76), 2,807 (1,18), 6,833 (5,44), 7,192 (0,74), 7,199 (0,81), 7,212 (1,15), 7,221 (1,18), 7,235 (0,83), 7,242 (0,85), 7,487 (1,39), 7,494 (1,43), 7,509 (1,44), 7,516 (1,39), 7,588 (1,43), 7,603 (1,52), 7,610 (1,37), 7,625 (1,25), 8,002 (1,37), 8,021 (1,34), 8,500 (7,42).

Ejemplo 205

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



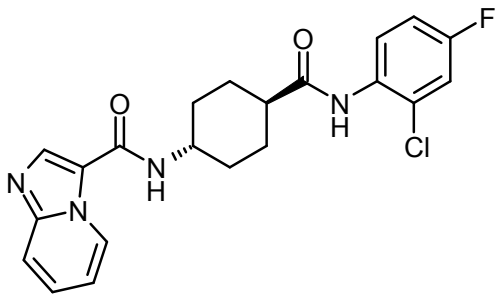
Se agregaron Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (161 mg, 310 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (230 µl, 1,3 mmol) a una mezcla de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (70 mg, 259 µmol) y ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (52,4 mg, 323 µmol, Cas No 16205-46-2) en N,N-dimetilformamida (2,9 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla, y se agitó el residuo con metanol. Se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y metanol y se secó a 50°C para dar el compuesto del título (83,5 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,49 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,61-8,57 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,98 (br d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,23 (td, 1H), 7,06 (td, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 4H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,46-1,36 (m, 2H)

Ejemplo 206

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



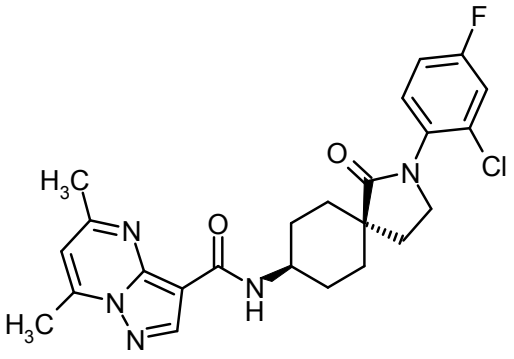
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida usando ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (52,4 mg, 323 µmol, Cas No 6200-60-8) como material de partida para dar el compuesto del título (59 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,00 min; MS (ESIpos): m/z = 415 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,58 (d, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,45 (br d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,69 (br t, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,32 (br t, 1H), 7,24 (td, 1H), 3,90-3,82 (m, 1H), 2,00 (br t, 4H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 2H)

Ejemplo 207

N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (637 mg, 1,22 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (970 µl, 5,6 mmol) a una mezcla de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 2) (298 mg, 1,11 mmol) y ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (266 mg, 1,39 mmol, Cas No 90349-23-8) en N,N-dimetilformamida (12 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (acetato de etilo /metanol gradiente, 0% -> 20% metanol) a lo que le siguió HPLC preparativa [Instrumento: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, Columna: Chiralpak IA 5µ 250x30mm; eluyente A: hexano + dietilamina al 0,1 -% vol.; eluyente B: 2-propanol; isocrático: 50%A+50%B; flujo 40,0 ml/min; detección: UV 254 nm] para dar N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (83 mg) y N-[(cis)-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (141 mg).

N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida:

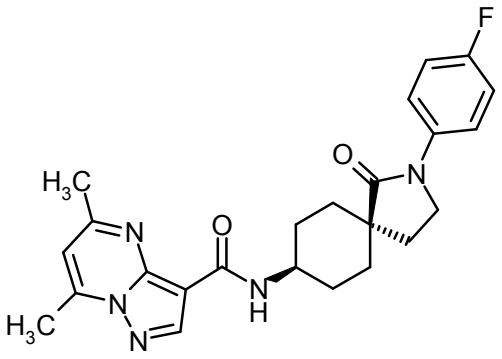
HPLC: [Instrumento: Agilent HPLC 1260; Columna: Chiralpak IA 3µ 100x4,6mm; eluyente A: hexano + dietilamina al 0,1% vol.; eluyente B: 2-propanol; isocrático: 50%A+50%B; flujo 1,4 ml/min; temperatura: 25 °C; detección: DAD @ 254 nm]: 3,75 min

LC-MS (Método 6): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 470,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,62 (br d, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,32 (td, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,64 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,15 (t, 2H), 2,02-1,86 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 4H), 1,62-1,50 (m, 2H)

Ejemplo 208

N-[(cis)-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se aisló como producto secundario en la síntesis de N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (141 mg).

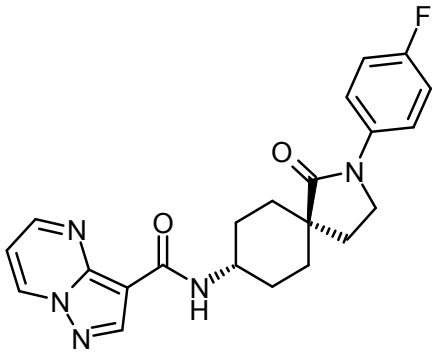
HP-LC: [Instrumento: Agilent HPLC 1260; Columna: Chiralpak IA 3µ 100x4,6mm; eluyente A: hexano + dietilamina al 0,1% vol.; eluyente B: 2-propanol; isocrático: 50%A+50%B; flujo 1,4 ml/min; temperatura: 25 °C; detección: DAD @ 254 nm]: 6,12 min

LC-MS (Método 6): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 436,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,65 (br d, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,83-3,75 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 4H), 1,55-1,47 (m, 2H)

Ejemplo 209

N-[(trans)-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



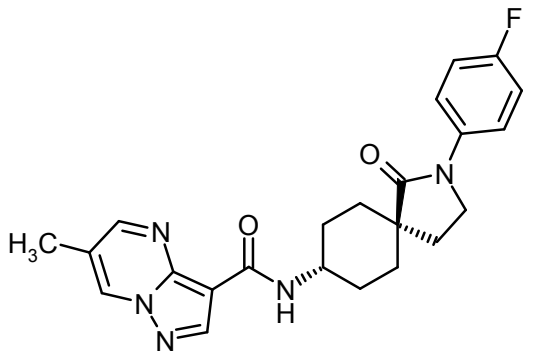
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (193 mg, 371 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (270 µl, 1,5 mmol) a una mezcla de 8-amino-2-(4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (90,0 mg, 309 µmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (63,0 mg, 386 µmol, Cas No 25940-35-6) en N,N-dimetilformamida (3,4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla, y se agitó el residuo con metanol. Se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y metanol y se secó a 50°C para dar el compuesto del título (74 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 408,5 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,458 (2,05), 1,468 (2,12), 1,487 (2,31), 1,497 (2,45), 1,518 (1,12), 1,615 (1,32), 1,650 (7,07), 1,659 (5,36), 1,683 (2,58), 1,691 (2,98), 1,940 (2,51), 1,949 (2,64), 1,972 (2,45), 1,981 (2,18), 2,080 (4,10), 2,098 (7,40), 2,115 (4,30), 2,322 (0,93), 2,326 (1,19), 2,332 (0,86), 2,523 (2,78), 2,664 (0,86), 2,669 (1,26), 2,673 (0,93), 2,888 (0,73), 3,772 (4,43), 3,789 (7,74), 3,807 (4,56), 3,832 (1,32), 3,851 (1,26), 5,758 (1,12), 7,200 (5,16), 7,206 (1,65), 7,218 (2,25), 7,223 (8,73), 7,227 (2,38), 7,239 (1,79), 7,245 (5,62), 7,259 (4,10), 7,270 (3,97), 7,277 (4,03), 7,288 (4,17), 7,700 (5,42), 7,706 (2,12), 7,713 (5,75), 7,718 (3,17), 7,724 (5,29), 7,730 (1,92), 7,736 (4,89), 7,813 (3,44), 7,832 (3,37), 8,579 (16,00), 8,818 (4,69), 8,822 (5,02), 8,828 (4,69), 8,832 (4,56), 9,308 (4,76), 9,312 (5,02), 9,326 (4,96), 9,330 (4,56).

Ejemplo 210

N-[(trans)-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



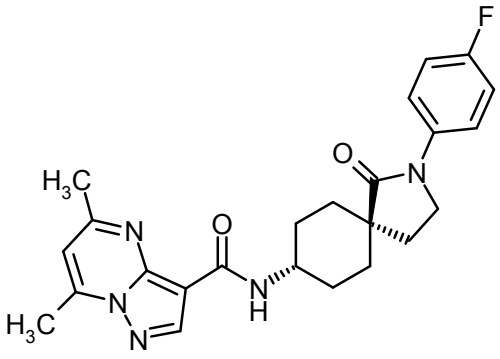
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 6-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (68,4 mg, 386 µmol, Cas No 869941-96-8) como socio de acoplamiento para dar el compuesto del título (115 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 422,5 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,450 (1,54), 1,461 (1,49), 1,480 (1,64), 1,490 (1,64), 1,648 (4,87), 1,657 (3,47), 1,681 (1,83), 1,689 (1,98), 1,936 (1,78), 1,945 (1,83), 1,968 (1,69), 1,978 (1,49), 2,080 (2,94), 2,097 (5,16), 2,114 (2,94), 2,323 (1,06), 2,327 (1,35), 2,332 (1,11), 2,381 (16,00), 2,383 (15,42), 2,518 (2,75), 2,523 (1,93), 2,669 (0,96), 2,727 (1,98), 2,888 (2,36), 3,269 (1,98), 3,770 (3,28), 3,788 (5,54), 3,805 (3,33), 7,200 (3,76), 7,206 (1,30), 7,218 (1,64), 7,223 (6,17), 7,228 (1,45), 7,239 (1,30), 7,245 (4,14), 7,700 (4,10), 7,706 (1,54), 7,713 (4,29), 7,718 (2,27), 7,724 (3,95), 7,730 (1,45), 7,736 (3,61), 7,759 (2,51), 7,778 (2,41), 8,491 (13,98), 8,727 (4,92), 8,732 (4,87), 9,174 (3,28), 9,177 (3,90), 9,179 (4,00), 9,182 (3,04).

Ejemplo 211

N-[(trans)-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



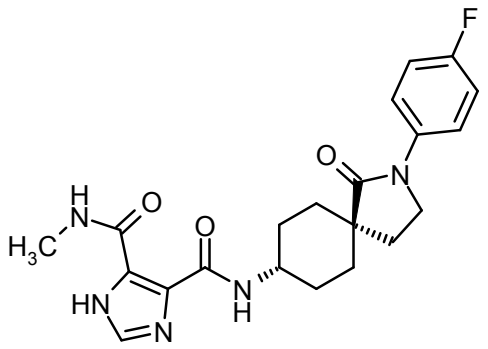
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (73,8 mg, 386 µmol Cas No 90349-23-8) como socio de acoplamiento para dar el compuesto del título (99 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,16 min; MS (ESIneg): m/z = 434,5 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,657 (2,51), 1,667 (1,93), 1,691 (1,11), 1,699 (1,21), 2,086 (1,63), 2,103 (3,00), 2,121 (1,74), 2,518 (3,20), 2,522 (2,72), 2,631 (16,00), 2,735 (9,29), 2,737 (9,66), 3,372 (2,39), 3,774 (1,93), 3,792 (3,39), 3,809 (2,04), 7,123 (3,02), 7,126 (3,16), 7,200 (2,09), 7,223 (3,55), 7,245 (2,32), 7,702 (2,16), 7,714 (2,37), 7,720 (1,25), 7,725 (2,18), 7,738 (2,02), 8,008 (1,37), 8,027 (1,35), 8,496 (6,83).

Ejemplo 212

N^4-[(trans)-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



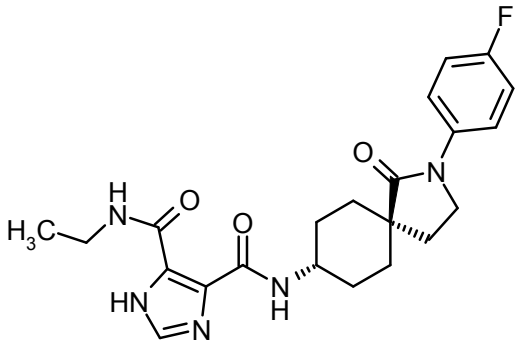
Se agitó una mezcla de 4-{[2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-5-carboxilato de fenilo (isómero 1) (121 mg, 80% de pureza, 203 µmol) y metanamina (0,51 ml, 2,0 M en tetrahidrofurano, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (1,4 ml) durante 1 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para dar el compuesto del título (43 mg).

LC-MS (Método 3): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 414,4 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,11 (br s, 1H), 11,83-10,54 (m, 1H), 9,14-8,10 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 3,82-3,72 (m, 3H), 2,81 (d, 3H), 2,07 (t, 2H), 1,97-1,80 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 4H), 1,47 (br s, 2H)

Ejemplo 213

N^5-etil-N^4-[(trans)-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se preparó de manera análoga a la síntesis de N^4-[(trans)-2-(4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida usando etanamina (510 µl, 2,0 M en tetrahidrofurano, 1,0 mmol) como socio de acoplamiento para dar el compuesto del título (56 mg).

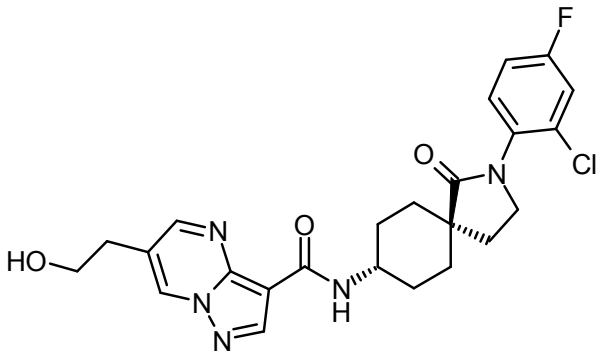
LC-MS (Método 3): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 428,4 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,115 (7,47), 1,129 (15,52), 1,143 (7,68), 1,631 (8,78), 1,657 (2,87), 2,057 (4,31), 2,071 (7,84), 2,085 (4,49), 2,357 (0,77),

2,361 (1,07), 2,365 (0,82), 2,518 (3,19), 2,522 (2,35), 2,539 (1,32), 2,634 (1,05), 2,638 (0,80), 3,282 (1,51), 3,296 (4,92), 3,308 (5,95), 3,311 (6,08), 3,323 (7,86), 3,768 (6,08), 3,783 (9,85), 3,796 (5,42), 7,201 (6,16), 7,206 (2,08), 7,215 (2,64), 7,219 (10,32), 7,223 (2,82), 7,232 (2,07), 7,236 (6,31), 7,697 (6,22), 7,702 (2,42), 7,707 (6,82), 7,712 (3,76), 7,716 (6,22), 7,721 (2,30), 7,726 (5,63), 7,805 (16,00).

Ejemplo 214

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (206 mg, 396 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (290 µl, 1,7 mmol) a una mezcla de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (100 mg, 330 µmol) y ácido 6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (85,5 mg, 413 µmol, Cas No 725693-84-5) en N,N-dimetilformamida (3,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) para dar el compuesto del título (7,5 mg)

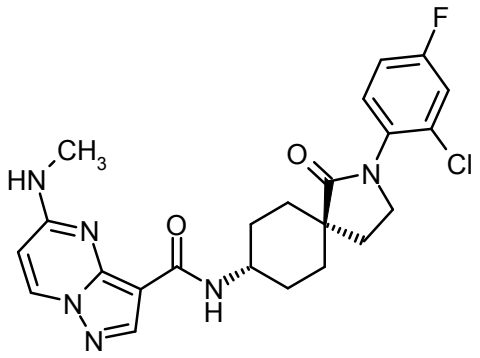
LC-MS (Método 2): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 486,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,460 (1,28), 1,483 (2,05), 1,503 (1,71), 1,670 (6,35), 1,679 (7,10), 1,695 (4,79), 1,965 (2,43), 1,988 (2,24), 2,074 (1,15), 2,148 (3,70), 2,166 (7,19), 2,183 (3,95), 2,298 (1,34), 2,323 (1,40), 2,327 (1,90), 2,331 (1,40), 2,523 (4,26), 2,665 (1,40), 2,669 (1,90), 2,674 (1,34), 2,831 (3,08), 2,846 (6,63), 2,862 (3,30), 3,609 (3,95), 3,627 (7,00), 3,643 (3,77), 3,669 (1,99),

3,685 (4,98), 3,698 (4,86), 3,714 (1,84), 3,828 (1,12), 3,847 (1,12), 4,782 (2,15), 4,795 (5,01), 4,809 (2,18), 7,288 (1,53), 7,295 (1,68), 7,309 (2,65), 7,317 (2,89), 7,331 (1,87), 7,338 (2,05), 7,466 (3,46), 7,481 (3,70), 7,488 (2,99), 7,503 (2,77), 7,579 (3,46), 7,586 (3,58), 7,600 (3,55), 7,607 (3,49), 7,794 (3,33), 7,814 (3,24), 8,512 (16,00), 8,762 (6,91), 8,767 (6,88), 9,157 (5,85), 9,162 (5,70).

Ejemplo 215

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 5-(metilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (80,9 mg, 421 µmol) como socio de acoplamiento. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción, se agitó el residuo con metanol y se recolectó el precipitado mediante filtración. Se purificó el sólido así obtenido mediante HPLC preparativa (Método 9) para dar el compuesto del título (15 mg).

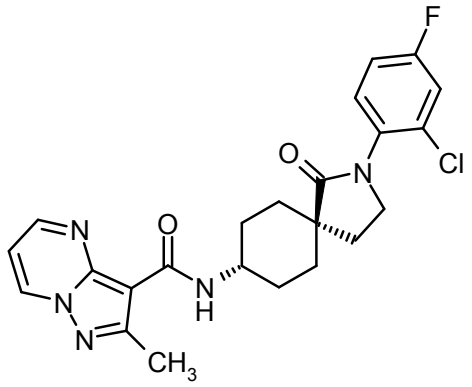
LC-MS (Método 2): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 471 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,358 (0,93), 1,369 (2,19), 1,377 (2,29), 1,389 (2,50), 1,397 (2,27), 1,409 (1,13), 1,417 (0,95), 1,660 (1,13), 1,675 (7,34), 1,681 (10,28), 1,695 (3,66), 1,700 (3,84), 1,717 (0,88), 2,042 (2,81), 2,057 (2,71), 2,063 (2,50), 2,072 (5,59), 2,123 (4,56), 2,134 (8,43), 2,146 (4,77), 2,381 (1,29), 2,384 (1,78), 2,387 (1,29), 2,474 (1,93), 2,477 (2,94), 2,480 (3,71), 2,482 (3,92), 2,485 (4,46), 2,515 (7,63), 2,518 (6,70), 2,521 (5,23), 2,526 (2,01), 2,609 (1,47),

2,612 (1,91), 2,615 (1,37), 2,923 (15,51), 2,931 (16,00), 3,164 (7,09), 3,173 (7,11), 3,287 (0,82), 3,327 (0,88), 3,609 (4,95), 3,614 (1,60), 3,620 (8,86), 3,631 (4,87), 3,727 (1,24), 3,734 (1,52), 3,739 (1,29), 3,746 (1,52), 3,753 (1,19), 4,074 (1,78), 4,082 (1,75), 6,355 (3,45), 6,368 (3,53), 7,289 (1,65), 7,294 (1,91), 7,303 (3,12), 7,308 (3,30), 7,318 (2,01), 7,322 (2,19), 7,463 (3,53), 7,472 (3,89), 7,477 (3,40), 7,487 (3,07), 7,571 (3,56), 7,575 (3,53), 7,585 (3,61), 7,590 (3,50), 7,990 (2,65), 8,002 (2,58), 8,076 (11,98), 8,533 (3,22), 8,545 (3,27).

Ejemplo 216

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 2-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (73,1 mg, 413 µmol, Cas No 96319-38-9) como socio de acoplamiento. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción, se agitó el residuo con metanol y se recolectó el precipitado mediante filtración. Se purificó el sólido obtenido de ese modo mediante HPLC preparativa (Método 9) para dar el compuesto del título (39 mg).

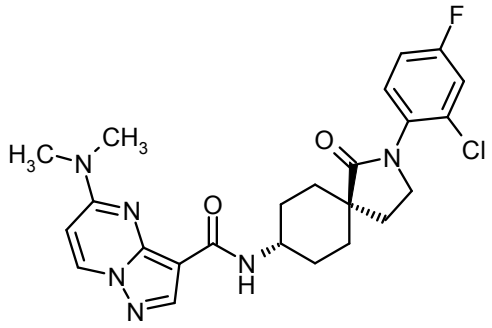
LC-MS (Método 2): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,440 (0,45), 1,447 (0,44), 1,464 (0,78), 1,481 (0,55), 1,488 (0,53), 1,672 (2,07), 1,680 (2,41), 1,691 (1,78), 1,697 (1,77), 1,966 (0,77), 1,972 (0,81), 1,982 (0,51), 1,991 (0,76), 1,998 (0,70), 2,150 (1,47),

2,165 (2,70), 2,178 (1,56), 2,361 (0,42), 2,515 (1,17), 2,518 (1,14), 2,522 (0,82), 2,635 (0,47), 2,639 (0,41), 2,649 (16,00), 3,160 (0,63), 3,171 (0,61), 3,611 (1,60), 3,626 (2,73), 3,639 (1,59), 3,830 (0,41), 3,845 (0,41), 7,196 (1,94), 7,205 (1,56), 7,210 (1,78), 7,219 (1,63), 7,293 (0,68), 7,299 (0,76), 7,310 (0,98), 7,317 (1,10), 7,327 (0,79), 7,333 (0,88), 7,471 (1,41), 7,482 (1,48), 7,489 (1,26), 7,500 (1,18), 7,581 (1,42), 7,587 (1,48), 7,598 (1,40), 7,604 (1,35), 8,004 (1,20), 8,019 (1,17), 8,754 (1,88), 8,758 (1,84), 8,763 (1,88), 8,766 (1,80), 9,196 (2,07), 9,200 (1,69), 9,210 (2,03), 9,213 (1,69).

Ejemplo 217

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 5-(dimetilamino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (85,1 mg, 413 µmol) como socio de acoplamiento. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción, se agitó el residuo con metanol y se recolectó el precipitado mediante filtración. Se purificó el sólido obtenido de ese modo mediante HPLC preparativa (Método 9) para dar el compuesto del título (39 mg).

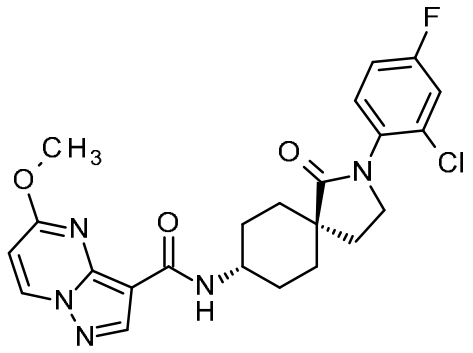
LC-MS (Método 2): R_t = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,362 (0,41), 1,375 (0,45), 1,666 (1,41), 1,674 (1,71), 1,688 (0,89), 1,695 (0,68), 2,021 (0,51), 2,028 (0,54), 2,047 (0,51), 2,054 (0,48), 2,118 (0,97), 2,132 (1,78), 2,146 (0,99), 2,515 (0,76), 2,518 (0,66),

2,522 (0,50), 3,160 (0,86), 3,171 (0,91), 3,208 (16,00), 3,604 (1,03), 3,618 (1,80), 3,631 (1,02), 6,717 (1,80), 6,733 (1,83), 7,290 (0,42), 7,296 (0,43), 7,308 (0,64), 7,313 (0,72), 7,324 (0,50), 7,330 (0,53), 7,463 (0,90), 7,475 (0,91), 7,480 (0,81), 7,492 (0,74), 7,578 (0,86), 7,584 (0,89), 7,595 (0,92), 7,601 (0,93), 7,884 (0,81), 7,898 (0,79), 8,133 (4,04), 8,729 (2,34), 8,744 (2,32).

Ejemplo 218

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



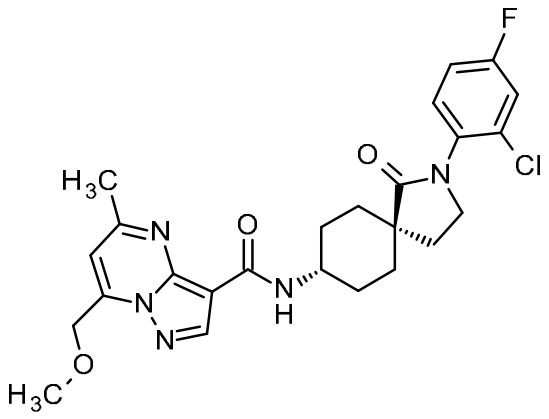
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 5-metoxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (79,7 mg, 413 µmol) como socio de acoplamiento. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción, se agitó el residuo con metanol y se recolectó el precipitado mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (91 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,06 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,31 (td, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,62 (t, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 4H), 1,53-1,38 (m, 2H)

Ejemplo 219

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (206 mg, 396 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (290 µl, 1,7 mmol) a una mezcla de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (100 mg, 330 µmol) y una mezcla de regioisómeros de ácido 5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (isómero 1) y ácido 7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (isómero 2) (91,3 mg, 413 µmol) en N,N-dimetilformamida (3,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [Instrumento: Sistema de autopurificación Waters SQD; Columna: Waters XBrigde C18 5µm 100x30mm; eluyente A: agua + amoníaco al 0,2% vol. (32%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,00–0,50 min 10% B (25->70ml/min), 0,51–5,50 min 10-20% B (70ml/min), temperatura: Rt; DAD scan: 210-400 nm; MS ESI-Pos., rango de scan 160-1000 m/z] para dar N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (12,1 mg R_t = 3,9-4,3 min) y N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (51,0 mg R_t = 3,2-3,5 min).

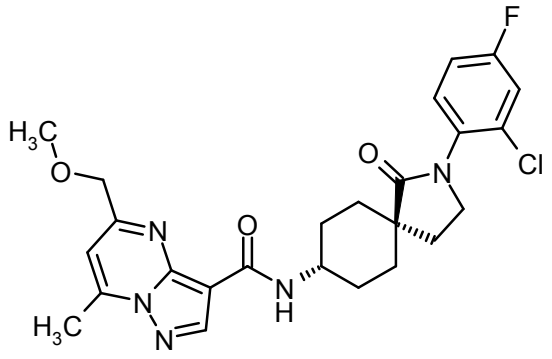
N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida:

LC-MS (Método 2): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,681 (2,15), 1,689 (2,43), 1,706 (1,56), 2,155 (1,32), 2,172 (2,51), 2,189 (1,38), 2,323 (0,87), 2,327 (1,22), 2,331 (0,87), 2,523 (2,41), 2,665 (0,93), 2,669 (1,26), 2,674 (0,93), 2,695 (11,88), 3,521 (16,00), 3,614 (1,40), 3,632 (2,47), 3,648 (1,32), 4,962 (4,36), 4,965 (4,20), 7,165 (2,70), 7,310 (0,95), 7,317 (1,03), 7,339 (0,69), 7,470 (1,24), 7,485 (1,30), 7,492 (1,03), 7,507 (0,97), 7,579 (1,22), 7,587 (1,24), 7,601 (1,24), 7,608 (1,22), 7,981 (1,07), 8,000 (1,03), 8,504 (4,93).

Ejemplo 220

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



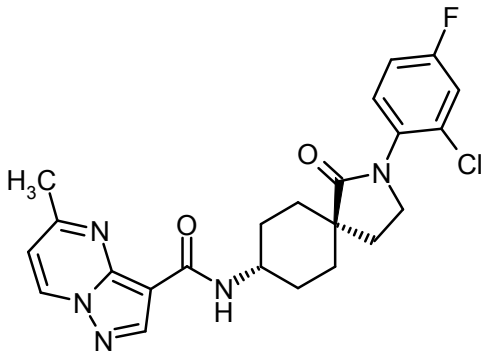
Se aisló como producto secundario en la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida : (51,0 mg R_t = 3,2-3,5 min)

LC-MS (Método 2): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 500,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,000 (1,29), 1,473 (0,49), 1,489 (0,44), 1,684 (1,69), 1,693 (1,93), 1,710 (1,27), 2,000 (0,60), 2,008 (0,64), 2,020 (0,44), 2,031 (0,60), 2,041 (0,56), 2,151 (1,06), 2,168 (1,98), 2,185 (1,13), 2,543 (0,76), 2,806 (6,01), 2,808 (6,16), 3,311 (0,85), 3,468 (16,00), 3,620 (1,13), 3,637 (1,97), 3,654 (1,09), 4,669 (6,75), 7,243 (2,01), 7,245 (1,99), 7,289 (0,50), 7,297 (0,52), 7,311 (0,76), 7,318 (0,84), 7,332 (0,58), 7,339 (0,67), 7,470 (1,07), 7,485 (1,15), 7,492 (0,94), 7,507 (0,87), 7,576 (1,10), 7,584 (1,10), 7,598 (1,08), 7,605 (1,11), 7,960 (0,85), 7,979 (0,83), 8,561 (4,95).

Ejemplo 221

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



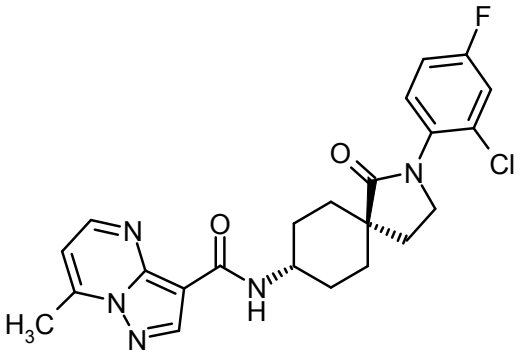
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (74,6 mg, 421 µmol, Cas No 62908-85-4) como socio de acoplamiento. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción, se agitó el residuo con metanol y se recolectó el precipitado mediante filtración. Se purificó el sólido obtenido de ese modo mediante HPLC preparativa (Método 9) para dar el compuesto del título (29 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 456,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,14 (d, 1H), 8,49-8,45 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,31 (td, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,82 (tdt, 1H), 3,66-3,61 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,17 (t, 2H), 2,05-1,99 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 4H), 1,53-1,43 (m, 2H)

Ejemplo 222

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



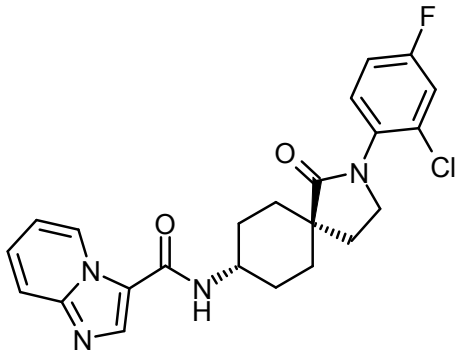
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (74,6 mg, 421 µmol, CAS No 1016505-59-1, descrito en el documento WO2012007375) como socio de acoplamiento. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción, se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para dar el compuesto del título (17 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,474 (1,13), 1,483 (1,27), 1,492 (1,44), 1,502 (1,37), 1,512 (0,83), 1,680 (5,01), 1,686 (5,51), 1,692 (3,10), 1,697 (3,69), 1,703 (2,50), 1,975 (1,72), 1,981 (1,79), 1,989 (1,17), 1,996 (1,72), 2,003 (1,55), 2,157 (2,90), 2,169 (5,34), 2,181 (3,06), 2,381 (0,83), 2,384 (1,15), 2,387 (0,83), 2,480 (2,31), 2,484 (3,50), 2,515 (4,70), 2,518 (4,57), 2,521 (4,05), 2,526 (1,84), 2,609 (0,97), 2,612 (1,25), 2,615 (0,92), 2,807 (16,00), 3,616 (3,15), 3,628 (5,36), 3,639 (3,01), 3,833 (0,71), 3,840 (0,89), 3,846 (0,75), 3,852 (0,89), 7,232 (2,49), 7,234 (2,45), 7,240 (2,57), 7,241 (2,57), 7,292 (1,01), 7,297 (1,04), 7,306 (1,76), 7,311 (1,84), 7,320 (1,18), 7,325 (1,15), 7,468 (2,10), 7,478 (2,26), 7,483 (1,97), 7,493 (1,72), 7,574 (2,02), 7,578 (2,07), 7,588 (2,03), 7,593 (2,02), 7,897 (2,24), 7,909 (2,16), 8,592 (7,41), 8,715 (4,43), 8,722 (4,16).

Ejemplo 223

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida



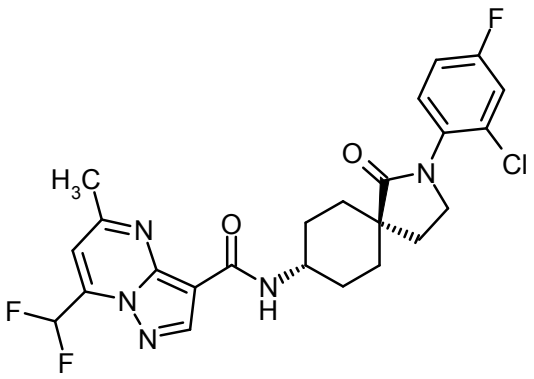
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxílico (38,4 mg, 237 µmol, Cas No 6200-60-8) como socio de acoplamiento. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa (Método 9) seguido por recristalización a partir de 2-propanol para dar el compuesto del título (41 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,04 min; MS (ESIneg): m/z = 439 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,485 (1,61), 1,498 (2,09), 1,515 (2,01), 1,529 (2,29), 1,558 (1,05), 1,631 (1,07), 1,656 (3,36), 1,665 (3,45), 1,685 (6,39), 1,695 (5,71), 1,876 (2,46), 1,884 (2,60), 1,907 (2,37), 1,917 (2,09), 2,126 (4,04), 2,144 (7,55), 2,161 (4,18), 2,323 (0,73), 2,327 (1,02), 2,332 (0,71), 2,518 (3,28), 2,523 (2,26), 2,665 (0,73), 2,669 (1,02), 3,159 (1,41), 3,171 (1,55), 3,622 (4,52), 3,630 (1,30), 3,640 (7,75), 3,649 (1,27), 3,657 (4,27), 3,828 (0,96), 3,838 (1,22), 3,847 (0,99), 3,857 (1,16), 3,867 (0,90), 5,760 (1,33), 7,093 (2,15), 7,097 (2,12), 7,110 (4,38), 7,114 (4,24), 7,128 (2,35), 7,131 (2,32), 7,291 (1,87), 7,299 (2,01), 7,313 (2,97), 7,320 (3,31), 7,333 (2,20), 7,341 (2,46), 7,425 (2,60), 7,428 (2,60), 7,442 (2,32), 7,445 (2,63), 7,447 (2,97), 7,450 (2,97), 7,464 (6,53), 7,468 (3,17), 7,479 (4,47), 7,487 (3,56), 7,501 (3,28), 7,582 (4,21), 7,589 (4,16), 7,603 (4,18), 7,611 (4,01), 7,686 (3,22), 7,689 (5,43), 7,692 (3,14), 7,708 (2,57), 7,712 (4,69), 7,714 (2,57), 8,292 (3,42), 8,312 (3,34), 8,359 (16,00), 9,471 (2,91), 9,474 (4,81), 9,477 (2,94), 9,488 (2,66), 9,492 (4,49), 9,495 (2,54).

Ejemplo 224

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-(difluorometil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



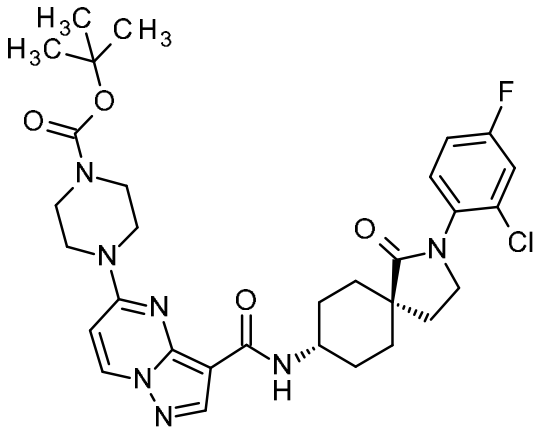
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 7-(difluorometil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (95,7 mg, 421 µmol, Cas No 438218-14-5) como socio de acoplamiento. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa (Método 9) para dar el compuesto del título (91 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,60 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,76-7,45 (m, 4H), 7,31 (td, 1H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,63 (t, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,17 (t, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,76-1,63 (m, 4H), 1,58-1,43 (m, 2H)

Ejemplo 225

4-(3-{[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



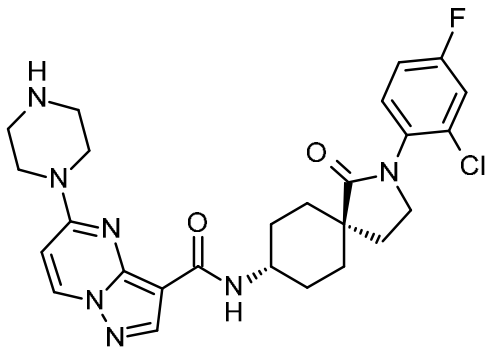
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (168 mg, 323 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (230 µl, 1,3 mmol) a una mezcla de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (80,0 mg, 270 µmol) y ácido 5-[4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (117 mg, 337 µmol) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla, y se agitó el residuo con metanol. Se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y metanol y se secó a 50°C para dar el compuesto del título (112 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m/z = 626,6 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,432 (16,00), 1,669 (1,03), 1,678 (1,18), 2,159 (1,25), 2,518 (1,42), 2,523 (1,10), 3,502 (1,18), 3,518 (1,03), 3,633 (1,21), 3,762 (1,19), 6,860 (0,90), 6,880 (0,93), 7,468 (0,69), 7,483 (0,72), 7,579 (0,70), 7,587 (0,69), 7,601 (0,70), 7,608 (0,69), 8,172 (3,23), 8,801 (1,42), 8,821 (1,36).

Ejemplo 226

sal del ácido clorhídrico de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(piperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



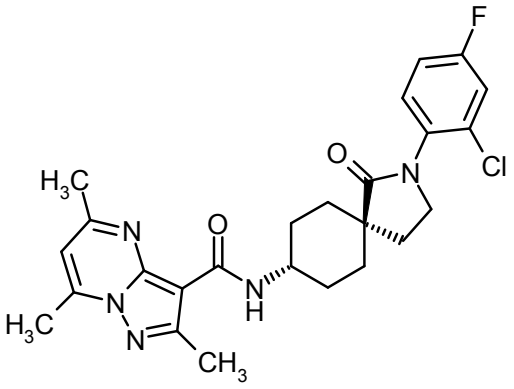
Se agregó ácido clorhídrico (330 µl, 4,0 M en dioxano, 1,3 mmol) a una suspensión de 4-(3-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (isómero 1) (82,0 mg, 131 µmol) en diclorometano (1,4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se recolectó el precipitado mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (73 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 526,6 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,390 (1,11), 1,404 (1,26), 1,420 (1,45), 1,433 (1,30), 1,447 (0,76), 1,463 (0,57), 1,664 (4,66), 1,673 (5,38), 1,690 (3,13), 1,698 (2,33), 1,907 (0,80), 1,995 (1,72), 2,003 (1,79), 2,026 (1,72), 2,034 (1,53), 2,133 (2,90), 2,151 (5,54), 2,168 (3,05), 2,323 (0,76), 2,327 (1,07), 2,332 (0,76), 2,518 (2,98), 2,523 (2,02), 2,665 (0,76), 2,669 (1,07), 2,673 (0,73), 3,254 (4,01), 3,266 (5,58), 3,278 (4,32), 3,385 (0,42), 3,565 (0,42), 3,608 (3,13), 3,626 (5,42), 3,642 (2,98), 3,710 (0,69), 3,720 (0,84), 3,729 (0,73), 3,738 (0,88), 3,748 (0,65), 3,956 (4,20), 3,969 (5,58), 3,981 (3,93), 6,929 (4,12), 6,948 (4,20), 7,294 (1,45), 7,301 (1,53), 7,315 (2,14), 7,322 (2,41), 7,336 (1,72), 7,343 (1,79), 7,464 (2,98), 7,478 (3,25), 7,486 (2,60), 7,501 (2,41), 7,583 (3,09), 7,591 (3,28), 7,605 (3,25), 7,612 (3,28), 7,626 (2,60), 7,644 (2,41), 8,218 (16,00), 8,231 (0,42), 8,881 (6,45), 8,900 (6,00), 9,190 (0,61).

Ejemplo 227

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-2,5,7-trimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



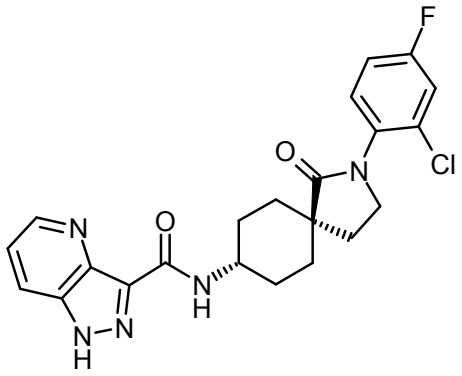
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (168 mg, 323 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (230 µl, 1,3 mmol) a una mezcla de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (80,0 mg, 270 µmol) y ácido 2,5,7-trimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (69,1 mg, 337 µmol, Cas No 1158269-53-4) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla, y se agitó el residuo con metanol. Se recolectó el precipitado formado por filtración y se purificó mediante cromatografía flash (gradiente acetato de etilo/metanol, 0 % -> 30% metanol) para dar el compuesto del título (65 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,24 min; MS (ESIneg): m/z = 482 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,434 (0,50), 1,456 (0,71), 1,477 (0,61), 1,678 (2,39), 1,687 (2,74), 1,703 (1,78), 1,999 (0,88), 2,008 (0,92), 2,019 (0,61), 2,031 (0,86), 2,040 (0,79), 2,149 (1,51), 2,166 (2,85), 2,183 (1,57), 2,327 (0,42), 2,518 (1,45), 2,523 (0,92), 2,605 (14,41), 2,632 (16,00), 2,645 (0,53), 2,658 (0,46), 2,669 (0,47), 2,698 (8,44), 2,700 (8,86), 3,611 (1,60), 3,629 (2,82), 3,646 (1,53), 3,800 (0,43), 3,818 (0,42), 7,053 (3,02), 7,055 (3,05), 7,288 (0,66), 7,295 (0,76), 7,310 (1,08), 7,317 (1,18), 7,331 (0,80), 7,338 (0,91), 7,470 (1,48), 7,485 (1,58), 7,492 (1,29), 7,507 (1,21), 7,578 (1,53), 7,585 (1,58), 7,600 (1,57), 7,607 (1,53), 8,252 (1,24), 8,271 (1,20).

Ejemplo 228

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida



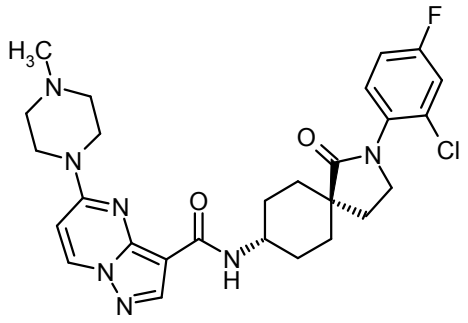
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxílico (55,0 mg, 337 µmol, Cas No 1260648-73-4) como socio de acoplamiento. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para dar el compuesto del título (9,0 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,98 min; MS (ESIneg): m/z = 440 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,232 (0,82), 1,489 (1,15), 1,520 (2,67), 1,543 (4,35), 1,561 (3,77), 1,592 (1,97), 1,691 (14,24), 1,700 (16,00), 1,717 (10,13), 1,897 (0,57), 1,995 (5,13), 2,004 (5,37), 2,027 (4,92), 2,036 (4,43), 2,074 (4,35), 2,160 (8,04), 2,177 (15,34), 2,194 (8,41), 2,318 (0,90), 2,323 (1,81), 2,327 (2,42), 2,331 (1,72), 2,337 (0,86), 2,523 (5,46), 2,660 (0,82), 2,665 (1,68), 2,669 (2,38), 2,674 (1,64), 2,678 (0,74), 3,616 (8,62), 3,633 (15,14), 3,650 (8,25), 3,868 (1,03), 3,887 (1,93), 3,898 (2,42), 3,906 (2,05), 3,916 (2,38), 3,926 (1,85), 3,945 (0,90), 5,759 (0,70), 7,290 (3,12), 7,298 (3,57), 7,312 (5,70), 7,319 (6,15), 7,333 (3,90), 7,340 (4,23), 7,472 (7,51), 7,481 (7,79), 7,486 (8,78), 7,493 (10,99), 7,503 (7,71), 7,509 (6,85), 7,514 (7,55), 7,581 (7,38), 7,588 (7,30), 7,602 (7,38), 7,610 (7,18), 8,163 (5,91), 8,166 (5,91), 8,185 (5,70), 8,629 (4,06), 8,648 (3,98), 8,682 (8,53), 8,685 (8,70), 8,693 (8,33), 8,696 (7,71).

Ejemplo 229

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



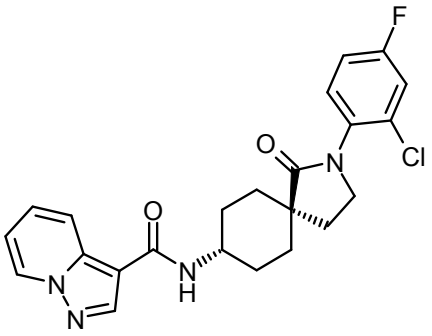
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando 5-(4-metilpiperazin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato sódico (127 mg, 337 µmol) como socio de acoplamiento. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (24,0 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 540 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,347 (1,13), 1,363 (1,27), 1,379 (1,44), 1,391 (1,25), 1,406 (0,72), 1,662 (4,48), 1,671 (5,39), 1,688 (2,93), 1,697 (2,19), 1,825 (0,76), 2,003 (1,68), 2,012 (1,77), 2,036 (1,68), 2,043 (1,54), 2,120 (2,58), 2,137 (4,95), 2,154 (2,72), 2,241 (16,00), 2,304 (0,60), 2,323 (0,70), 2,327 (0,93), 2,331 (0,67), 2,442 (4,17), 2,454 (6,05), 2,467 (4,60), 2,523 (2,28), 2,665 (0,66), 2,669 (0,89), 2,673 (0,64), 3,609 (2,83), 3,626 (4,94), 3,643 (2,66), 3,725 (4,66), 3,738 (5,93), 3,750 (4,28), 6,882 (3,39), 6,901 (3,45), 7,287 (1,02), 7,294 (1,12), 7,308 (1,83), 7,316 (1,97), 7,330 (1,25), 7,337 (1,30), 7,462 (2,28), 7,477 (2,45), 7,485 (1,97), 7,499 (1,80), 7,578 (2,29), 7,585 (2,34), 7,599 (2,34), 7,606 (2,25), 7,770 (2,29), 7,788 (2,22), 8,156 (9,57), 8,758 (4,37), 8,779 (4,26).

Ejemplo 230

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxamida



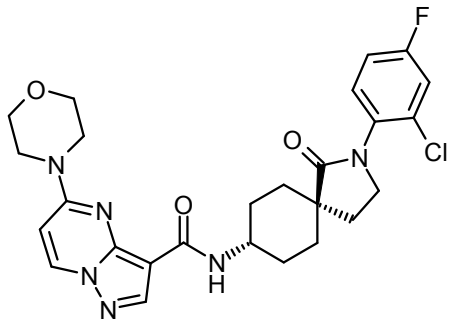
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido pirazolo[1,5-a]piridin-3-carboxílico (36,5 mg, 225 µmol, Cas No 16205-46-2) como socio de acoplamiento. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa (Método 9), seguido por recristalización a partir de acetonitrilo para dar el compuesto del título (32,0 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,05 min; MS (ESIneg): m/z = 439 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,459 (1,77), 1,471 (2,26), 1,489 (2,15), 1,502 (2,46), 1,532 (1,11), 1,620 (1,15), 1,644 (3,54), 1,654 (3,47), 1,674 (6,80), 1,684 (5,97), 1,864 (2,60), 1,873 (2,74), 1,896 (2,50), 1,905 (2,22), 2,075 (1,39), 2,123 (4,37), 2,140 (8,12), 2,158 (4,55), 2,322 (0,80), 2,327 (1,11), 2,332 (0,80), 2,518 (3,23), 2,523 (2,39), 2,665 (0,80), 2,669 (1,11), 2,673 (0,76), 3,620 (4,86), 3,628 (1,35), 3,637 (8,36), 3,655 (4,72), 3,795 (1,01), 3,805 (1,28), 3,814 (1,08), 3,824 (1,25), 7,026 (2,43), 7,030 (2,33), 7,043 (4,65), 7,047 (4,55), 7,060 (2,64), 7,064 (2,60), 7,290 (2,12), 7,297 (2,33), 7,311 (3,19), 7,319 (3,64), 7,333 (2,46), 7,340 (2,88), 7,426 (2,78), 7,429 (2,98), 7,443 (2,92), 7,446 (3,02), 7,449 (3,26), 7,451 (3,33), 7,463 (5,24), 7,468 (3,12), 7,478 (5,00), 7,485 (3,99), 7,500 (3,71), 7,581 (4,72), 7,588 (4,86), 7,603 (4,82), 7,610 (4,65), 8,008 (3,68), 8,028 (3,57), 8,197 (3,05), 8,200 (4,93), 8,203 (3,19), 8,219 (2,78), 8,222 (4,41), 8,226 (2,74), 8,574 (16,00), 8,744 (3,37), 8,747 (6,39), 8,749 (3,44), 8,761 (3,47), 8,764 (6,11), 8,766 (3,19).

Ejemplo 231

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



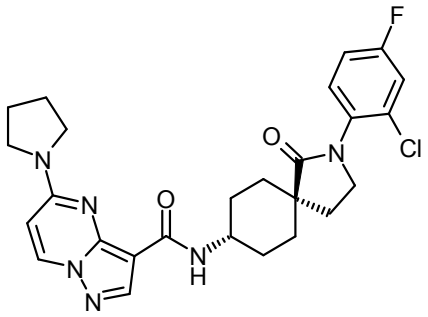
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 5-(morfolin-4-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (83,6 mg, 337 µmol) como socio de acoplamiento. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa (Método 9), seguido por recristalización a partir de acetonitrilo para dar el compuesto del título (58,0 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 527 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,358 (1,37), 1,372 (1,54), 1,388 (1,74), 1,401 (1,54), 1,657 (5,47), 1,666 (6,53), 1,683 (3,73), 1,692 (2,70), 1,993 (2,02), 2,003 (2,12), 2,014 (1,40), 2,026 (2,02), 2,035 (1,81), 2,119 (3,38), 2,137 (6,46), 2,154 (3,56), 2,518 (3,25), 2,523 (2,05), 2,669 (0,89), 3,604 (3,69), 3,622 (6,39), 3,639 (3,49), 3,722 (7,21), 3,730 (10,32), 3,748 (10,36), 3,755 (7,01), 3,759 (6,53), 6,875 (5,06), 6,894 (4,99), 7,286 (1,57), 7,294 (1,61), 7,308 (2,46), 7,315 (2,70), 7,328 (1,81), 7,336 (1,95), 7,461 (3,42), 7,476 (3,62), 7,483 (2,91), 7,498 (2,70), 7,577 (3,35), 7,584 (3,52), 7,598 (3,49), 7,605 (3,42), 7,721 (3,01), 7,739 (2,87), 8,175 (16,00), 8,798 (7,18), 8,817 (6,91).

Ejemplo 232

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



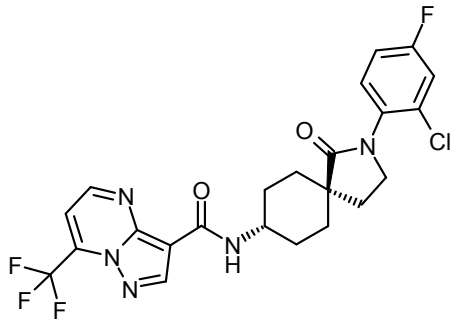
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 5-(pirrolidin-1-il)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (78,3 mg, 337 µmol) como socio de acoplamiento. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se agitó el residuo con metanol. Se recolectó el precipitado formado por filtración y se secó para dar el compuesto del título (78,0 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 511 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,340 (1,17), 1,349 (1,39), 1,360 (3,35), 1,369 (3,61), 1,380 (3,95), 1,388 (3,69), 1,399 (1,96), 1,408 (1,69), 1,683 (14,38), 1,697 (6,02), 1,702 (5,87), 1,719 (1,66), 2,024 (10,84), 2,030 (11,07), 2,052 (6,10), 2,057 (5,35), 2,128 (6,02), 2,139 (11,29), 2,151 (6,48), 2,384 (1,28), 2,460 (1,02), 2,514 (16,00), 2,517 (14,68), 2,612 (1,54), 3,279 (1,05), 3,292 (2,90), 3,330 (11,71), 3,352 (2,48), 3,542 (5,95), 3,599 (6,06), 3,614 (8,73), 3,625 (12,24), 3,637 (6,81), 3,727 (1,77), 3,733 (2,15), 3,739 (1,92), 3,745 (2,18), 3,751 (1,81), 6,518 (7,12), 6,531 (7,15), 7,291 (1,77), 7,295 (1,96), 7,305 (3,73), 7,309 (3,92), 7,319 (2,33), 7,324 (2,33), 7,463 (3,76), 7,473 (4,18), 7,478 (3,69), 7,488 (3,31), 7,571 (3,73), 7,576 (3,80), 7,586 (3,92), 7,590 (3,76), 7,945 (5,08), 7,957 (5,08), 8,117 (12,27), 8,704 (6,89), 8,717 (7,12).

Ejemplo 233

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



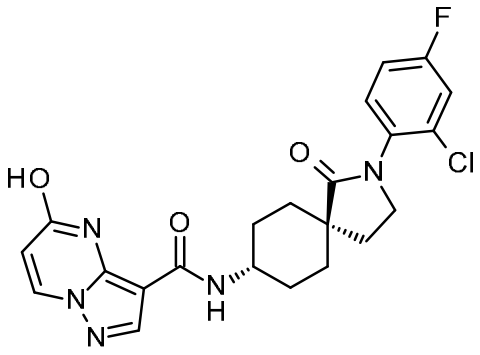
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (77,9 mg, 337 µmol, Cas No 869947-41-1) como socio de acoplamiento. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se agitó el residuo con metanol. Se recolectó el precipitado formado por filtración y se secó para dar el compuesto del título (31,0 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,18 min; MS (ESIneg): m/z = 508 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,484 (1,28), 1,514 (2,25), 1,534 (1,78), 1,675 (6,51), 1,684 (7,52), 1,706 (4,92), 1,951 (2,40), 1,960 (2,48), 1,983 (2,32), 1,991 (2,09), 2,149 (3,99), 2,166 (7,63), 2,183 (4,26), 2,323 (0,93), 2,327 (1,32), 2,331 (0,97), 2,518 (4,69), 2,523 (2,94), 2,665 (0,93), 2,669 (1,28), 2,673 (0,93), 3,612 (4,22), 3,630 (7,52), 3,647 (4,11), 3,856 (1,20), 3,876 (1,16), 7,289 (1,70), 7,296 (1,78), 7,310 (2,79), 7,318 (3,14), 7,331 (2,05), 7,339 (2,21), 7,466 (3,80), 7,480 (4,03), 7,488 (3,33), 7,502 (3,06), 7,579 (3,84), 7,586 (3,87), 7,600 (3,87), 7,608 (3,72), 7,829 (3,84), 7,835 (6,35), 7,847 (7,86), 8,753 (16,00), 9,017 (5,66), 9,028 (5,31).

Ejemplo 234

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



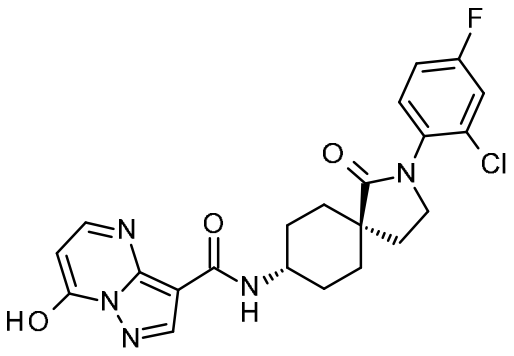
Se agitó una mezcla de (mu-1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano-kappaN^1:kappaN^4) (hexametil) dialuminio (124 mg, 483 µmol, Cas No 137203-34-0) y 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (143 mg, 483 µmol) en tetrahidrofurano (8,2 ml) en un tubo sellado a 40°C durante 1 h seguido por 1 h a temperatura ambiente. Se agregó 5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 483 µmol, Cas No 926663-00-5) y se agitó la mezcla durante 1 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se vertió la mezcla en agua helada, se extrajo con diclorometano (3x) y se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un filtro siliconado y se concentraron. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para dar el compuesto del título (7,8 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,61 min; MS (ESIpos): m/z = 458 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,232 (0,70), 1,417 (1,25), 1,429 (1,48), 1,448 (1,40), 1,460 (1,64), 1,610 (0,86), 1,634 (2,26), 1,644 (2,19), 1,665 (4,53), 1,862 (1,80), 1,886 (1,64), 1,907 (2,03), 2,115 (2,89), 2,133 (5,39), 2,150 (2,97), 2,318 (1,40), 2,322 (3,20), 2,327 (4,53), 2,332 (3,28), 2,336 (1,48), 2,518 (16,00), 2,523 (10,07), 2,539 (5,46), 2,660 (1,48), 2,664 (3,20), 2,669 (4,60), 2,673 (3,36), 2,678 (1,48), 3,613 (3,28), 3,631 (5,54), 3,648 (3,04), 3,753 (0,86), 3,772 (0,86), 6,094 (0,78), 7,288 (1,48), 7,295 (1,56), 7,309 (2,26), 7,317 (2,50), 7,330 (1,72), 7,337 (1,87), 7,460 (3,12), 7,475 (3,28), 7,482 (2,65), 7,497 (2,34), 7,578 (3,12), 7,586 (3,12), 7,601 (3,12), 7,608 (3,12), 8,090 (0,86), 8,233 (1,48), 8,516 (0,70).

Ejemplo 235

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-hidroxipirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



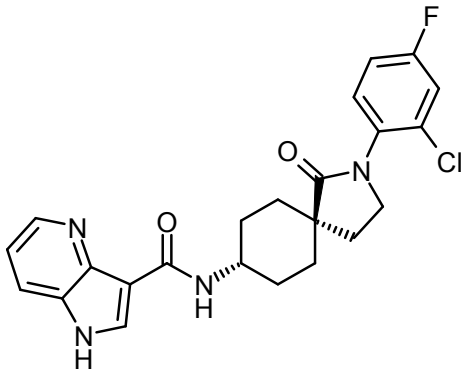
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-oxo-4,5-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando 7-oxo-4,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 483 µmol, Cas No 104556-86-7) como socio de acoplamiento para dar el compuesto del título (6,0 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,71 min; MS (ESIpos): m/z = 458 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 12,11 (br d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (br d, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 5,85 (br d, 1H), 3,86-3,73 (m, 1H), 3,64 (t, 2H), 2,14 (t, 2H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 4H), 1,54-1,40 (m, 2H)

Ejemplo 236

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida



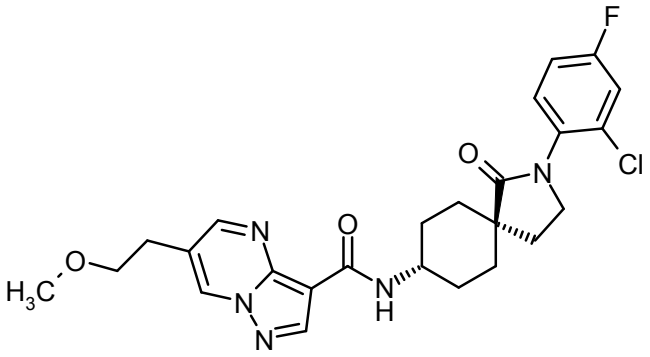
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxílico (301 mg, 1,85 mmol, Cas No 860496-20-4) como socio de acoplamiento. Para la elaboración, se agitó la mezcla de reacción con agua y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y metanol para dar el compuesto del título (324 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,14 min; MS (ESIneg): m/z = 439 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,447 (1,09), 1,455 (1,19), 1,467 (1,34), 1,477 (1,90), 1,496 (1,54), 1,682 (6,04), 1,691 (6,89), 1,707 (4,55), 1,713 (4,09), 1,997 (2,19), 2,005 (2,28), 2,016 (1,47), 2,028 (2,12), 2,036 (1,96), 2,164 (3,79), 2,181 (7,10), 2,198 (4,00), 2,327 (0,86), 2,518 (2,95), 2,523 (1,87), 2,669 (0,88), 3,612 (4,09), 3,630 (7,10), 3,647 (3,93), 3,841 (1,07), 3,860 (1,07), 7,236 (3,90), 7,248 (3,82), 7,257 (3,99), 7,268 (4,02), 7,288 (1,78), 7,295 (1,81), 7,310 (2,66), 7,317 (3,08), 7,330 (2,07), 7,338 (2,22), 7,470 (3,73), 7,485 (3,88), 7,492 (3,16), 7,506 (2,93), 7,578 (3,87), 7,585 (3,91), 7,600 (3,90), 7,607 (3,70), 7,906 (4,93), 7,909 (4,96), 7,926 (4,52), 7,930 (4,52), 8,166 (16,00), 8,474 (4,55), 8,478 (4,61), 8,486 (4,52), 8,489 (4,15), 8,715 (3,23), 8,734 (3,11).

Ejemplo 237

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



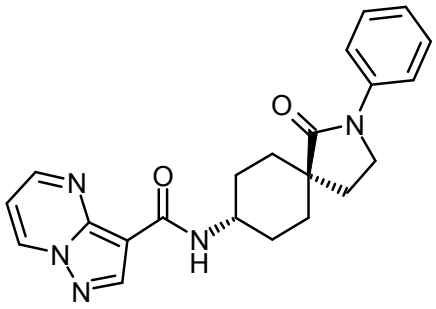
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-(2-hidroxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 6-(2-metoxietil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (91,3 mg, 413 µmol) como socio de acoplamiento. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante HPLC preparativa [Instrumento: Sistema de autopurificación Waters; Columna: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 % vol. (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,00–0,50 min 24% B (25->70mL/min), 0,51–5,50 min 24-55% B (70ml/min), DAD scan: 210-400 nm] para dar el compuesto del título (10,5 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,107 (2,06), 1,459 (0,41), 1,484 (0,68), 1,503 (0,54), 1,669 (1,96), 1,677 (2,20), 1,693 (1,52), 1,962 (0,74), 1,986 (0,71), 2,147 (1,15), 2,165 (2,16), 2,182 (1,22), 2,323 (1,42), 2,327 (2,00), 2,332 (1,42), 2,518 (7,48), 2,523 (4,67), 2,665 (1,45), 2,669 (2,00), 2,673 (1,42), 2,935 (0,95), 2,950 (2,06), 2,966 (1,05), 3,263 (16,00), 3,607 (2,20), 3,622 (3,79), 3,638 (1,69), 3,643 (1,39), 7,289 (0,47), 7,296 (0,58), 7,311 (0,85), 7,317 (0,91), 7,331 (0,61), 7,338 (0,61), 7,466 (1,12), 7,481 (1,18), 7,489 (0,98), 7,503 (0,85), 7,580 (1,12), 7,587 (1,12), 7,601 (1,12), 7,609 (1,08), 7,780 (1,01), 7,800 (0,98), 8,518 (4,74), 8,773 (2,16), 8,779 (2,20), 9,196 (1,79), 9,201 (1,73).

Ejemplo 238

N-[(trans)-1-oxo-2-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



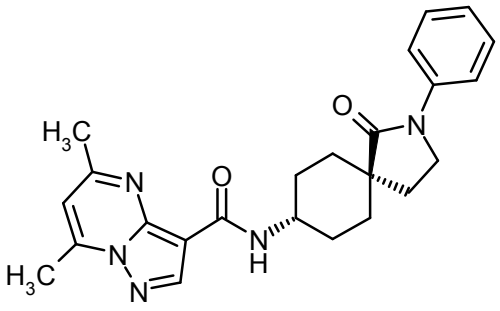
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (179 mg, 344 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (250 µl, 1,4 mmol) a una mezcla de 8-amino-2-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (70,0 mg, 286 µmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (58,4 mg, 358 µmol, Cas No 25940-35-6) en N,N-dimetilformamida (3,2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla, y se agitó el residuo con metanol. Se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y metanol y se secó para dar el compuesto del título (69 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,02 min; MS (ESIneg): m/z = 388 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,430 (0,53), 1,440 (0,71), 1,461 (1,86), 1,471 (1,94), 1,492 (2,03), 1,501 (2,12), 1,522 (1,06), 1,532 (0,88), 1,620 (1,24), 1,655 (5,39), 1,665 (4,15), 1,690 (2,39), 1,698 (2,65), 1,723 (0,71), 1,731 (0,71), 1,943 (2,21), 1,952 (2,30), 1,963 (1,41), 1,976 (2,12), 1,984 (1,94), 2,085 (3,80), 2,102 (6,81), 2,119 (3,98), 2,322 (0,62), 2,327 (0,88), 2,332 (0,62), 2,518 (2,83), 2,523 (1,94), 2,665 (0,62), 2,669 (0,88), 2,673 (0,62), 2,727 (1,86), 2,888 (2,21), 3,299 (0,44), 3,306 (0,71), 3,309 (0,71), 3,376 (0,88), 3,385 (0,62), 3,783 (4,24), 3,800 (7,25), 3,817 (4,51), 3,834 (1,15), 3,844 (0,88), 3,854 (1,15), 3,864 (0,88), 3,873 (0,44), 3,882 (0,44), 7,111 (1,06), 7,114 (1,94), 7,117 (1,15), 7,133 (4,24), 7,148 (1,50), 7,151 (2,56), 7,154 (1,50), 7,260 (4,07), 7,271 (3,80), 7,278 (3,80), 7,288 (4,07), 7,351 (0,71), 7,357 (5,04), 7,361 (1,86), 7,375 (5,66), 7,378 (6,45), 7,392 (1,59), 7,397 (4,86), 7,682 (6,28), 7,685 (7,34), 7,704 (6,36), 7,707 (5,04), 7,817 (3,09), 7,836 (3,01), 8,580 (16,00), 8,820 (4,69), 8,824 (4,95), 8,830 (4,51), 8,834 (4,51), 9,307 (4,77), 9,312 (5,04), 9,325 (5,04), 9,330 (4,51).

Ejemplo 239

5,7-dimetil-N-[(trans)-1-oxo-2-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



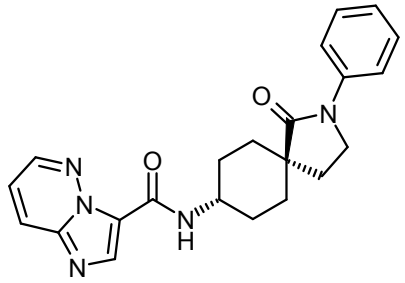
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-1-oxo-2-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (68,5 mg, 358 µmol, Cas No 90349-23-8) como socio de acoplamiento para dar el compuesto del título (106 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,15 min; MS (ESIneg): m/z = 416 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,443 (0,74), 1,453 (0,74), 1,473 (0,80), 1,482 (0,85), 1,504 (0,43), 1,625 (0,53), 1,659 (1,86), 1,664 (1,81), 1,672 (1,44), 1,698 (0,96), 1,705 (1,06), 1,985 (0,85), 1,993 (0,90), 2,005 (0,58), 2,017 (0,85), 2,026 (0,74), 2,090 (1,54), 2,107 (2,76), 2,125 (1,65), 2,518 (1,12), 2,523 (0,80), 2,632 (16,00), 2,669 (0,43), 2,728 (1,44), 2,734 (8,61), 2,737 (9,14), 2,887 (1,01), 3,316 (0,43), 3,321 (0,43), 3,325 (0,48), 3,375 (1,12), 3,384 (0,64), 3,386 (0,69), 3,390 (0,58), 3,394 (0,80), 3,785 (1,91), 3,803 (3,14), 3,820 (1,91), 7,111 (0,48), 7,114 (0,96), 7,117 (0,69), 7,122 (3,03), 7,124 (3,08), 7,133 (1,97), 7,148 (0,64), 7,151 (1,17), 7,154 (0,64), 7,357 (2,23), 7,361 (0,74), 7,375 (2,34), 7,378 (2,76), 7,392 (0,64), 7,397 (2,13), 7,683 (2,60), 7,686 (3,08), 7,700 (0,74), 7,705 (2,76), 7,708 (2,07), 8,013 (1,28), 8,031 (1,22), 8,497 (7,65).

Ejemplo 240

N-[(trans)-1-oxo-2-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida



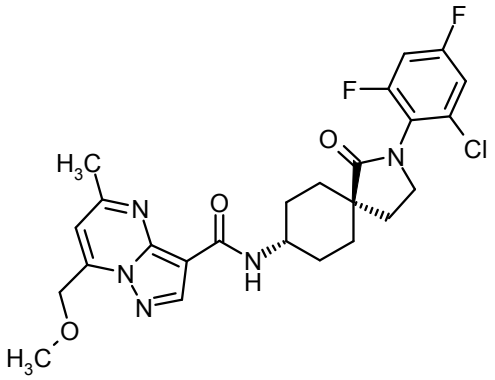
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-1-oxo-2-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida usando ácido imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (58,4 mg, 358 µmol, Cas No 1308384-58-8) como socio de acoplamiento. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se agitó el residuo con metanol. Se recolectó el precipitado formado por filtración y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (29,0 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,99 min; MS (ESIneg): m/z = 388 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,484 (0,84), 1,495 (1,02), 1,515 (2,91), 1,526 (2,95), 1,546 (3,24), 1,556 (3,36), 1,577 (1,60), 1,586 (1,56), 1,633 (1,76), 1,667 (10,70), 1,700 (3,60), 1,707 (3,94), 1,733 (0,95), 1,740 (0,93), 1,964 (3,56), 1,971 (3,74), 1,995 (3,42), 2,002 (3,11), 2,088 (5,21), 2,105 (9,65), 2,123 (5,47), 2,327 (1,08), 2,669 (1,08), 3,791 (5,56), 3,808 (9,91), 3,825 (5,38), 3,854 (0,74), 3,873 (1,38), 3,884 (1,73), 3,892 (1,44), 3,902 (1,69), 3,912 (1,33), 3,930 (0,63), 7,116 (2,41), 7,134 (5,47), 7,153 (3,25), 7,358 (5,99), 7,380 (9,19), 7,398 (5,70), 7,451 (4,55), 7,462 (4,44), 7,474 (4,67), 7,485 (4,87), 7,687 (9,85), 7,707 (8,68), 8,306 (16,00), 8,338 (5,30), 8,342 (5,52), 8,361 (4,98), 8,365 (5,03), 8,479 (4,21), 8,498 (4,12), 8,786 (4,85), 8,789 (5,07), 8,797 (4,98), 8,800 (4,69).

Ejemplo 241

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (218 mg, 419 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (300 µl, 1,7 mmol) a una mezcla de 8-amino-2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (200 mg, 55 % de pureza, 349 µmol) y una mezcla de regioisómeros de ácido 5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (isómero 1) y ácido 7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (isómero 2) (92,8 mg, 419 µmol) en N,N-dimetilformamida (3,9 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [Instrumento: Sistema de autopurificación Waters; Columna: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; eluyente A: agua + amoníaco acuoso al 0,2% vol. (32%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,00–0,50 min 38% B (25->70ml/min), 0,51–5,50 min 38-60% B (70ml/min), DAD scan: 210-400 nm] para dar N-[(trans)-2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (19,9 mg, 11% de rendimiento, R_t = 4,54 – 4,79 min) y N-[(trans)-2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (61,7 mg, 34% de rendimiento, R_t = 3,78-4,03 min)

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida:

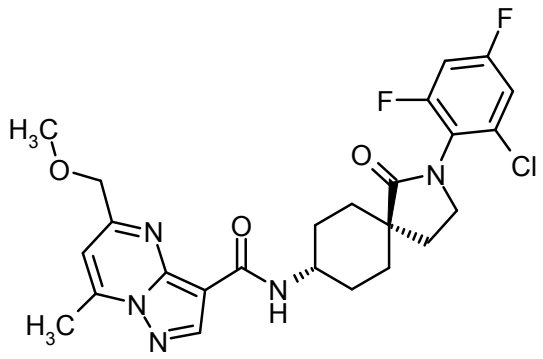
LC-MS (Método 2): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,469 (0,51), 1,481 (0,55), 1,499 (0,61), 1,510 (0,58), 1,671 (1,16), 1,681 (1,29), 1,694 (1,25), 1,710 (0,75), 1,722 (0,45),

1,994 (0,66), 2,003 (0,68), 2,013 (0,46), 2,025 (0,65), 2,035 (0,59), 2,059 (0,55), 2,197 (0,88), 2,214 (1,81), 2,232 (1,04), 2,327 (0,43), 2,518 (1,24), 2,523 (0,88), 2,669 (0,47), 2,693 (11,36), 3,521 (16,00), 3,540 (0,41), 3,547 (0,75), 3,633 (0,68), 3,640 (0,43), 3,651 (0,50), 3,657 (0,56), 4,961 (3,83), 4,964 (3,79), 7,165 (2,56), 7,504 (0,44), 7,511 (0,63), 7,527 (0,60), 7,535 (1,09), 7,542 (0,87), 7,546 (0,77), 7,549 (0,58), 7,554 (0,66), 7,558 (0,88), 7,564 (0,87), 7,568 (0,73), 7,571 (0,43), 7,575 (0,49), 7,983 (0,96), 8,002 (0,92), 8,504 (4,99), 8,514 (0,41).

Ejemplo 242

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



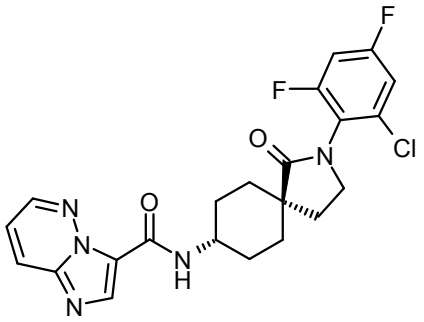
Se aisló como producto secundario en la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-(metoximetil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida: (61,7 mg, 34% de rendimiento, R_t = 3,78-4,03 min)

LC-MS (Método 2): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 518 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,453 (0,47), 1,464 (0,51), 1,483 (0,56), 1,493 (0,53), 1,672 (1,08), 1,682 (1,21), 1,694 (1,17), 1,710 (0,74), 1,722 (0,44), 1,994 (0,61), 2,003 (0,64), 2,026 (0,60), 2,035 (0,55), 2,190 (0,84), 2,207 (1,74), 2,224 (0,99), 2,518 (1,05), 2,523 (0,69), 2,802 (5,97), 2,804 (6,34), 3,463 (16,00), 3,527 (0,58), 3,532 (0,47), 3,551 (0,69), 3,636 (0,64), 3,654 (0,45), 3,660 (0,54), 4,665 (6,91), 7,242 (2,03), 7,244 (2,05), 7,512 (0,57), 7,528 (0,53), 7,536 (0,99), 7,543 (0,80), 7,547 (0,71), 7,550 (0,54), 7,554 (0,63), 7,558 (0,80), 7,565 (0,81), 7,568 (0,68), 7,575 (0,48), 7,960 (0,89), 7,979 (0,85), 8,560 (4,95).

Ejemplo 243

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (164 mg, 315 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (230 µl, 1,3 mmol) a una mezcla de 8-amino-2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (150 mg, 55% de pureza 262 µmol) y ácido imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (53,4 mg, 328 µmol, Cas No 1308384-58-8) en N,N-dimetilformamida (2,9 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Para la elaboración, se concentró la mezcla y se agitó el residuo con metanol. Se recolectó el precipitado formado por filtración y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (22,5 mg).

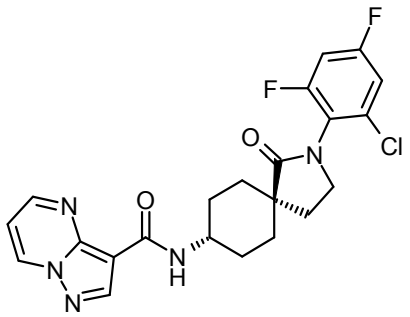
LC-MS (Método 2): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,502 (0,46), 1,515 (0,48), 1,531 (1,52), 1,544 (1,59), 1,561 (1,93), 1,573 (1,84), 1,591 (1,08), 1,603 (0,95), 1,677 (3,95), 1,686 (4,32), 1,694 (4,10), 1,710 (2,69), 1,721 (1,59), 1,734 (0,56), 1,744 (0,48), 1,976 (2,04), 1,984 (2,17), 2,007 (2,04), 2,014 (1,87), 2,193 (2,60), 2,211 (5,51), 2,230 (3,28), 2,322 (0,76), 2,326 (1,06), 2,332 (0,78), 2,518 (8,68), 2,522 (6,51), 2,539 (1,74), 2,664 (0,76), 2,669 (1,09), 2,673 (0,80), 3,509 (0,80), 3,527 (1,93), 3,532 (1,67), 3,544 (1,26), 3,551 (2,35), 3,567 (1,17), 3,618 (1,19), 3,634 (2,11), 3,637 (1,78), 3,642 (1,39), 3,653 (1,61), 3,658 (1,87), 3,677 (0,85), 3,861 (0,43), 3,871 (0,48), 3,879 (0,85), 3,889 (1,06), 3,898 (0,87), 3,908 (1,04), 3,917 (0,82), 3,937 (0,41), 7,450 (5,01), 7,461 (4,56), 7,473 (4,78), 7,485 (5,14), 7,504 (1,41),

7,511 (2,00), 7,527 (1,84), 7,535 (3,45), 7,542 (2,69), 7,546 (2,41), 7,549 (1,89), 7,553 (2,21), 7,558 (2,87), 7,564 (2,80), 7,568 (2,34), 7,570 (1,39), 7,575 (1,80), 8,303 (16,00), 8,338 (4,97), 8,342 (5,49), 8,361 (5,01), 8,364 (4,62), 8,480 (2,93), 8,499 (2,89), 8,787 (3,80), 8,791 (3,95), 8,798 (3,93), 8,802 (3,65).

Ejemplo 244

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



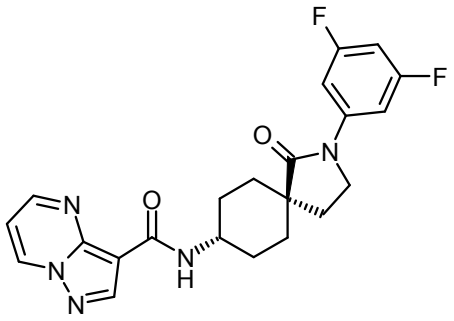
Se preparó de manera análoga a la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4,6-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida usando ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (71,3 mg, 437 µmol, Cas No 25940-35-6) como socio de acoplamiento para dar el compuesto del título (47,0 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 460 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,33 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 2,22 (t, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 4H), 1,57-1,44 (m, 2H)

Ejemplo 245

N-[(trans)-2-(3,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



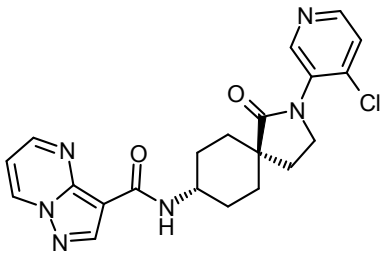
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (100 mg, 193 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (140 µl, 800 µmol) a una mezcla de 8-amino-2-(3,5-difluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (50,0 mg, 161 µmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (28,8 mg, 177 µmol, Cas No 25940-35-6) en N,N-dimetilformamida (1,8 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9) para dar el compuesto del título (44,7 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 426 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,443 (0,92), 1,460 (2,48), 1,472 (2,67), 1,490 (3,02), 1,502 (2,97), 1,520 (1,46), 1,532 (1,31), 1,650 (8,75), 1,658 (11,43), 1,680 (3,50), 1,688 (3,70), 1,713 (0,83), 1,947 (3,50), 1,969 (3,21), 2,092 (4,81), 2,109 (8,85), 2,127 (5,06), 2,323 (2,19), 2,327 (2,82), 2,331 (2,09), 2,523 (8,56), 2,665 (2,24), 2,669 (2,92), 2,673 (2,19), 3,159 (4,23), 3,172 (4,33), 3,788 (5,11), 3,806 (9,48), 3,823 (5,84), 3,835 (1,85), 3,845 (1,41), 3,854 (1,60), 3,865 (1,26), 4,098 (0,97), 4,110 (1,02), 6,982 (0,97), 6,989 (1,85), 6,994 (1,22), 7,006 (2,04), 7,011 (3,70), 7,017 (2,24), 7,034 (1,80), 7,041 (1,07), 7,260 (4,18), 7,271 (4,33), 7,277 (4,33), 7,288 (4,33), 7,500 (4,91), 7,506 (5,98), 7,526 (5,79), 7,531 (5,06), 7,543 (1,02), 7,810 (4,18), 7,830 (4,09), 8,580 (16,00), 8,816 (4,91), 8,821 (5,25), 8,827 (5,06), 8,831 (4,77), 9,309 (5,01), 9,314 (4,72), 9,327 (4,91), 9,331 (4,81).

Ejemplo 246

N-[(trans)-2-(4-cloropiridin-3-il)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



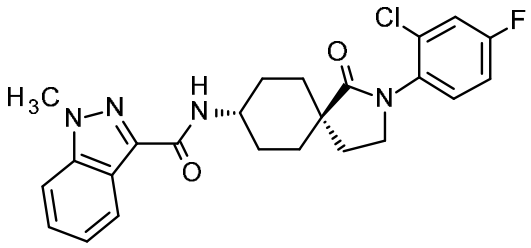
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (105 mg, 201 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (150 µl, 840 µmol) a una mezcla de 8-amino-2-(4-cloropiridin-3-il)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (67,0 mg, 168 µmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (30,1 mg, 184 µmol, Cas No 25940-35-6) en N,N-dimetilformamida (710 µl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Para la elaboración, se agregó agua y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar el compuesto del título (24,0 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,84 min; MS (ESIpos): m/z = 425 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9,33 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,72 (t, 2H), 2,21 (t, 2H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 4H), 1,59-1,44 (m, 2H)

Ejemplo 247

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida

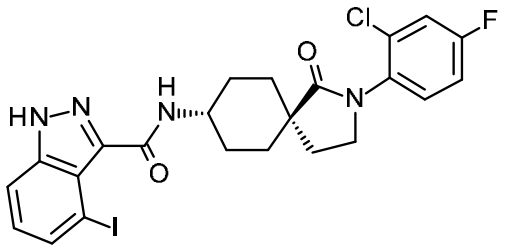


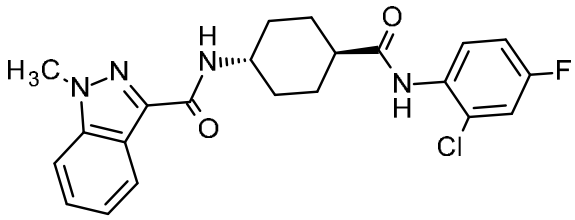
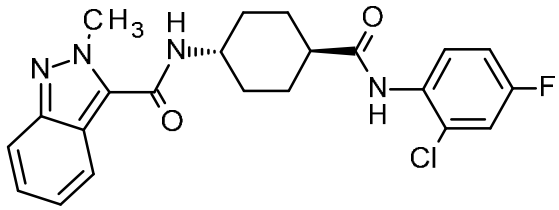
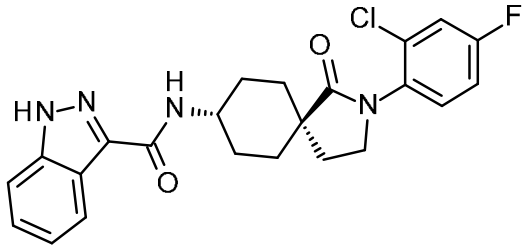
A una solución de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (44,5 mg, 150 µmol) en N-metilpirrolidona (1,0 ml) se le agregó ácido 1-metil-1H-indazol-3-carboxílico (34,4 mg, 195 µmol) en N-metilpirrolidona (1,0 ml). Se agregaron HATU (74,1 mg, 195 µmol) en N-metilpirrolidona (0,5 ml) y N,N-diisopropiletilamina (50,4 mg, 390 µmol) en N-metilpirrolidona (0,5 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se sometió a purificación por HPLC preparativa sin más elaboración para dar 14,7 mg (22 %) del compuesto del título.

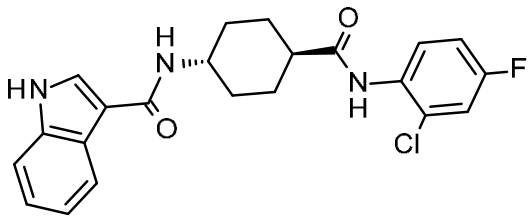
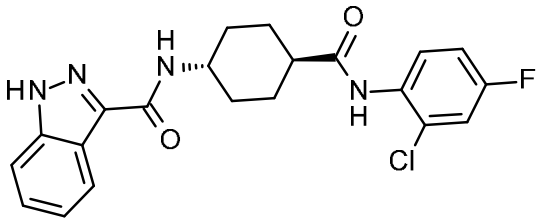
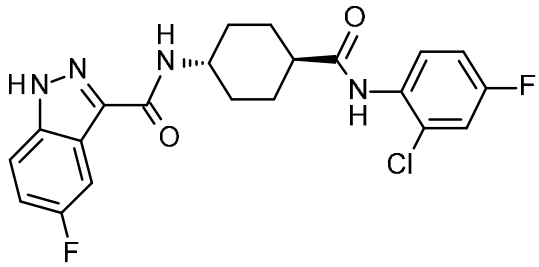
Instrumento MS: Waters ZQ; Instrumento HPLC: Waters UPLC Acquity; Columna: Acquity BEH C18 (Waters), 50mm x 2.1mm, 1.7µm; eluyente A: agua +ácido fórmico al 0,1% vol., eluyente B: acetonitrilo (Lichrosolv Merck); gradiente: 0,0 min 99% A-1.6min 1% A-1.8 min 1%A - 1.81 min 99% A - 2.0min 99 % A; temperatura: 60°C; flujo: 0,8 mL/min; Detección UV PDA 210-400nm.

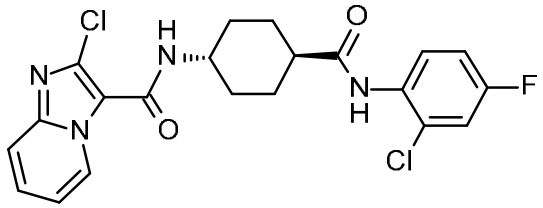
LC-MS : Rt = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 455 [M+H]+ .

Se prepararon los siguientes ejemplos de manera análoga al ejemplo 247:

Ejemplo No	Estructura Nombre	MS (ESIpos) m/z [M+H]+	Tiempo de Retención [min]
248	 N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-iodo-1H-indazol-3-carboxamida	567	1.16

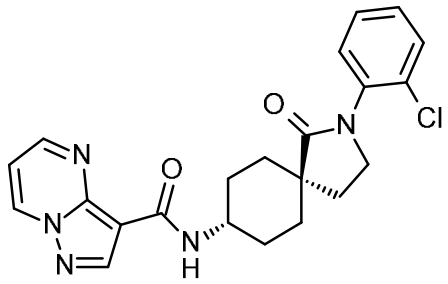
249	 N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-1-metil-1H-indazol-3-carboxamida	429	1.21
250	 N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-2-metil-2H-indazol-3-carboxamida	429	1.21
251	 N-[trans-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-indazol-3-carboxamida	441	1.13

252	 N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-1H-indol-3-carboxamida	414	1.10
253	 N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-1H-indazol-3-carboxamida	415	1.12
254	 N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-fluoro-1H-indazol-	433	1.15

	3-carboxamida		
255	 2-cloro-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-a]piridin-3-carboxamida	449	1.19

Ejemplo 256

N-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (187 mg, 359 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (230 µl, 1,3 mmol) a una mezcla de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (54,8 mg, 326 µmol Cas No Cas No 25940-35-6) y 8-amino-2-(2-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (100 mg, 359 µmol) en N,N-dimetilformamida (3,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Para la elaboración, se agregaron agua (50 ml) y cloruro

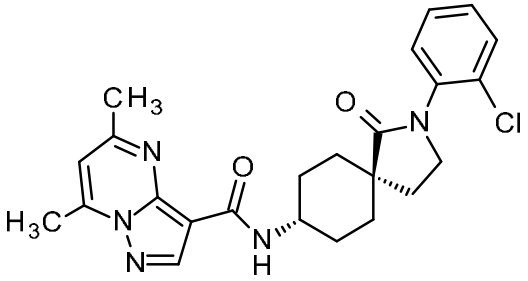
sódico y se recolectó el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (123 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 424,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,471 (1,43), 1,496 (2,10), 1,514 (1,91), 1,678 (7,16), 1,686 (8,14), 1,703 (5,20), 1,963 (2,53), 1,971 (2,64), 1,994 (2,46), 2,003 (2,30), 2,156 (4,42), 2,173 (8,35), 2,190 (4,72), 2,523 (1,96), 3,630 (4,70), 3,648 (8,33), 3,665 (4,63), 3,837 (1,25), 3,856 (1,20), 7,262 (4,32), 7,272 (4,20), 7,279 (4,28), 7,290 (4,37), 7,362 (1,10), 7,373 (2,04), 7,375 (1,87), 7,380 (1,03), 7,386 (3,44), 7,390 (1,65), 7,394 (1,97), 7,400 (1,75), 7,404 (7,11), 7,408 (10,86), 7,412 (12,76), 7,419 (3,82), 7,422 (4,75), 7,426 (1,75), 7,559 (3,02), 7,562 (4,95), 7,566 (2,85), 7,577 (2,43), 7,581 (3,87), 7,584 (2,37), 7,818 (3,48), 7,838 (3,41), 8,581 (16,00), 8,823 (4,75), 8,827 (5,36), 8,833 (4,95), 8,838 (4,83), 9,311 (4,94), 9,315 (5,14), 9,328 (4,98), 9,333 (5,03).

Ejemplo 257

N-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (187 mg, 359 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (230 µl, 1,3 mmol) a una mezcla de ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (65,6 mg, 326 µmol, Cas No 90349-23-8) y 8-amino-2-(2-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (100 mg, 359 µmol) en N,N-dimetilformamida (3,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Para la elaboración, se agregó agua (35 ml)

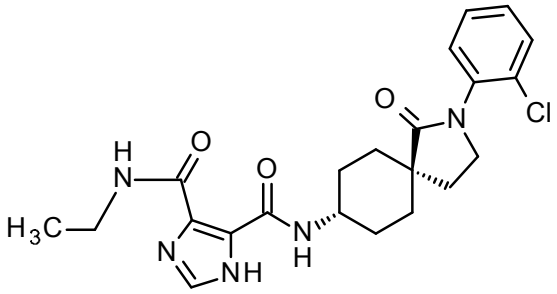
y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (125 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 452,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,765 (2,78), 1,774 (2,11), 1,805 (1,20), 2,215 (1,71), 2,232 (3,19), 2,249 (1,84), 2,572 (1,37), 2,679 (16,00), 2,786 (9,37), 2,788 (9,83), 3,688 (1,89), 3,705 (3,26), 3,723 (1,86), 7,093 (3,17), 7,095 (3,17), 7,381 (0,65), 7,388 (0,78), 7,396 (1,46), 7,401 (0,91), 7,405 (1,50), 7,413 (5,09), 7,415 (5,99), 7,420 (3,48), 7,429 (1,24), 7,430 (1,22), 7,552 (1,26), 7,555 (1,57), 7,559 (0,88), 7,569 (0,86), 7,572 (1,60), 7,576 (0,90), 8,046 (1,28), 8,065 (1,25), 8,265 (6,38), 8,496 (7,10).

Ejemplo 258

N^5-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-etil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



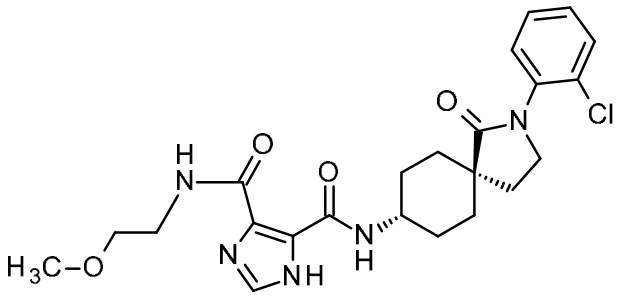
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 259 µmol) y etanamina (650 µl, 2,0 M, 1,3 mmol, Cas No 75-04-7) en tetrahidrofurano (4,2 ml) durante 20 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó salmuera y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un filtro siliconado, se concentraron y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25g cartucho Snap, gradiente diclorometano /etanol, 0% -> 18% etanol) para dar el compuesto del título (43,0 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 444,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,115 (5,09), 1,129 (9,50), 1,143 (5,04), 1,669 (8,55), 1,987 (1,27), 2,131 (4,09), 2,145 (7,70), 2,159 (4,24), 2,361 (1,53), 2,518 (3,63), 2,522 (2,61), 2,634 (1,46), 3,284 (1,44), 3,298 (4,72), 3,310 (6,55), 3,628 (6,09), 3,641 (10,96), 3,655 (5,87), 7,364 (1,46), 7,371 (1,97), 7,376 (2,17), 7,383 (3,95), 7,387 (1,90), 7,391 (2,63), 7,398 (7,38), 7,405 (16,00), 7,411 (4,77), 7,416 (3,73), 7,419 (2,19), 7,557 (4,72), 7,560 (6,33), 7,573 (4,12), 7,574 (4,97), 7,810 (14,59), 13,206 (2,46).

Ejemplo 259

N^5-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 259 µmol) y 2-metoxietanamina (97,1 mg, 1,29 mmol, Cas No 109-85-3) en tetrahidrofurano (4,2 ml) durante 20 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó salmuera y se recolectó el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con agua. Se purificó el producto mediante cromatografía flash (2x) (11g cartucho NH2, gradiente diclorometano/etanol, 0% -> 14% etanol, seguido por 12g cartucho Snap, gradiente diclorometano/etanol, 0% -> 25% etanol) para dar el compuesto del título (69 mg).

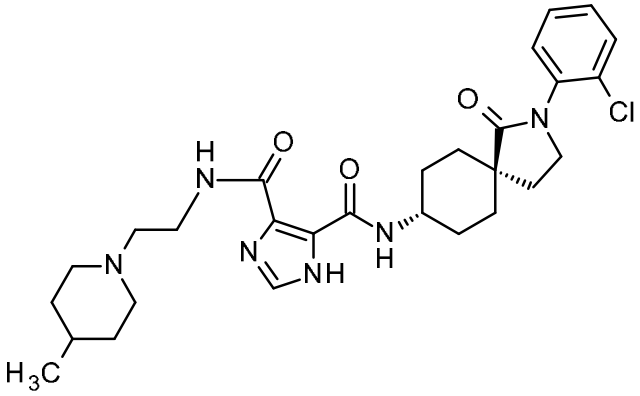
LC-MS (Método 2): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 474,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,157 (0,47), 1,171 (0,91), 1,186 (0,50), 1,669 (1,30), 1,987 (1,96), 2,130 (0,57), 2,143 (1,03), 2,157 (0,57), 3,274 (16,00), 3,332 (9,69), 3,626 (1,13), 3,640 (1,98), 3,654 (1,12), 7,375 (0,46), 7,382 (0,91),

7,386 (0,40), 7,390 (0,50), 7,397 (1,73), 7,404 (2,65), 7,407 (2,10), 7,410 (0,80), 7,416 (0,81), 7,419 (0,50), 7,557 (0,80), 7,559 (1,32), 7,561 (0,72), 7,572 (0,75), 7,574 (0,91), 7,576 (0,66), 7,823 (2,53), 13,241 (0,65).

Ejemplo 260

N^5-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 259 µmol) y 2-(4-metilpiperidin-1-il)etanamina (184 mg, 1,29 mmol, Cas No 14156-95-7) en tetrahidrofurano (4,2 ml) durante 20 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó salmuera y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un filtro siliconado, se concentraron y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (2x) (11g cartucho NH2, gradiente de diclorometano /etanol, 0% -> 18% etanol, seguido por 25g cartucho Snap, gradiente de diclorometano /etanol, 0% -> 30% etanol) para dar el compuesto del título (56 mg).

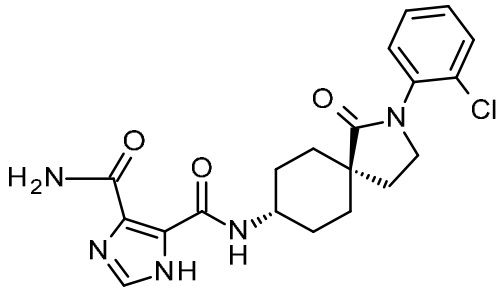
LC-MS (Método 2): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 541,4 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,874 (14,56), 0,888 (15,19), 1,133 (1,58), 1,309 (1,15), 1,553 (2,88), 1,577 (2,63), 1,669 (5,85), 1,897 (2,00), 1,920 (3,56), 1,941 (2,12), 2,129 (3,20), 2,142 (6,07), 2,156 (3,37), 2,357 (0,79), 2,361 (1,15), 2,365 (0,83), 2,441 (4,93), 2,455 (2,79), 2,514 (3,28), 2,518 (2,92), 2,522 (2,29),

2,630 (0,76), 2,634 (1,08), 2,638 (0,79), 2,841 (3,65), 2,864 (3,53), 3,375 (1,96), 3,387 (4,95), 3,399 (4,88), 3,412 (1,87), 3,626 (5,13), 3,641 (9,05), 3,654 (5,11), 7,364 (1,78), 7,371 (1,94), 7,375 (2,11), 7,379 (1,69), 7,382 (4,07), 7,386 (1,91), 7,390 (2,45), 7,397 (8,13), 7,404 (12,11), 7,407 (10,28), 7,411 (3,91), 7,416 (3,98), 7,419 (2,48), 7,557 (4,00), 7,559 (6,26), 7,561 (3,64), 7,572 (3,28), 7,574 (4,39), 7,576 (3,35), 7,815 (16,00), 13,219 (2,47).

Ejemplo 261

N^5-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó 5-{[2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (95,0 mg, 193 µmol) en una solución de amoníaco en THF (4,8 ml, 0,40 M, 1,9 mmol) y tetrahidrofurano (5,0 ml) durante 20 h a 50°C en un microondas. Se agregó amoníaco en THF (4,8 ml, 0,40 M, 19 mmol) y se calentó la mezcla hasta 100°C durante 90 min en un reactor de microondas. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). Se eliminó el solvente orgánico de las fracciones que contienen producto combinado bajo presión reducida y se recolectó el precipitado resultante mediante filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (41 mg).

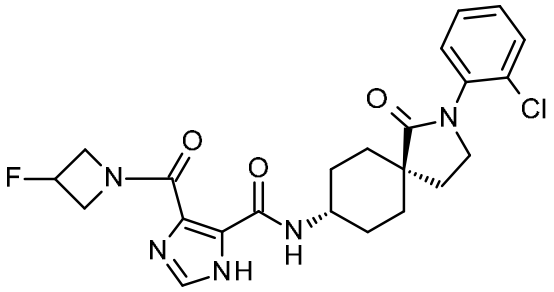
LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 416,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,391 (0,93), 1,663 (8,60), 1,787 (0,91), 1,986 (1,23), 2,115 (6,11), 2,123 (1,65), 2,132 (11,61), 2,149 (6,45), 2,322 (0,81), 2,327 (1,17), 2,332 (0,85), 2,518 (3,59), 2,523 (2,56), 2,665 (0,87), 2,669 (1,23),

2,673 (0,85), 3,622 (6,49), 3,630 (1,79), 3,639 (11,41), 3,649 (1,71), 3,656 (6,27), 3,760 (0,91), 7,359 (1,69), 7,368 (2,52), 7,372 (2,58), 7,376 (1,69), 7,381 (5,42), 7,385 (2,10), 7,390 (2,72), 7,392 (3,53), 7,396 (4,47), 7,400 (12,01), 7,402 (16,00), 7,405 (15,60), 7,411 (5,98), 7,416 (4,82), 7,421 (1,95), 7,547 (0,73), 7,554 (4,72), 7,558 (8,00), 7,561 (3,77), 7,572 (3,77), 7,576 (5,78), 7,579 (3,75), 7,771 (1,31), 7,803 (5,74), 7,976 (0,73), 13,194 (2,44).

Ejemplo 262

N-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (95,0 mg, 193 µmol), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (43,0 mg, 385 µmol, Cas No 617718-46-4) y trietilamina (81 µl) en tetrahidrofurano (5 ml) durante 20h a 50°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). Se eliminó el solvente orgánico de las fracciones que contienen producto combinadas bajo presión reducida y se recolectó el precipitado resultante mediante filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (56 mg).

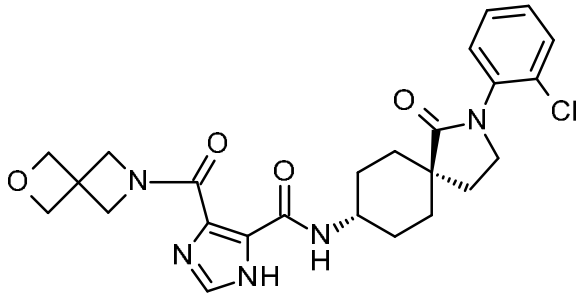
LC-MS (Método 2): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 474,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,353 (1,51), 1,381 (2,22), 1,406 (1,77), 1,662 (6,55), 1,671 (7,81), 1,684 (6,56), 1,693 (6,35), 1,959 (2,61), 1,968 (2,40), 1,981 (2,26), 1,991 (2,40), 2,124 (4,58), 2,141 (8,59), 2,158 (4,83), 2,327 (0,78), 2,669 (0,82), 3,623 (5,00), 3,640 (9,05), 3,657 (4,75), 3,711 (1,12), 3,721 (1,39),

3,730 (1,12), 3,739 (1,36), 3,749 (1,05), 4,076 (1,03), 4,105 (1,28), 4,112 (0,93), 4,138 (1,11), 4,168 (1,24), 4,379 (0,83), 4,389 (0,94), 4,394 (0,91), 4,410 (0,79), 4,429 (1,01), 4,444 (0,93), 4,448 (0,89), 4,464 (0,78), 4,588 (0,94), 4,619 (1,19), 4,641 (0,78), 4,648 (1,01), 4,680 (1,12), 4,899 (0,94), 4,903 (0,90), 4,940 (0,89), 4,954 (0,87), 5,351 (0,86), 5,358 (1,16), 5,365 (1,36), 5,373 (1,10), 5,503 (1,16), 5,510 (1,36), 5,517 (1,12), 5,525 (0,79), 7,360 (1,06), 7,369 (1,69), 7,373 (1,69), 7,377 (1,07), 7,382 (3,41), 7,387 (1,44), 7,393 (2,42), 7,397 (3,31), 7,401 (8,19), 7,404 (12,89), 7,407 (12,68), 7,413 (4,25), 7,417 (3,57), 7,422 (1,39), 7,555 (3,04), 7,559 (5,04), 7,562 (2,94), 7,573 (2,26), 7,577 (4,01), 7,580 (2,37), 7,832 (16,00), 11,072 (3,63), 11,091 (3,47), 13,301 (3,64).

Ejemplo 263

N-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ilcarbonil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (95,0 mg, 193 µmol), etanodioato de 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (2:1) (55,6 mg, 193 µmol, Cas No 1045709-32-7) y trietilamina (81 µl) en tetrahidrofurano (1,9 ml) durante 20 h a 50°C. Se agregó etanodioato de 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (27,8 mg, 96,5 µmol, Cas No 1045709-32-7) y se agitó la mezcla durante 3 d a 50°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8).

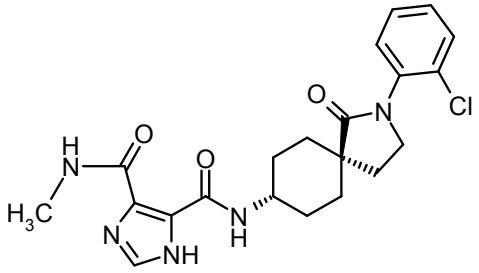
El producto cristalizó a partir de agua/acetonitrilo y se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (40 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,95 min; MS (ESIpos): m/z = 498,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,369 (1,75), 1,388 (1,21), 1,398 (1,25), 1,656 (4,17), 1,666 (5,16), 1,679 (4,75), 1,687 (4,65), 1,939 (1,87), 1,948 (1,95), 1,959 (1,34), 1,971 (1,89), 1,981 (1,69), 2,123 (3,41), 2,140 (6,31), 2,157 (3,52), 2,322 (0,84), 2,327 (1,21), 2,332 (0,88), 2,518 (3,35), 2,523 (2,45), 2,665 (0,84), 2,669 (1,25), 2,673 (0,86), 3,622 (3,70), 3,640 (6,33), 3,657 (3,52), 4,251 (8,97), 4,674 (2,57), 4,692 (11,37), 4,700 (11,25), 4,717 (2,53), 4,768 (8,10), 7,359 (0,99), 7,369 (1,58), 7,373 (1,44), 7,377 (0,90), 7,383 (3,06), 7,386 (1,21), 7,391 (1,32), 7,393 (1,93), 7,397 (2,80), 7,401 (6,50), 7,404 (9,54), 7,407 (9,03), 7,413 (3,17), 7,418 (2,86), 7,422 (1,13), 7,556 (2,74), 7,559 (4,32), 7,562 (2,41), 7,573 (2,12), 7,577 (3,31), 7,580 (2,04), 7,811 (16,00), 11,167 (2,43), 11,185 (2,28), 13,242 (2,37).

Ejemplo 264

N^5-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



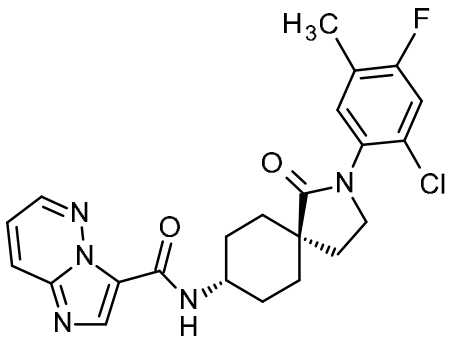
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 304 µmol) y metanamina en tetrahidrofurano (760 µl, 2,0 M, 1,5 mmol, Cas No 74-89-5) en tetrahidrofurano (4,9 ml) durante 20 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó salmuera y se recolectó el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con agua. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (gradiente de diclorometano /acetato de etilo 0 % -> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (16 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 430,4 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,154 (0,87), 1,171 (1,76), 1,189 (0,87), 1,669 (7,71), 1,987 (4,24), 2,129 (3,68), 2,146 (6,95), 2,163 (3,89), 2,322 (1,16), 2,326 (1,61), 2,332 (1,13), 2,518 (10,03), 2,522 (8,03), 2,664 (1,18), 2,669 (1,58), 2,673 (1,13), 2,810 (7,08), 2,820 (7,18), 3,625 (5,29), 3,642 (9,50), 3,660 (5,24), 4,017 (0,71), 4,034 (0,71), 7,359 (1,45), 7,369 (2,16), 7,373 (2,08), 7,377 (1,53), 7,383 (4,42), 7,386 (1,97), 7,393 (3,05), 7,397 (4,24), 7,401 (9,76), 7,404 (14,26), 7,407 (13,71), 7,413 (4,79), 7,418 (4,32), 7,422 (1,92), 7,556 (3,82), 7,559 (6,42), 7,563 (3,34), 7,573 (3,13), 7,577 (4,82), 7,580 (3,03), 7,811 (16,00), 13,213 (1,66).

Ejemplo 265

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida



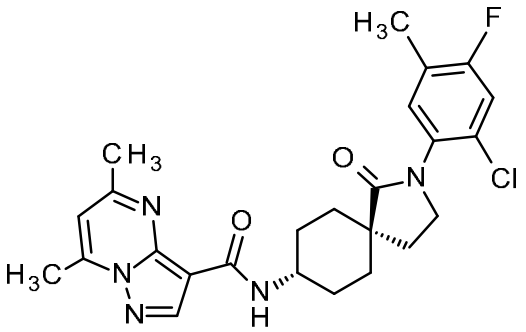
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (251 mg, 483 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (310 µl, 1,8 mmol) a una mezcla de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (150 mg, 483 µmol) y ácido imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (73,8 mg, 439 µmol, Cas No, 1308384-58-8) en N,N-dimetilformamida (4,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Para la elaboración, se agregó agua (50 ml) y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (188 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 456,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,517 (1,42), 1,546 (2,07), 1,562 (2,08), 1,591 (1,07), 1,674 (7,31), 1,682 (8,14), 1,699 (4,65), 1,982 (2,69), 2,005 (2,53), 2,140 (3,93), 2,157 (7,57), 2,174 (4,17), 2,224 (15,84), 2,229 (16,00), 3,597 (4,25), 3,615 (7,46), 3,632 (3,98), 3,880 (1,20), 3,899 (1,17), 7,373 (4,11), 7,393 (4,03), 7,450 (4,25), 7,462 (4,02), 7,473 (4,09), 7,485 (4,61), 7,492 (6,04), 7,515 (5,84), 8,304 (14,79), 8,339 (4,51), 8,343 (4,73), 8,362 (4,32), 8,366 (4,26), 8,478 (3,30), 8,497 (3,23), 8,786 (3,90), 8,790 (4,12), 8,798 (3,98), 8,801 (3,72).

Ejemplo 266

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (251 mg, 483 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (310 µl, 1,8 mmol) a una mezcla de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (150 mg, 483 µmol) y ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (88,3 mg, 439 µmol, Cas No 90349-23-8) en N,N-dimetilformamida (4,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Para la elaboración, se agregó agua (35 ml) y se recolectó el precipitado formado por filtración. El producto en bruto se recristalizó a partir de acetonitrilo para dar el compuesto del título (114 mg).

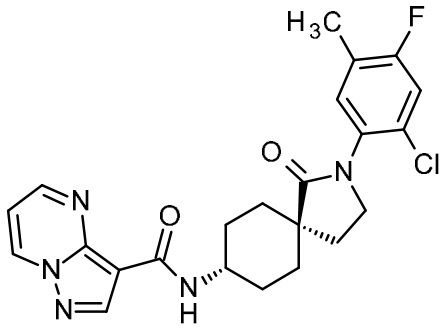
LC-MS (Método 2): R_t = 1,27 min; MS (ESIpos): m/z = 484,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,672 (2,68), 1,681 (3,36), 2,004 (1,11), 2,075 (0,70), 2,143 (1,61), 2,160 (3,12), 2,177 (1,70), 2,224 (6,52), 2,229 (6,51), 2,632 (16,00), 2,737 (9,38), 2,739 (9,61), 3,595 (1,72), 3,613 (3,04), 3,629 (1,63),

7,126 (3,10), 7,129 (3,23), 7,375 (1,70), 7,396 (1,65), 7,491 (2,44), 7,514 (2,42), 8,012 (1,35), 8,031 (1,34), 8,496 (6,82).

Ejemplo 267

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



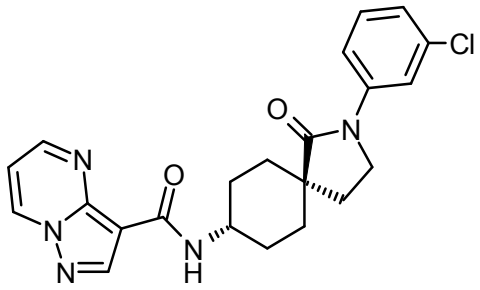
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (251 mg, 483 µmol,) y N,N-diisopropiletilamina (310 µl, 1,8 mmol) a una mezcla de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (150 mg, 483 µmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (73,8 mg, 439 µmol, Cas No 25940-35-6) en N,N-dimetilformamida (4,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Para la elaboración, se agregó agua (50 ml) y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (127 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 456,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,463 (1,65), 1,478 (1,91), 1,492 (2,20), 1,507 (2,12), 1,663 (7,21), 1,672 (8,23), 1,689 (4,77), 1,965 (2,71), 1,988 (2,65), 2,138 (4,04), 2,155 (7,72), 2,172 (4,38), 2,223 (16,00), 2,228 (15,99), 2,522 (4,73), 2,729 (1,31), 2,888 (1,69), 3,591 (4,30), 3,608 (7,64), 3,625 (4,21), 3,831 (1,24), 3,851 (1,23), 7,261 (4,13), 7,272 (3,90), 7,279 (3,98), 7,289 (4,19), 7,371 (4,06), 7,390 (4,14), 7,490 (5,98), 7,514 (5,94), 7,815 (3,50), 7,834 (3,43), 8,579 (15,54), 8,820 (4,40), 8,824 (5,14), 8,830 (4,81), 8,835 (4,51), 9,311 (4,76), 9,315 (4,84), 9,328 (4,77), 9,333 (4,77).

Ejemplo 268

N-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (272 mg, 523 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (330 µl, 1,9 mmol) a una mezcla de 8-amino-2-(3-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (146 mg, 523 µmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (80,0 mg, 476 µmol, Cas No 25940-35-6) en N,N-dimetilformamida (4,8 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash (2x) (25g cartucho Isolera gradiente de diclorometano/metanol 0% -> 10% metanol) para dar después de la recristalización a partir de metanol el compuesto del título (129,2 mg).

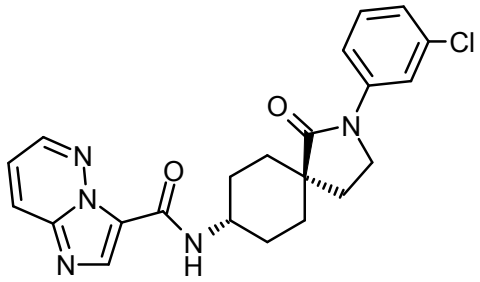
LC-MS (Método 2): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 424,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,458 (1,90), 1,470 (2,00), 1,489 (2,25), 1,500 (2,26), 1,519 (1,07), 1,531 (0,99), 1,626 (0,91), 1,635 (1,02), 1,658 (7,63), 1,684 (2,40), 1,691 (2,75), 1,942 (2,38), 1,950 (2,52), 1,962 (1,53), 1,974 (2,34), 1,983 (2,12), 2,086 (3,88), 2,104 (7,16), 2,121 (4,11), 2,523 (1,15), 2,727 (0,97), 2,888 (1,24), 3,794 (4,28), 3,802 (1,45), 3,811 (7,57), 3,828 (4,77), 3,835 (1,66), 3,846 (1,07), 3,855 (1,22), 3,865 (0,94), 5,759 (9,05), 7,184 (2,27), 7,186 (2,54), 7,189 (2,56), 7,191 (2,41), 7,204 (2,86), 7,206 (3,13), 7,209 (3,18), 7,211 (2,98), 7,259 (4,03), 7,270 (3,99), 7,277 (4,03), 7,287 (4,17), 7,389 (3,73), 7,410 (6,78), 7,430 (3,76), 7,580 (2,57), 7,582 (3,01), 7,585 (2,86), 7,588 (2,80), 7,601 (2,16),

7,603 (2,29), 7,606 (2,45), 7,608 (2,13), 7,811 (3,43), 7,831 (3,34), 7,909 (4,02), 7,914 (7,48), 7,919 (3,93), 8,580 (16,00), 8,817 (4,68), 8,821 (4,88), 8,828 (4,64), 8,831 (4,41), 9,309 (4,72), 9,312 (4,80), 9,326 (4,69), 9,330 (4,66).

Ejemplo 269

N-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida



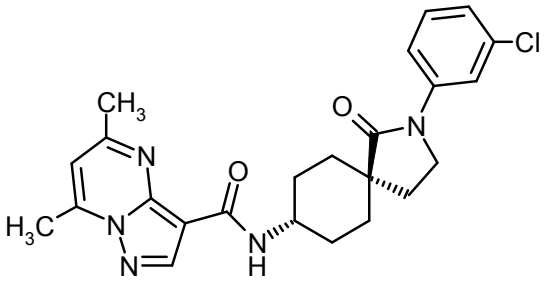
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (267 mg, 512 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (320 µl, 1,9 mmol) a una mezcla de ácido imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (80,0 mg, 466 µmol, Cas No 1308384-58-8) y 8-amino-2-(3-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (143 mg, 512 µmol) en N,N-dimetilformamida (4,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla y se lavó con agua, diclorometano y metanol. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa seguido por recristalización a partir de acetonitrilo para dar el compuesto del título (156,6 mg).

LC-MS (Método 6): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 424,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 8,76 (d, 1H), 8,40 (br d, 1H), 8,34-8,22 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,59 (br d, 1H), 7,50-7,32 (m, 2H), 7,19 (br d, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,83 (t, 2H), 2,14 (br t, 2H), 2,05 (br d, 2H), 1,82-1,49 (m, 7H).

Ejemplo 270

N-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



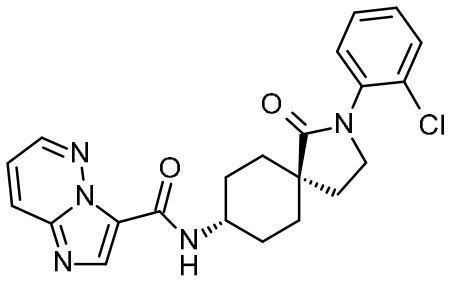
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (228 mg, 437 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (280 µl, 1,6 mmol) a una mezcla de 8-amino-2-(3-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (122 mg, 437 µmol) y ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (80,0 mg, 398 µmol, Cas No 90349-23-8) en N,N-dimetilformamida (4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla y se lavó con agua, diclorometano y metanol. El residuo recristalizó a partir de acetonitrilo para dar el compuesto del título (125,7 mg).

LC-MS (Método 6): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 452,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,470 (1,28), 1,478 (1,22), 1,508 (1,41), 1,530 (0,65), 1,539 (0,58), 1,651 (1,07), 1,685 (2,50), 1,713 (1,60), 1,721 (1,52), 1,745 (1,73), 1,753 (1,64), 1,777 (0,55), 2,037 (1,53), 2,047 (1,49), 2,069 (1,41), 2,107 (2,15), 2,125 (3,88), 2,143 (2,17), 2,635 (16,00), 2,753 (12,55), 3,046 (9,59), 3,800 (2,48), 3,818 (4,43), 3,835 (2,73), 3,848 (0,75), 3,858 (0,63), 3,867 (0,69), 3,877 (0,53), 7,059 (4,35), 7,162 (1,41), 7,167 (1,34), 7,181 (1,66), 7,187 (1,63), 7,373 (1,48), 7,393 (2,92), 7,414 (1,51), 7,567 (1,69), 7,572 (1,63), 7,588 (1,35), 7,593 (1,32), 7,875 (2,26), 7,880 (3,56), 7,885 (1,84), 7,945 (1,30), 7,962 (1,30), 8,459 (5,71).

Ejemplo 271

N-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida



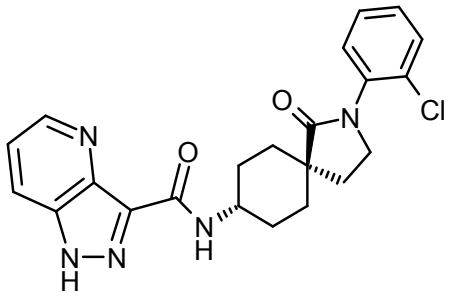
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (187 mg, 359 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (230 µl, 1,3 mmol) a una mezcla de ácido imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (54,8 mg, 326 µmol Cas No, 1308384-58-8) y 8-amino-2-(2-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (100 mg, 359 µmol) en N,N-dimetilformamida (3,3 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Para la elaboración, se agregó agua (50 ml) y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y se secó a 50°C para dar el compuesto del título (128 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,99 min; MS (ESIpos): m/z = 424,5 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,526 (1,57), 1,548 (2,75), 1,567 (2,35), 1,598 (1,25), 1,688 (8,62), 1,696 (9,83), 1,712 (6,17), 1,987 (3,25), 2,009 (2,94), 2,157 (4,94), 2,174 (9,25), 2,191 (5,10), 3,637 (5,25), 3,655 (9,19), 3,672 (4,95), 3,886 (1,50), 3,905 (1,45), 7,364 (1,14), 7,374 (2,32), 7,381 (1,23), 7,386 (3,38), 7,392 (2,06), 7,395 (2,41), 7,405 (7,64), 7,411 (12,62), 7,414 (13,88), 7,423 (5,32), 7,428 (2,06), 7,451 (4,63), 7,463 (4,46), 7,475 (4,52), 7,486 (4,68), 7,561 (3,28), 7,564 (5,32), 7,578 (2,58), 7,582 (4,14), 7,585 (2,74), 8,305 (16,00), 8,339 (4,76), 8,343 (5,14), 8,362 (4,84), 8,366 (4,81), 8,482 (3,79), 8,501 (3,72), 8,789 (4,41), 8,793 (4,57), 8,800 (4,61), 8,804 (4,32).

Ejemplo 272

N-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxamida



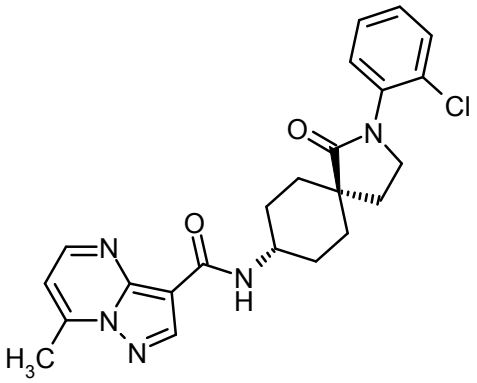
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (153 mg, 294 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (190 µl, 1,1 mmol) a una mezcla de ácido 1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-carboxílico (45,0 mg, 268 µmol, Cas No 1260648-73-4) y 8-amino-2-(2-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (82,1 mg, 294 µmol) en N,N-dimetilformamida (2,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25g cartucho Isolera gradiente de diclorometano/metanol 0% -> 10% metanol) El producto en bruto recristalizó a partir de diclorometano para dar el compuesto del título (59,4 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 424,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,488 (0,72), 1,519 (1,89), 1,532 (2,34), 1,545 (2,87), 1,561 (2,69), 1,575 (1,62), 1,592 (1,27), 1,693 (9,80), 1,702 (11,00), 1,719 (6,74), 1,994 (3,44), 2,003 (3,58), 2,026 (3,33), 2,035 (3,03), 2,162 (5,39), 2,179 (10,36), 2,196 (5,72), 2,318 (0,64), 2,323 (0,90), 2,327 (0,64), 2,660 (0,66), 2,665 (0,89), 2,670 (0,63), 3,156 (1,36), 3,166 (1,38), 3,632 (5,78), 3,650 (10,33), 3,667 (5,59), 3,867 (0,67), 3,886 (1,33), 3,896 (1,64), 3,905 (1,41), 3,915 (1,64), 3,924 (1,25), 5,756 (3,59), 7,361 (1,30), 7,372 (3,42), 7,378 (1,38), 7,384 (3,82), 7,390 (2,84), 7,392 (2,90), 7,402 (7,78), 7,409 (14,36), 7,412 (16,00), 7,421 (6,62), 7,425 (2,86), 7,482 (4,25), 7,492 (4,17), 7,503 (4,31), 7,514 (4,43), 7,558 (3,90), 7,561 (5,68), 7,576 (3,04), 7,580 (5,00), 7,583 (2,92), 8,162 (3,42), 8,183 (3,24), 8,634 (1,96), 8,652 (1,94), 8,682 (5,21), 8,685 (5,43), 8,694 (5,30), 8,697 (4,74), 13,897 (0,55).

Ejemplo 273

N-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (138 mg, 265 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (170 µl, 970 µmol) a una mezcla de ácido 7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (45,0 mg, 241 µmol) y 8-amino-2-(2-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (74,0 mg, 265 µmol) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25g Cartucho Isolera gradiente de diclorometano/metanol 0% -> 10% metanol) El producto en bruto recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (68,3 mg).

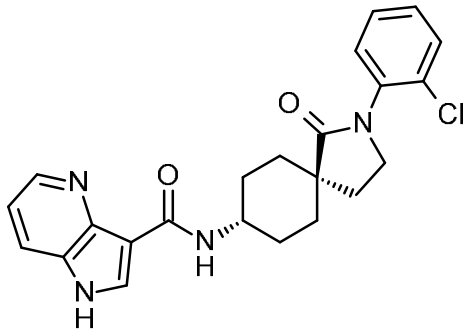
LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 438,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,463 (0,98), 1,487 (1,42), 1,504 (1,31), 1,535 (0,64), 1,674 (4,95), 1,682 (5,53), 1,691 (3,18), 1,699 (3,61), 1,707 (3,12), 1,723 (1,65), 1,732 (0,83), 1,740 (0,77), 1,962 (1,75), 1,971 (1,82), 1,993 (1,70), 2,003 (1,54), 2,152 (2,81), 2,169 (5,27), 2,186 (2,87), 2,323 (0,50), 2,665 (0,57), 2,801 (16,00), 2,993 (0,58), 3,000 (1,02), 3,009 (1,00), 3,016 (0,57), 3,625 (3,00), 3,642 (5,24), 3,660 (2,83), 3,821 (0,69), 3,831 (0,85), 3,841 (0,72), 3,850 (0,82), 3,860 (0,65), 5,755 (0,85), 7,231 (2,70), 7,233 (2,75), 7,242 (2,63), 7,244 (2,74), 7,358 (0,66), 7,369 (1,32), 7,376 (0,73), 7,381 (2,02), 7,386 (1,18), 7,389 (1,35), 7,395 (1,49), 7,399 (4,73), 7,404 (7,35), 7,407 (8,06), 7,414 (2,56), 7,417 (3,00),

7,421 (1,17), 7,554 (1,91), 7,558 (3,11), 7,561 (1,89), 7,572 (1,57), 7,576 (2,46), 7,579 (1,54), 7,897 (2,29), 7,917 (2,24), 8,593 (9,94), 8,713 (4,88), 8,724 (4,47).

Ejemplo 274

N-[(trans)-2-(2-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (154 mg, 296 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (190 µl, 1,1 mmol) a una mezcla de ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxílico (45,0 mg, 269 µmol, Cas No 860496-20-4) y trans-8-amino-2-(2-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (75,0 mg, 269 µmol) en N,N-dimetilformamida (2,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 7 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25g cartucho Isolera gradiente de diclorometano/metanol 0% -> 10% metanol). El producto en bruto recristalizó a partir de metanol para dar el compuesto del título (44,4 mg).

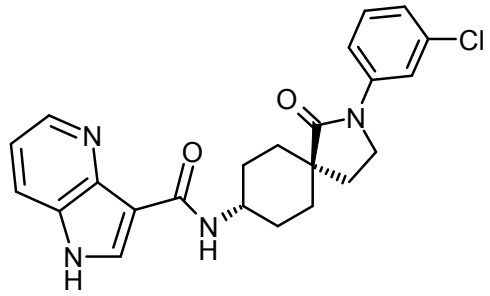
LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 423,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,427 (0,69), 1,458 (1,74), 1,470 (2,01), 1,484 (2,44), 1,500 (2,25), 1,513 (1,42), 1,530 (1,13), 1,688 (8,53), 1,697 (9,56), 1,705 (5,36), 1,714 (6,23), 1,720 (4,69), 2,000 (3,07), 2,008 (3,17), 2,019 (2,04), 2,031 (2,94), 2,041 (2,67), 2,169 (5,22), 2,186 (9,74), 2,197 (1,43), 2,204 (5,47), 2,323 (0,52), 2,327 (0,73), 2,332 (0,53), 2,523 (1,51), 2,665 (0,52), 2,669 (0,72), 2,673 (0,54), 3,159 (0,47), 3,172 (0,55), 3,634 (5,66), 3,641 (1,55), 3,651 (9,70), 3,660 (1,47), 3,668 (5,36), 3,815 (0,62), 3,825 (0,70), 3,834 (1,21), 3,844 (1,50),

3,853 (1,26), 3,863 (1,45), 3,872 (1,14), 3,891 (0,55), 7,238 (5,12), 7,250 (4,91), 7,259 (5,03), 7,270 (5,25), 7,363 (1,31), 7,375 (3,81), 7,381 (1,28), 7,386 (4,13), 7,392 (2,75), 7,394 (2,64), 7,405 (7,62), 7,412 (13,02), 7,414 (16,00), 7,424 (6,15), 7,428 (2,72), 7,561 (3,71), 7,565 (5,57), 7,567 (3,79), 7,578 (2,92), 7,582 (5,12), 7,585 (3,08), 7,906 (6,18), 7,910 (6,16), 7,927 (5,77), 7,931 (5,81), 8,166 (9,57), 8,174 (9,28), 8,478 (5,84), 8,482 (6,16), 8,490 (5,97), 8,493 (5,37), 8,718 (4,30), 8,737 (4,14), 11,949 (2,78).

Ejemplo 275

N-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (154 mg, 296 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (190 µl, 1,1 mmol) a una mezcla de ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxílico (45,0 mg, 269 µmol, Cas No 860496-20-4) y 8-amino-2-(3-clorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (75,0 mg, 269 µmol) en N,N-dimetilformamida (2,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 7 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25g cartucho Isolera gradiente de diclorometano/metanol 0% -> 10% metanol) El producto en bruto recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (79,1 mg).

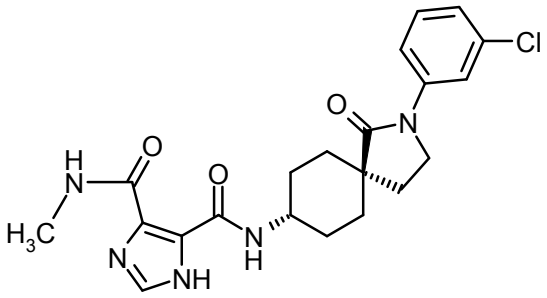
LC-MS (Método 1): R_t = 1,01 min; MS (ESIpos): m/z = 423,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,088 (0,47), 1,220 (2,56), 1,238 (13,85), 1,253 (16,00), 1,268 (9,32), 1,446 (0,57), 1,458 (0,60), 1,476 (0,66), 1,487 (0,66), 1,668 (2,28), 1,695 (0,85), 1,703 (0,92), 1,711 (0,99), 1,720 (1,02), 1,728 (2,21),

1,735 (1,13), 1,744 (0,87), 1,990 (0,79), 2,013 (0,73), 2,104 (1,00), 2,121 (1,86), 2,139 (1,05), 2,522 (1,21), 2,988 (0,52), 2,998 (0,88), 3,005 (1,42), 3,014 (1,45), 3,021 (0,83), 3,031 (0,49), 3,117 (0,50), 3,125 (1,23), 3,136 (1,29), 3,143 (1,28), 3,154 (1,22), 3,162 (0,51), 3,594 (0,77), 3,604 (0,85), 3,611 (1,07), 3,620 (1,06), 3,627 (0,85), 3,637 (0,75), 3,799 (1,10), 3,816 (1,99), 3,833 (1,27), 7,188 (0,71), 7,192 (0,73), 7,209 (0,86), 7,212 (0,87), 7,238 (0,71), 7,249 (0,72), 7,258 (0,77), 7,270 (0,74), 7,392 (0,79), 7,412 (1,46), 7,432 (0,78), 7,585 (0,83), 7,589 (0,83), 7,606 (0,65), 7,610 (0,69), 7,906 (0,96), 7,909 (1,01), 7,919 (1,20), 7,924 (2,13), 7,929 (1,87), 8,166 (1,56), 8,174 (1,61), 8,473 (1,04), 8,476 (1,10), 8,484 (1,03), 8,488 (0,98), 8,711 (0,88), 8,731 (0,86), 11,951 (0,64).

Ejemplo 276

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



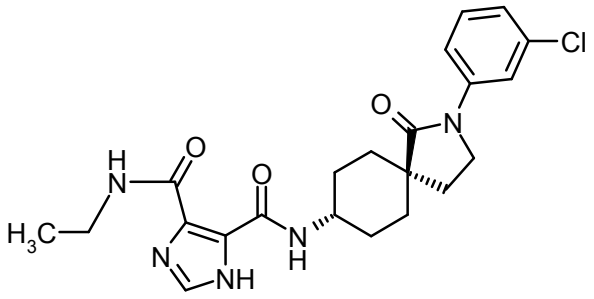
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 304 µmol), metanamina en THF (760 µl, 2,0 M, 1,5 mmol, Cas No 74-89-5) en tetrahidrofurano (4,9 ml) durante 1 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (24g cartucho Snap, gradiente de diclorometano/ metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido recristalizó a partir de éter dietílico give el compuesto del título (91,3 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 430,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,071 (2,91), 1,088 (5,69), 1,105 (2,96), 1,229 (0,52), 1,334 (0,83), 1,364 (2,29), 1,376 (2,57), 1,392 (2,88), 1,407 (2,60), 1,422 (1,48), 1,437 (1,17), 1,620 (12,68), 1,641 (11,06), 1,651 (12,26), 1,667 (6,47), 1,677 (4,73), 1,763 (3,04), 1,960 (3,58), 1,983 (3,32), 2,045 (2,52), 2,068 (6,57), 2,085 (9,01), 2,103 (4,55), 2,323 (1,14), 2,327 (1,53), 2,332 (1,17), 2,523 (6,16), 2,665 (1,22), 2,669 (1,58), 2,673 (1,25), 2,794 (15,90), 2,807 (16,00), 2,836 (9,19), 2,848 (8,86), 3,353 (1,51), 3,371 (2,94), 3,388 (2,78), 3,406 (0,94), 3,706 (1,27), 3,717 (1,61), 3,734 (1,61), 3,746 (1,35), 3,791 (6,94), 3,808 (11,43), 3,826 (6,39), 7,185 (5,09), 7,189 (5,32), 7,205 (6,23), 7,209 (6,39), 7,388 (5,97), 7,409 (10,94), 7,429 (5,90), 7,579 (5,95), 7,598 (4,94), 7,808 (11,35), 7,819 (6,42), 7,901 (4,18), 7,906 (3,48), 7,912 (5,14), 7,918 (7,53), 7,923 (4,36), 8,401 (2,10), 8,423 (2,03), 8,622 (2,88), 8,635 (2,86), 11,050 (1,51), 11,061 (1,45), 11,262 (3,87), 11,281 (3,79), 13,206 (4,26), 13,253 (1,22).

Ejemplo 277

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-etil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



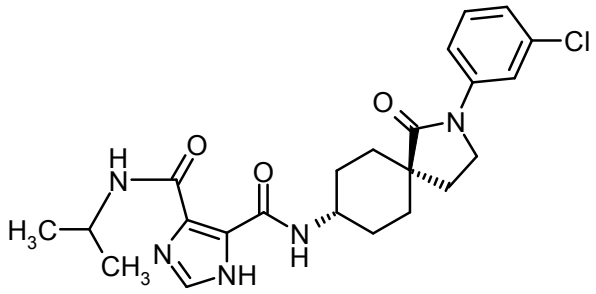
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 304 µmol), etanamina en THF (760 µl, 2,0 M, 1,5 mmol, Cas No 75-04-7) en tetrahidrofurano (4,9 ml) durante 1 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (24g cartucho Snap, gradiente diclorometano/ metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (40 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 444,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,099 (7,47), 1,116 (16,00), 1,129 (8,09), 1,135 (9,04), 1,147 (12,95), 1,165 (6,44), 1,363 (1,79), 1,376 (2,04), 1,392 (2,31), 1,406 (2,11), 1,421 (1,25), 1,436 (1,01), 1,624 (13,57), 1,639 (10,18), 1,650 (10,42), 1,666 (5,75), 1,676 (4,50), 1,765 (2,73), 1,952 (2,68), 1,960 (2,85), 1,985 (2,73), 1,992 (2,53), 2,046 (2,70), 2,064 (6,88), 2,085 (8,21), 2,102 (4,10), 2,322 (1,08), 2,326 (1,43), 2,331 (1,11), 2,522 (11,06), 2,664 (1,11), 2,668 (1,47), 2,673 (1,13), 3,270 (1,18), 3,288 (4,15), 3,302 (7,03), 3,315 (5,43), 3,320 (7,62), 3,351 (2,19), 3,705 (1,08), 3,715 (1,30), 3,733 (1,33), 3,742 (1,11), 3,789 (5,78), 3,807 (10,18), 3,824 (5,97), 7,183 (4,42), 7,188 (4,69), 7,204 (5,53), 7,208 (5,65), 7,387 (5,68), 7,407 (10,40), 7,428 (5,68), 7,574 (5,09), 7,579 (5,21), 7,595 (4,18), 7,600 (4,28), 7,806 (8,90), 7,816 (6,81), 7,898 (2,88), 7,903 (4,99), 7,911 (5,04), 7,917 (6,71), 7,922 (3,81), 8,391 (2,41), 8,413 (2,41), 8,637 (1,52), 8,652 (2,95), 8,668 (1,57), 11,123 (1,13), 11,136 (2,04), 11,150 (1,13), 11,245 (3,32), 11,262 (3,24), 13,205 (3,96), 13,229 (1,70).

Ejemplo 278

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(propan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 304 µmol), propan-2-amina (130 µl, 1,5 mmol Cas No 75-31-0) en tetrahidrofurano (4,9 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (24g cartucho Snap, gradiente diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto

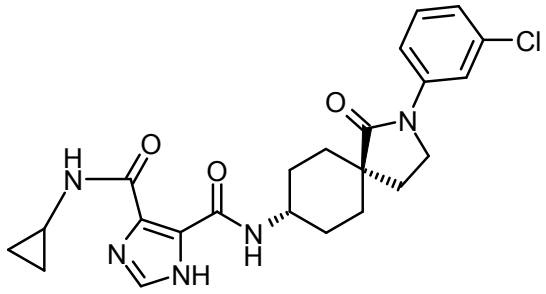
obtenido recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (48,3 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,24 min; MS (ESIpos): m/z = 458,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,071 (0,56), 1,088 (1,20), 1,105 (0,65), 1,176 (15,63), 1,192 (16,00), 1,378 (0,56), 1,392 (0,63), 1,407 (0,58), 1,625 (5,57), 1,650 (3,20), 1,763 (1,33), 1,962 (0,76), 1,985 (0,75), 2,048 (1,16), 2,066 (2,83), 2,084 (2,68), 2,103 (1,08), 3,370 (0,75), 3,388 (0,59), 3,789 (1,75), 3,803 (3,15), 3,820 (2,06), 3,985 (0,45), 4,003 (0,73), 4,019 (0,71), 4,036 (0,45), 7,188 (1,50), 7,209 (1,76), 7,387 (1,64), 7,407 (3,01), 7,428 (1,68), 7,579 (1,78), 7,599 (1,50), 7,806 (2,76), 7,811 (3,24), 7,901 (1,20), 7,907 (2,17), 7,912 (2,19), 7,917 (1,90), 7,922 (1,10), 8,285 (0,76), 8,306 (0,73), 8,376 (1,03), 8,399 (1,04), 11,087 (0,88), 11,104 (0,88), 11,208 (0,83), 11,227 (0,84), 13,219 (1,41).

Ejemplo 279

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-ciclopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



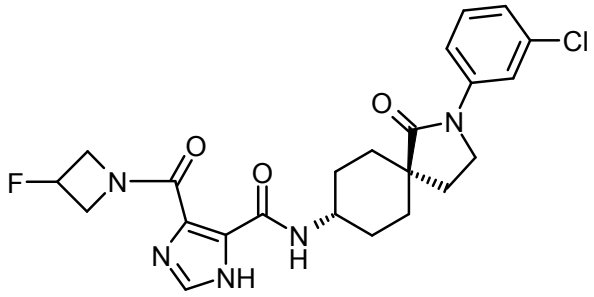
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 304 µmol), ciclopropanamina (110 µl, 1,5 mmol Cas No 765-30-0) en tetrahidrofurano (4,9 ml) durante 1 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (78,1 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIPOS): m/z = 456,2

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,505 (5,06), 0,682 (11,40), 0,755 (4,60), 0,770 (4,41), 1,410 (2,17), 1,620 (16,00), 1,647 (10,12), 1,744 (3,73), 1,966 (2,80), 2,042 (3,06), 2,059 (5,56), 2,077 (5,45), 2,096 (5,21), 2,113 (2,89), 2,326 (1,30), 2,670 (1,32), 2,834 (2,02), 3,800 (8,90), 3,810 (8,81), 7,188 (4,84), 7,207 (5,71), 7,388 (4,15), 7,408 (7,53), 7,428 (4,02), 7,578 (5,71), 7,599 (4,58), 7,794 (5,58), 7,823 (5,84), 7,905 (5,21), 8,404 (2,37), 8,425 (2,32), 8,575 (2,50), 11,183 (2,37), 11,200 (2,37), 11,248 (2,61), 13,233 (3,23).

Ejemplo 280

N-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 304 µmol), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (67,9 mg, 609 µmol, Cas No 617718-46-4) y trietilamina (130 µl) en tetrahidrofurano (4,9 ml) durante 1 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (103,7 mg).

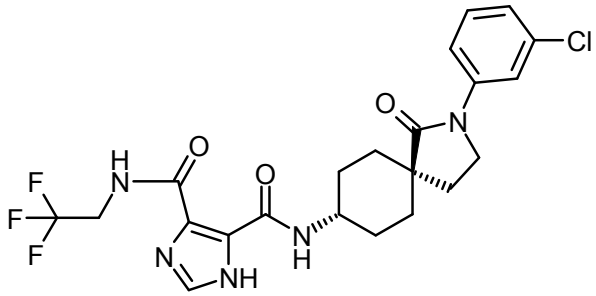
LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 474,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 13,54-12,78 (m, 1H), 11,09 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66-7,54 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,28-7,05 (m, 1H), 5,55-5,29

(m, 1H), 5,08-4,83 (m, 1H), 4,70-4,56 (m, 1H), 4,52-4,34 (m, 1H), 4,22-3,99 (m, 1H), 3,87-3,64 (m, 3H), 2,08 (t, 2H), 1,96 (br dd, 2H), 1,73-1,51 (m, 4H), 1,38 (dt, 2H)

Ejemplo 281

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



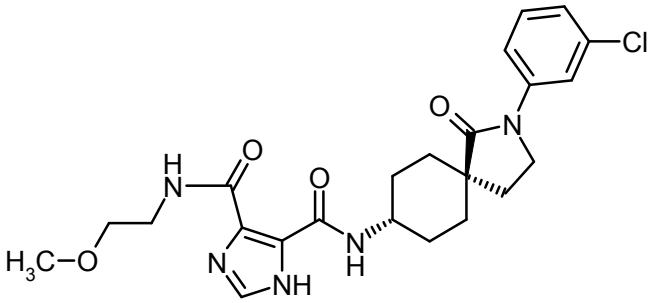
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 304 µmol), clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina (247 mg, 1,83 mmol, Cas No 373-88-6) y trietilamina (260 µl) en tetrahidrofurano (4,1 ml) durante 1 d a temperatura ambiente, seguido por 1 d a 80°C y 2 d a 130°C en un tubo sellado. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente de diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (37,9 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 498,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,071 (1,11), 1,088 (2,19), 1,105 (1,16), 1,391 (1,43), 1,636 (16,00), 1,763 (3,54), 1,965 (1,80), 2,068 (7,34), 2,327 (1,58), 2,669 (1,61), 3,371 (1,72), 3,389 (1,35), 3,406 (0,45), 3,788 (7,45), 3,805 (12,91), 3,822 (7,84), 4,079 (1,69), 4,216 (2,59), 7,185 (4,88), 7,188 (4,96), 7,204 (5,91), 7,208 (5,89), 7,388 (4,94), 7,408 (9,27), 7,428 (5,12), 7,576 (5,49), 7,600 (4,62), 7,907 (8,92), 8,545 (1,95), 8,567 (1,95), 9,157 (1,21), 10,777 (1,16), 11,832 (2,06), 13,396 (1,69), 13,454 (1,98).

Ejemplo 282

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



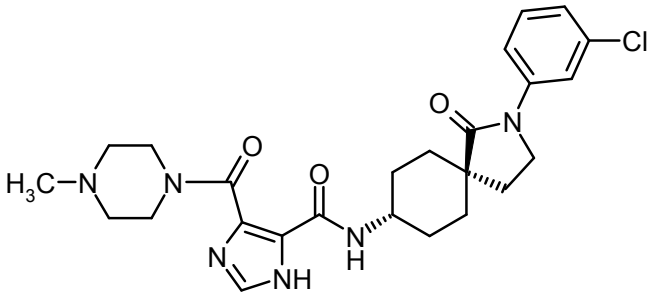
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 304 µmol) y 2-metoxietanamina (130 µl, 1,5 mmol, Cas No 109-85-3) en tetrahidrofurano (4,1 ml) durante 1 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (2x) (gradiente de diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol, seguido por gradiente de diclorometano/ metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (50,8 mg).

LC-MS (Método 6) R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 474,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,070 (0,92), 1,088 (1,87), 1,105 (0,94), 1,392 (0,59), 1,631 (3,71), 1,763 (0,74), 1,963 (0,75), 1,986 (0,70), 2,066 (1,80), 2,082 (2,06), 2,099 (0,94), 3,274 (16,00), 3,333 (11,88), 3,352 (0,61), 3,370 (0,98), 3,388 (0,94), 3,788 (1,90), 3,805 (3,45), 3,822 (2,06), 7,184 (1,27), 7,188 (1,36), 7,204 (1,58), 7,208 (1,65), 7,387 (1,41), 7,407 (2,65), 7,428 (1,44), 7,579 (1,50), 7,599 (1,25), 7,821 (2,42), 7,915 (1,63), 8,503 (0,62), 11,136 (0,64), 11,153 (0,66), 13,249 (1,48).

Ejemplo 283

N-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



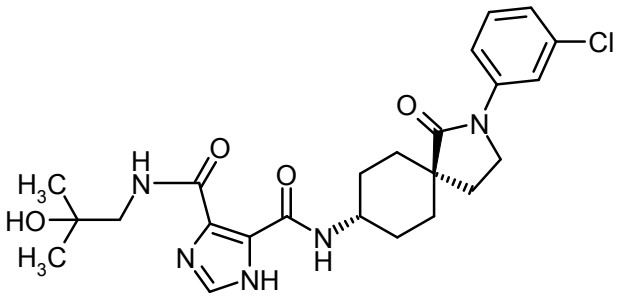
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 304 µmol) y 1-metilpiperazina (170 µl, 1,5 mmol, Cas No 109-01-3) en tetrahidrofurano (4,9 ml) durante 1 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente de diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (98,1 mg).

LC-MS (Método 6): R_t = 0,76 min; MS (ESIpos): m/z = 499,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ [ppm]: 1,155 (0,79), 1,173 (0,40), 1,696 (0,74), 1,705 (0,88), 2,130 (0,73), 2,262 (2,15), 2,412 (0,64), 2,425 (0,69), 2,558 (5,59), 2,563 (11,84), 2,567 (16,00), 2,572 (11,89), 2,576 (5,84), 3,401 (6,10), 3,437 (0,43), 3,849 (0,50), 3,867 (0,88), 3,884 (0,49), 7,452 (0,47), 7,473 (0,87), 7,493 (0,48), 7,868 (0,86), 7,971 (0,51), 7,976 (0,65).

Ejemplo 284

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



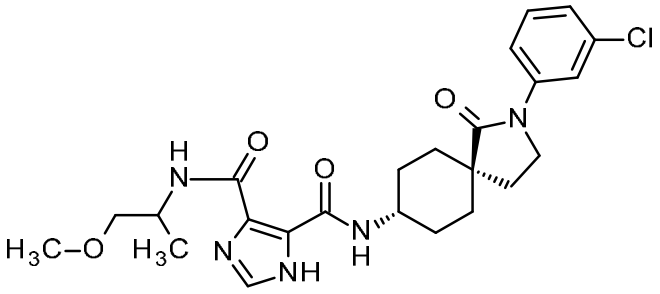
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 304 µmol) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (71 µl, 1,5 mmol, Cas No 2854-16-2) en tetrahidrofurano (4,9 ml) durante 1 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (24g cartucho Snap, gradiente de diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (109,9 mg).

LC-MS (Método 6): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 488,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,119 (14,69), 1,125 (16,00), 1,382 (0,54), 1,624 (4,40), 1,638 (2,67), 1,649 (2,50), 1,771 (0,91), 1,962 (0,66), 1,986 (0,63), 2,047 (0,98), 2,057 (1,29), 2,065 (2,05), 2,075 (2,03), 2,082 (1,35), 2,092 (1,04), 2,522 (1,00), 3,258 (2,88), 3,272 (2,77), 3,788 (1,67), 3,805 (2,95), 3,820 (1,63), 4,535 (3,36), 4,752 (3,10), 5,760 (1,11), 7,183 (1,24), 7,185 (1,30), 7,188 (1,27), 7,203 (1,50), 7,206 (1,57), 7,208 (1,48), 7,386 (1,77), 7,407 (3,17), 7,427 (1,72), 7,577 (1,52), 7,597 (1,21), 7,818 (2,49), 7,828 (2,41), 7,898 (0,97), 7,903 (1,78), 7,908 (1,63), 7,915 (1,70), 7,920 (0,89), 8,202 (0,76), 8,355 (0,85), 8,376 (0,82), 11,118 (1,14), 11,135 (1,49), 13,209 (0,62), 13,280 (0,87).

Ejemplo 285

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(1-metoxipropan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 304 µmol) y

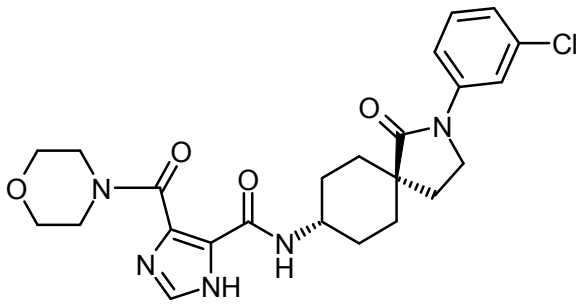
1-metoxipropan-2-amina (160 µl, 1,5 mmol, Cas No 37143-54-7) en tetrahidrofurano (4,9 ml) durante 1 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente de diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (88,4 mg).

LC-MS (Método 6): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 488,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,070 (0,99), 1,088 (2,00), 1,105 (1,15), 1,149 (6,29), 1,165 (6,33), 1,394 (0,70), 1,636 (6,72), 1,765 (1,04), 1,966 (0,89), 2,076 (3,08), 2,670 (0,50), 3,333 (16,00), 3,370 (1,54), 3,388 (1,66), 3,405 (1,27), 3,788 (2,92), 3,805 (4,99), 3,822 (2,98), 4,126 (0,49), 7,188 (2,03), 7,207 (2,39), 7,387 (1,75), 7,407 (3,30), 7,428 (1,78), 7,578 (2,34), 7,599 (1,90), 7,819 (5,10), 7,911 (3,44), 8,287 (0,53), 8,400 (0,55), 11,141 (1,08), 13,240 (1,48).

Ejemplo 286

N-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1H-imidazol-5-carboxamida



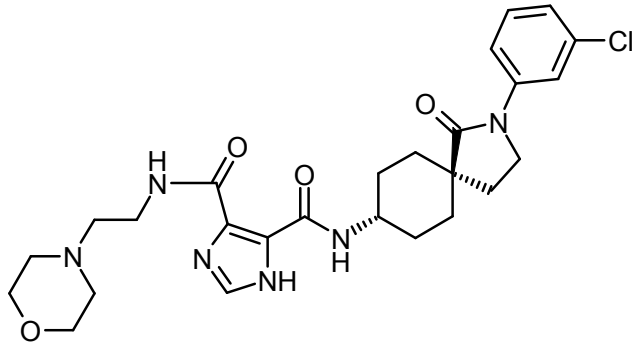
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 304 µmol) y morfolina (130 µl, 1,5 mmol, Cas No 110-91-8) en tetrahidrofurano (4,9 ml) durante 1 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (24g cartucho Snap, gradiente de diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido recristalizó a partir de diclorometano para dar el compuesto del título (48,1 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,04 min; MS (ESIpos): m/z = 486,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,382 (0,96), 1,630 (6,48), 1,929 (1,08), 2,045 (3,03), 2,062 (5,55), 2,080 (3,23), 2,327 (0,54), 2,523 (5,22), 2,669 (0,57), 3,333 (16,00), 3,615 (2,89), 3,700 (1,48), 3,782 (3,39), 3,800 (5,93), 3,817 (3,36), 4,025 (0,75), 5,760 (2,99), 7,184 (2,26), 7,187 (2,28), 7,204 (2,75), 7,207 (2,72), 7,386 (2,46), 7,406 (4,58), 7,426 (2,49), 7,572 (2,61), 7,576 (2,60), 7,596 (2,19), 7,803 (5,49), 7,903 (3,24), 7,908 (5,21), 7,913 (3,09).

Ejemplo 287

N^5-[(trans)-2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(3-clorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (120 mg, 243 µmol) y 2-(morfolin-4-il)etanamina (160 µl, 1,2 mmol, Cas No 2038-03-1) en tetrahidrofurano (3,9 ml) durante 1 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente de diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (85,9 mg).

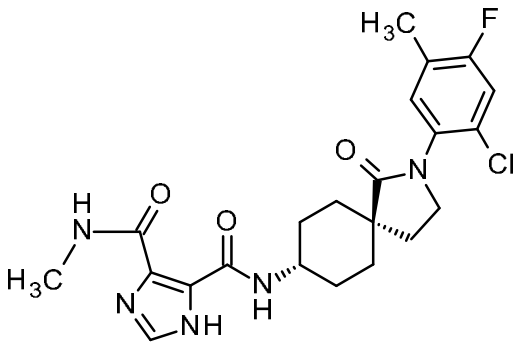
LC-MS (Método 1): R_t = 0,90 min; MS (ESIpos): m/z = 529,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ [ppm]: 0,000 (7,52), 1,124 (7,71), 1,141 (16,00), 1,159 (7,13), 1,425 (0,93), 1,463 (0,88), 1,601 (1,35), 1,636 (1,68), 1,852

(1,00), 1,877 (1,23), 1,885 (1,65), 2,032 (0,76), 2,049 (1,63), 2,059 (2,14), 2,067 (1,80), 2,076 (3,85), 2,086 (1,53), 2,094 (2,42), 2,108 (0,95), 2,448 (1,90), 2,460 (2,81), 2,469 (2,91), 2,491 (1,17), 2,541 (1,58), 2,556 (3,65), 2,572 (2,37), 2,591 (0,87), 3,385 (2,49), 3,403 (7,04), 3,420 (7,23), 3,438 (2,39), 3,465 (0,80), 3,479 (1,89), 3,494 (1,88), 3,509 (0,92), 3,529 (0,82), 3,543 (0,81), 3,659 (1,87), 3,674 (4,07), 3,682 (4,17), 3,687 (5,71), 3,697 (3,77), 3,705 (3,50), 3,713 (1,88), 3,723 (1,94), 3,730 (0,94), 7,035 (0,89), 7,038 (1,01), 7,040 (1,36), 7,043 (1,27), 7,056 (1,13), 7,058 (1,23), 7,061 (1,67), 7,063 (1,63), 7,201 (1,75), 7,205 (0,95), 7,222 (2,75), 7,225 (1,60), 7,242 (1,42), 7,245 (0,81), 7,498 (1,35), 7,501 (1,56), 7,504 (1,46), 7,507 (1,11), 7,519 (1,23), 7,522 (1,42), 7,525 (1,50), 7,529 (3,41), 7,538 (6,34), 7,666 (1,94), 7,672 (3,45), 7,677 (1,77), 7,961 (0,94), 11,075 (0,97), 11,094 (0,95).

Ejemplo 288

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 263 µmol) y metanamina (660 µl, 2 M en tetrahidrofurano, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (4,3 ml) durante 20 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó salmuera y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un filtro siliconado, se concentraron y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25g cartucho

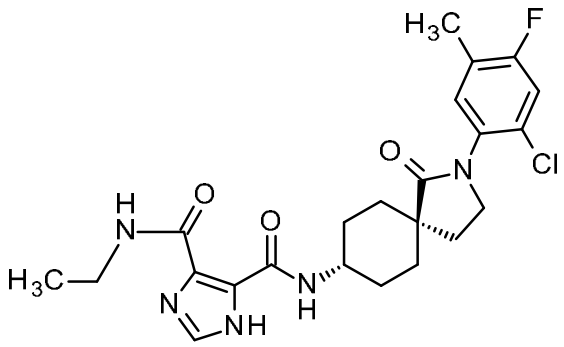
NH2, gradiente diclorometano /etanol, 0% -> 21% etanol) para dar el compuesto del título (78 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 462,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,157 (2,62), 1,172 (5,57), 1,186 (2,37), 1,656 (5,44), 1,987 (9,50), 2,116 (2,27), 2,130 (4,13), 2,143 (2,30), 2,221 (15,68), 2,225 (16,00), 2,357 (0,76), 2,361 (1,07), 2,365 (0,77), 2,514 (2,57), 2,518 (2,43), 2,522 (1,85), 2,631 (0,72), 2,634 (0,99), 2,638 (0,74), 2,813 (4,11), 3,589 (4,11), 3,603 (7,29), 3,617 (3,95), 4,004 (0,64), 4,019 (2,12), 4,033 (1,88), 4,047 (0,67), 7,367 (3,32), 7,383 (3,36), 7,488 (6,20), 7,507 (6,20), 7,810 (11,84), 13,206 (0,91).

Ejemplo 289

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-etil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



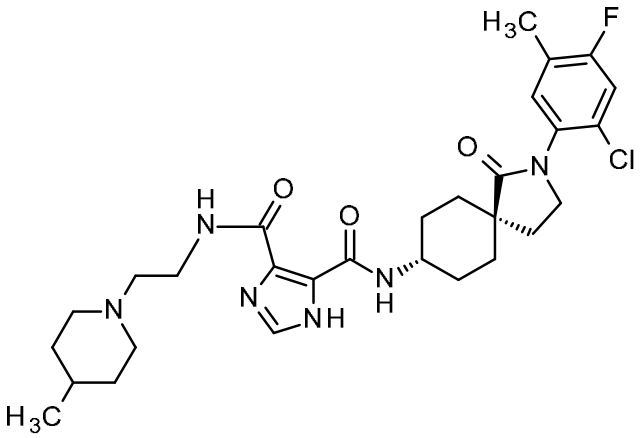
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 263 µmol) y etanamina en tetrahidrofurano (660 µl, 2,0 M, 1,3 mmol) en tetrahidrofurano (4,3 ml) durante 20 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó salmuera y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un filtro siliconado, se concentraron y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25g cartucho Snap, gradiente diclorometano /etanol, 0% -> 18% etanol) para dar el compuesto del título (23 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,14min; MS (ESIpos): m/z = 476,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,103 (5,09), 1,117 (10,67), 1,131 (8,43), 1,146 (7,77), 1,160 (3,73), 1,172 (0,70), 1,396 (1,31), 1,421 (0,94), 1,637 (5,93), 1,657 (4,17), 1,665 (4,53), 1,674 (3,58), 1,682 (3,37), 1,773 (1,55), 1,972 (1,48), 1,987 (2,16), 2,104 (1,45), 2,118 (3,08), 2,124 (2,79), 2,131 (2,25), 2,138 (4,40), 2,151 (2,28), 2,222 (15,39), 2,226 (16,00), 2,358 (0,77), 2,361 (1,07), 2,365 (0,78), 2,518 (3,46), 2,522 (2,56), 2,631 (0,73), 2,635 (1,06), 2,639 (0,78), 3,277 (0,66), 3,291 (2,71), 3,306 (4,45), 3,320 (3,66), 3,591 (2,93), 3,601 (3,87), 3,605 (4,94), 3,614 (2,23), 3,618 (2,69), 3,731 (0,68), 7,361 (1,55), 7,373 (2,66), 7,387 (2,25), 7,489 (5,06), 7,507 (4,99), 7,805 (4,89), 7,807 (4,98), 7,815 (3,39), 7,817 (3,31), 8,389 (1,31), 8,406 (1,24), 8,637 (0,85), 8,650 (1,69), 8,661 (0,83), 11,130 (1,04), 11,243 (1,94), 11,257 (1,84), 13,193 (2,08).

Ejemplo 290

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 263 µmol) y 2-(4-metilpiperidin-1-il)etanamina (187 mg, 1,31 mmol, Cas No 14156-95-7) en tetrahidrofurano (4,3 ml) durante 20 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó salmuera y se extrajo la mezcla con acetato de

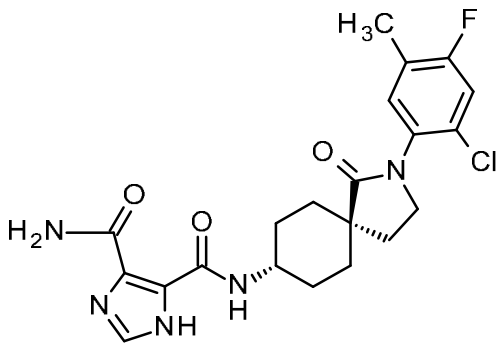
etilo. Se filtraron las fases orgánicas combinadas a través de un filtro siliconado, se concentraron y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (cartucho NH2, gradiente diclorometano /etanol, 0% -> 14% etanol) para dar el compuesto del título (122 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,34 min; MS (ESIpos): m/z = 573,4 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,874 (11,38), 0,888 (11,91), 1,135 (1,31), 1,553 (2,32), 1,654 (5,21), 1,919 (2,83), 2,113 (2,45), 2,126 (4,57), 2,140 (2,49), 2,222 (15,89), 2,225 (16,00), 2,358 (0,86), 2,361 (1,26), 2,365 (0,86), 2,441 (3,88), 2,515 (3,80), 2,518 (3,23), 2,522 (2,38), 2,631 (0,80), 2,635 (1,14), 2,639 (0,82), 2,841 (2,99), 2,864 (2,85), 3,373 (1,54), 3,386 (3,86), 3,398 (3,82), 3,589 (3,92), 3,602 (7,04), 3,616 (3,84), 7,368 (3,16), 7,383 (3,14), 7,488 (6,11), 7,507 (5,86), 7,815 (13,11), 13,218 (2,23).

Ejemplo 291

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (95,0 mg, 181 µmol) en una solución de amoníaco en THF (4,5 ml, 0,40 M, 1,8 mmol) y tetrahidrofurano (4,7 ml) durante 20 h a 50°C. Se agregó amoníaco en THF (4,5 ml, 0,40 M, 1,8 mmol) y se calentó la mezcla hasta 80°C durante 3 d. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). Se eliminó el acetonitrilo bajo presión reducida y el

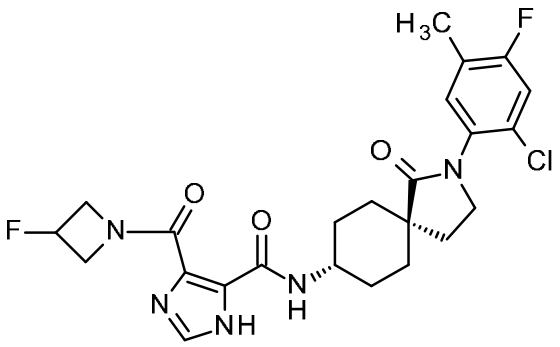
producto cristalizó a partir de agua/acetonitrilo y se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (52 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 448,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,380 (0,74), 1,652 (5,40), 1,779 (0,86), 1,974 (0,96), 2,098 (3,88), 2,115 (7,41), 2,132 (4,03), 2,221 (15,86), 2,224 (16,00), 2,322 (0,71), 2,327 (1,00), 2,332 (0,73), 2,518 (3,07), 2,523 (1,99), 2,664 (0,69), 2,669 (1,01), 2,673 (0,73), 3,583 (4,03), 3,591 (1,25), 3,601 (7,11), 3,610 (1,22), 3,617 (3,85), 7,364 (3,17), 7,383 (3,16), 7,486 (6,36), 7,509 (6,28), 7,727 (0,68), 7,799 (2,36), 7,973 (0,83), 11,286 (0,66), 13,203 (2,51).

Ejemplo 292

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



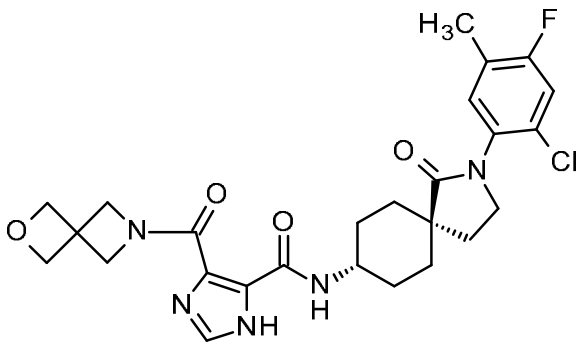
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (95,0 mg, 181 µmol), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (40,4 mg, 362 µmol, Cas No 617718-46-4) y trietilamina (76 µl) en tetrahidrofurano (4,7 ml) durante 20 h a 50°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). El producto cristalizó a partir de agua/acetonitrilo y se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (62 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 606,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,348 (1,37), 1,376 (1,97), 1,648 (6,16), 1,657 (7,01), 1,672 (5,18), 1,954 (2,26), 1,975 (2,04), 1,984 (2,17), 2,074 (0,61), 2,107 (3,70), 2,124 (6,97), 2,142 (3,92), 2,221 (16,00), 2,226 (15,33), 2,323 (0,94), 2,327 (1,30), 2,331 (0,94), 2,523 (2,69), 2,665 (0,99), 2,669 (1,30), 2,674 (0,92), 3,583 (3,94), 3,601 (7,33), 3,618 (3,83), 3,705 (0,96), 3,716 (1,17), 3,733 (1,21), 4,073 (0,94), 4,103 (1,12), 4,136 (1,01), 4,165 (1,12), 4,376 (0,72), 4,387 (0,87), 4,422 (0,85), 4,441 (0,81), 4,461 (0,69), 4,585 (0,81), 4,616 (0,96), 4,645 (0,83), 4,676 (0,94), 5,351 (0,72), 5,358 (0,99), 5,365 (1,19), 5,373 (0,94), 5,502 (1,03), 5,509 (1,17), 5,517 (0,96), 7,367 (4,21), 7,386 (4,17), 7,486 (5,78), 7,509 (5,74), 7,829 (14,41), 11,069 (2,53), 11,087 (2,42), 13,295 (2,24).

Ejemplo 293

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ilcarbonil)-1H-imidazol-5-carboxamida



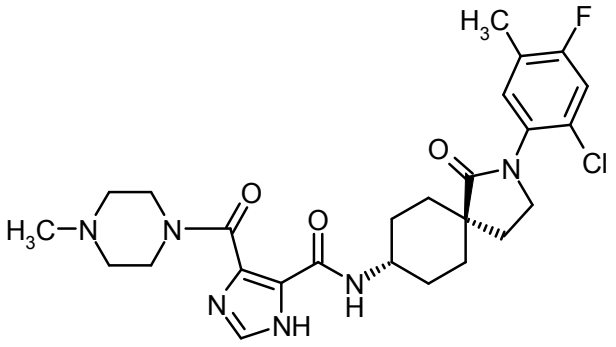
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (95,0 mg, 181 µmol), etanodioato de 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (2:1) (52,2 mg, 181 µmol, Cas No 1045709-32-7) y trietilamina (76 µl) en tetrahidrofurano (1,8 ml) durante 20 h a 50°C. Se agregó etanodioato de 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (2:1) (26,1 mg, 90,5 µmol) y se agitó la mezcla durante 3 d a 50°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). El producto cristalizó a partir de agua/acetonitrilo y se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (52 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 530,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,333 (1,17), 1,343 (1,15), 1,363 (1,94), 1,383 (1,37), 1,393 (1,33), 1,643 (5,30), 1,652 (6,14), 1,665 (4,66), 1,673 (4,57), 1,934 (2,05), 1,943 (2,17), 1,954 (1,50), 1,966 (2,05), 1,976 (1,83), 2,075 (0,89), 2,106 (3,38), 2,123 (6,56), 2,140 (3,63), 2,221 (14,30), 2,225 (14,34), 2,327 (1,00), 2,332 (0,73), 2,518 (3,65), 2,523 (2,39), 2,669 (1,04), 3,583 (3,67), 3,601 (6,50), 3,618 (3,54), 3,701 (1,04), 3,720 (1,02), 4,248 (9,88), 4,674 (2,90), 4,691 (12,15), 4,699 (12,05), 4,717 (2,85), 4,768 (9,50), 7,366 (3,82), 7,385 (3,65), 7,386 (3,73), 7,487 (5,81), 7,510 (5,75), 7,811 (16,00), 11,165 (2,96), 11,183 (2,78), 13,240 (3,12).

Ejemplo 294

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



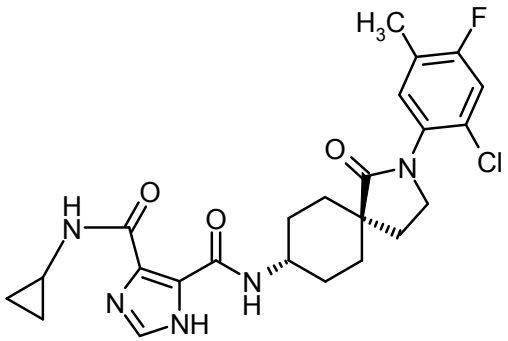
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (95,0 mg, 181 µmol), 1-metilpiperazina (100 µl, 900 µmol) en tetrahidrofurano (2,9 ml) durante 21 h a 50°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8) El producto cristalizó a partir de agua/acetonitrilo y se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (59 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 0,83 min; MS (ESIpos): m/z = 532,5 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,352 (1,55), 1,650 (5,56), 1,955 (1,88), 2,097 (3,04), 2,114 (5,23), 2,130 (3,28), 2,197 (13,63), 2,224 (16,00), 2,361 (5,75), 2,668 (1,01), 3,580 (3,71), 3,597 (6,59), 3,614 (4,23), 3,661 (3,12), 3,965 (2,44), 7,363 (3,01), 7,383 (3,04), 7,485 (3,96), 7,509 (3,97), 7,802 (3,43), 8,146 (2,27), 9,913 (1,44), 9,930 (1,39), 13,212 (1,14).

Ejemplo 295

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-ciclopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



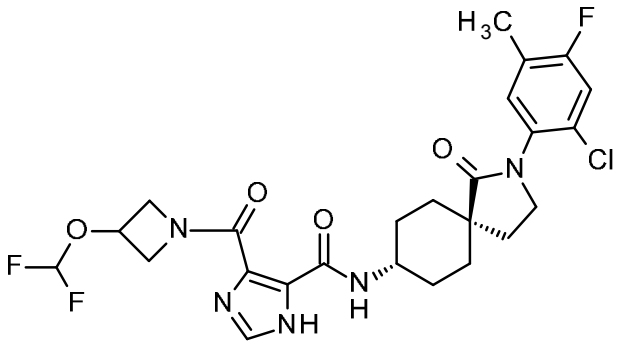
Se agitó una mezcla de 5-{[(2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (95,0 mg, 181 µmol), ciclopropanamina (63 µl, 900 µmol, Cas No 765-30-0) en tetrahidrofurano (2,9 ml) durante 21 h a 50°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). El producto cristalizó a partir de agua/acetonitrilo y se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (67 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 488,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,504 (1,56), 0,683 (3,41), 0,752 (1,48), 1,414 (0,86), 1,636 (5,41), 1,757 (1,28), 1,975 (1,08), 2,074 (1,20), 2,131 (2,35), 2,222 (16,00), 2,227 (15,55), 2,327 (0,79), 2,523 (2,17), 2,669 (0,74), 2,881 (0,76), 3,586 (2,70), 3,603 (4,83), 3,620 (2,67), 7,365 (2,10), 7,384 (2,07), 7,486 (4,97), 7,509 (4,86), 7,797 (1,80), 7,817 (1,70), 8,418 (0,63), 8,574 (0,80), 11,183 (0,74), 11,247 (0,86), 13,224 (1,16).

Ejemplo 296

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-{[3-(difluorometoxi)azetidin-1-il]carbonil}-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (85,0 mg, 162 µmol), 3-(difluorometoxi)azetidina (39,9 mg, 324 µmol) y trietilamina (68 µl) en tetrahidrofurano (1,6 ml) durante 20 h a 50°C. Se agregó 3-(difluorometoxi)azetidina 19,95 mg, 162 µmol) y se agitó la mezcla durante 3 d a 50°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). El producto cristalizó a partir de agua/acetonitrilo y se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (44 mg).

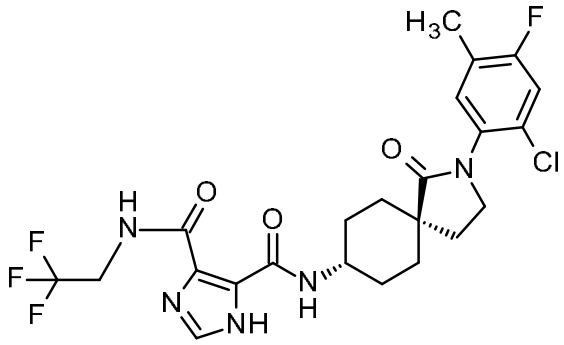
LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 554,4 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,347 (1,19), 1,375 (1,72), 1,397 (1,29), 1,647 (5,36), 1,657 (6,12), 1,670 (4,49), 1,679 (4,22), 1,951 (1,95), 1,960 (1,81), 1,973 (1,76), 1,983 (1,83), 2,107 (3,44), 2,124 (6,33), 2,142 (3,62), 2,221 (14,39), 2,225 (14,19), 2,327 (1,03), 2,518 (2,90), 2,523 (2,10), 2,669 (1,03), 2,673 (0,72), 3,583 (3,71), 3,601 (6,68), 3,618 (3,55), 3,713 (1,03), 4,008 (1,30), 4,014 (1,38), 4,036 (1,56), 4,045 (1,41), 4,405 (1,25), 4,409 (1,30), 4,421 (1,48), 4,426 (1,52), 4,433 (1,25), 4,437 (1,30), 4,454 (1,18), 4,522 (1,14), 4,532 (1,29), 4,554 (1,41), 4,561 (1,43), 4,914 (1,09), 4,927 (1,52), 4,931 (1,54), 4,956 (1,36), 5,002 (1,36), 5,010 (1,45), 5,019 (1,94), 5,028 (1,19), 5,035 (0,92), 6,614 (2,82), 6,801 (5,90),

6,987 (2,52), 7,366 (3,67), 7,367 (3,76), 7,385 (3,76), 7,387 (3,69), 7,487 (5,88), 7,510 (5,85), 7,825 (16,00), 11,067 (2,84), 11,085 (2,66), 13,297 (2,95).

Ejemplo 297

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



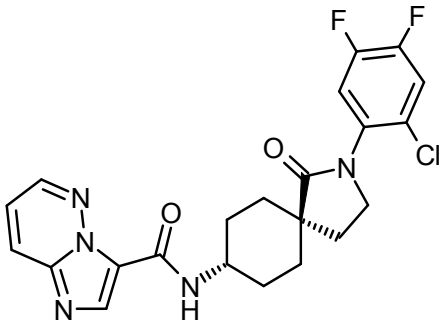
Se calentó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 263 µmol) y clorhidrato de 2,2,2-trifluoroetanamina (178 mg, 1,31 mmol, Cas No 373-88-6) en piridina (10 ml, 120 mmol) en un reactor de microondas durante 15 min a 130°C seguido por 75 min a 170°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente diclorometano/etanol 0% -> 13% etanol) a lo que le siguió cromatografía flash (gradiente diclorometano/etanol 0% -> 20% etanol) para dar el compuesto del título (33 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 530,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,232 (1,37), 1,650 (6,39), 2,123 (4,41), 2,221 (15,93), 2,225 (16,00), 2,361 (1,51), 2,518 (4,41), 2,522 (3,27), 2,634 (1,35), 3,587 (4,09), 3,601 (7,41), 3,615 (4,02), 7,364 (2,81), 7,380 (2,86), 7,487 (5,60), 7,506 (5,57), 7,911 (1,72).

Ejemplo 298

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida



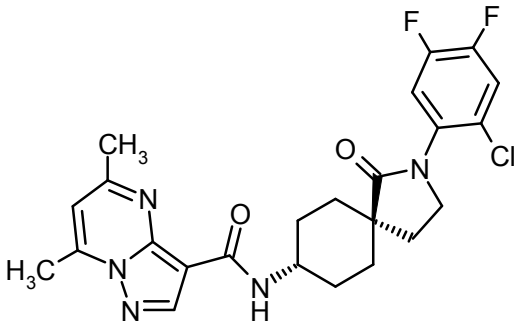
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (267 mg, 512 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (325 µl, 1,9 mmol) a una mezcla de ácido imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (80,0 mg, 466 µmol, Cas No 1308384-58-8) y 8-amino-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (161 mg, 512 µmol) en N,N-dimetilformamida (4,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente de diclorometano/metanol 0% -> 10% metanol) El producto en bruto recristalizó a partir de metanol para dar el compuesto del título (138,6 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 460,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ [ppm]: 0,000 (2,80), 1,422 (0,81), 1,431 (0,79), 1,451 (0,79), 1,460 (0,93), 1,566 (16,00), 1,668 (0,91), 1,703 (1,20), 1,900 (0,69), 1,909 (0,80), 1,934 (1,16), 1,944 (1,28), 2,140 (2,01), 2,148 (1,20), 2,157 (3,97), 2,175 (2,27), 2,181 (1,10), 2,191 (0,89), 3,605 (1,99), 3,622 (3,27), 3,640 (1,90), 5,233 (0,72), 7,064 (1,06), 7,084 (1,17), 7,090 (1,14), 7,109 (1,10), 7,160 (1,42), 7,171 (1,46), 7,183 (1,52), 7,226 (1,15), 7,245 (1,18), 7,250 (1,20), 7,270 (1,07), 8,061 (1,53), 8,065 (1,55), 8,084 (1,44), 8,088 (1,49), 8,342 (0,71), 8,361 (0,70), 8,438 (1,30), 8,443 (1,37), 8,450 (1,37), 8,454 (1,33), 8,463 (5,15).

Ejemplo 299

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



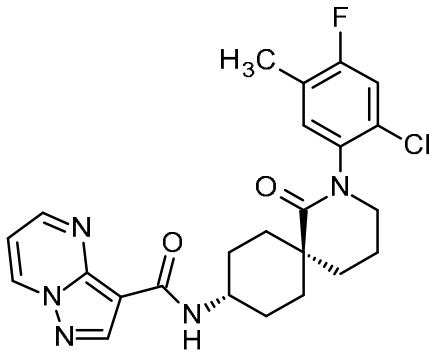
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (228 mg, 437 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (280 µl, 1,6 mmol) a una mezcla de ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (80,0 mg, 398 µmol Cas No 90349-23-8) 8-amino-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (138 mg, 437 µmol) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente de diclorometano/metanol 0% -> 10% metanol) El producto en bruto recristalizó a partir de metanol para dar el compuesto del título (119,2 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 488,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ [ppm]: 0,000 (1,11), 1,552 (16,00), 1,691 (0,90), 1,926 (0,89), 1,935 (0,94), 2,139 (1,43), 2,156 (2,85), 2,173 (1,73), 2,588 (11,50), 2,724 (6,82), 2,726 (6,76), 3,599 (1,48), 3,617 (2,44), 3,634 (1,42), 6,641 (1,97), 6,644 (1,97), 7,066 (0,78), 7,085 (0,87), 7,091 (0,85), 7,110 (0,81), 7,221 (0,85), 7,240 (0,89), 7,245 (0,89), 7,265 (0,80), 8,554 (3,62).

Ejemplo 300

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



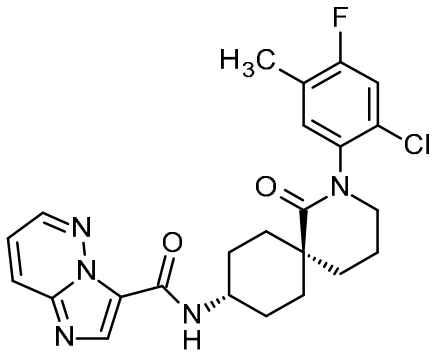
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (96 mg, 185 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (120 µl) a una mezcla de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (28 mg, 168 µmol, Cas No 25940-35-6) y 9-amino-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (60,0 mg, 185 µmol) en N,N-dimetilformamida (1,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Para la elaboración, se agregaron agua (50 ml) y salmuera y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (72 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 470,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,517 (2,15), 1,661 (1,56), 1,695 (1,85), 1,755 (1,34), 1,788 (1,95), 1,858 (4,79), 1,887 (4,47), 1,912 (6,75), 1,943 (6,66), 1,978 (2,36), 2,221 (16,00), 2,326 (0,96), 2,668 (0,99), 3,507 (1,88), 3,520 (1,62), 3,808 (1,28), 7,257 (2,67), 7,268 (2,91), 7,275 (2,99), 7,285 (2,82), 7,320 (3,86), 7,339 (3,81), 7,450 (4,41), 7,474 (4,40), 7,833 (3,15), 7,852 (3,11), 8,567 (9,22), 8,812 (3,21), 8,816 (3,71), 8,823 (3,68), 8,827 (3,51), 9,305 (3,24), 9,309 (3,39), 9,323 (3,36), 9,326 (3,41).

Ejemplo 301

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida



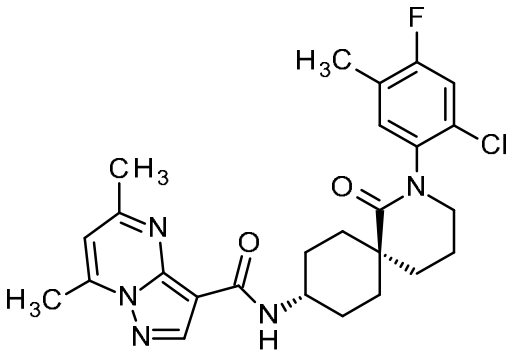
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (96 mg, 185 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (120 µl) a una mezcla de ácido imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (28 mg, 168 µmol, Cas No 1308384-58-8) 9-amino-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (60 mg, 185 µmol) en N,N-dimetilformamida (1,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Para la elaboración, se agregó agua (50 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche. Se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y se secó a 50°C para dar el compuesto del título (72 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 470,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,575 (1,94), 1,673 (1,35), 1,700 (1,60), 1,764 (1,14), 1,797 (1,68), 1,867 (4,26), 1,892 (4,06), 1,919 (5,95), 1,935 (4,04), 1,949 (6,21), 1,986 (2,00), 2,218 (15,88), 2,222 (16,00), 3,355 (1,48), 3,371 (1,68), 3,513 (1,74), 3,525 (1,43), 3,859 (1,17), 7,321 (4,12), 7,341 (4,11), 7,449 (5,67), 7,452 (6,48), 7,460 (4,38), 7,472 (5,65), 7,476 (6,42), 7,484 (4,46), 8,293 (14,74), 8,335 (4,27), 8,339 (4,57), 8,358 (4,37), 8,362 (4,30), 8,497 (3,36), 8,517 (3,27), 8,778 (3,94), 8,782 (4,08), 8,790 (4,02), 8,793 (3,69).

Ejemplo 302

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



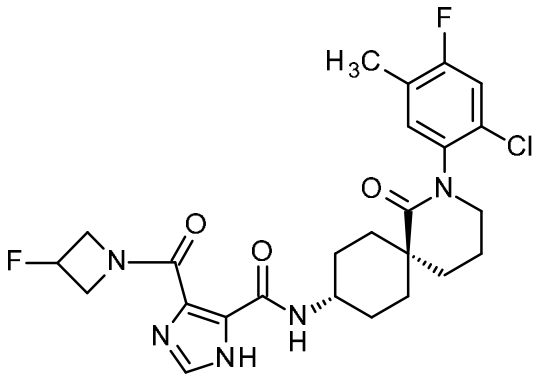
Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (96,1 mg, 185 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (120 µl) a una mezcla de ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (33,1 mg, 168 µmol, Cas No 90349-23-8) y 9-amino-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (60,0 mg, 185 µmol) en N,N-dimetilformamida (1,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Para la elaboración, se agregó agua (50 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche. Se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y se secó a 50°C para dar el compuesto del título (86 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,29 min; MS (ESIpos): m/z = 498,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,883 (1,78), 1,909 (3,02), 1,933 (3,21), 1,945 (3,58), 1,961 (2,00), 2,218 (7,61), 2,222 (7,37), 2,634 (16,00), 2,736 (11,09), 7,110 (3,65), 7,307 (1,96), 7,327 (1,96), 7,422 (2,62), 7,446 (2,58), 8,011 (1,58), 8,031 (1,52), 8,301 (1,90), 8,474 (6,34).

Ejemplo 303

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



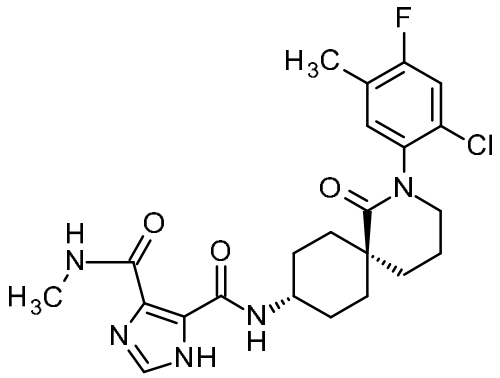
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 278 µmol), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (62,1 mg, 557 µmol, Cas No 617718-46-4) y trietilamina (120 µl) en tetrahidrofurano (4,5 ml) durante 2 a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g cartucho Snap, gradiente diclorometano /metanol, 0% -> 7% metanol). El producto obtenido se disolvió en DMSO y se agregó agua para precipitar el producto. Se recolectó el precipitado mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (65 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 518,5 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,232 (1,45), 1,395 (1,88), 1,419 (1,55), 1,643 (1,23), 1,678 (1,35), 1,735 (1,02), 1,769 (1,59), 1,838 (3,04), 1,864 (4,58), 1,904 (10,16), 1,951 (1,33), 2,075 (1,00), 2,213 (15,98), 2,217 (16,00), 2,322 (0,80), 2,326 (1,08), 2,332 (0,82), 2,522 (3,27), 2,664 (0,80), 2,668 (1,08), 2,673 (0,82), 3,358 (2,10), 3,502 (1,53), 3,531 (1,19), 3,702 (1,12), 4,071 (0,86), 4,102 (1,08), 4,135 (0,90), 4,165 (1,04), 4,373 (0,72), 4,387 (0,82), 4,423 (0,90), 4,443 (0,80), 4,458 (0,67), 4,582 (0,92), 4,614 (1,12), 4,619 (0,94), 4,644 (0,94), 4,675 (1,06), 4,884 (0,72), 4,894 (0,88), 4,915 (0,67), 4,930 (0,80), 4,941 (0,78), 4,950 (0,84), 4,972 (0,69), 5,350 (0,78), 5,357 (1,06), 5,364 (1,27), 5,372 (1,00), 5,501 (1,02), 5,509 (1,23), 5,516 (1,02), 5,523 (0,74), 7,317 (3,88), 7,336 (3,84), 7,448 (5,84), 7,471 (5,74), 7,823 (9,24), 7,826 (9,17), 11,069 (3,45), 11,088 (3,29), 13,297 (3,70).

Ejemplo 304

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



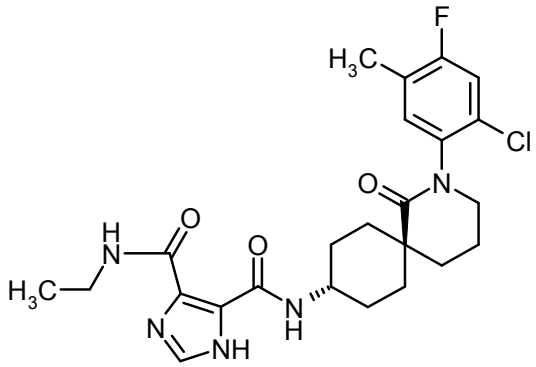
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 278 µmol) y metanamina en tetrahidrofurano (2,0 ml, 2,0 M, 4,0 mmol) durante 2 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g cartucho Snap, gradiente diclorometano /metanol, 0% -> 7% metanol). Se disolvió el residuo en DMSO y se agregó agua para precipitar el producto. Se recolectó el precipitado mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (40 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 476,1 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,415 (1,08), 1,653 (2,37), 1,769 (1,52), 1,914 (7,31), 2,214 (16,00), 2,218 (15,81), 2,322 (0,83), 2,327 (1,16), 2,332 (0,85), 2,523 (2,99), 2,539 (0,89), 2,664 (0,89), 2,669 (1,21), 2,673 (0,89), 2,796 (4,16), 2,807 (4,95), 3,359 (1,72), 3,504 (1,37), 7,317 (2,53), 7,336 (2,47), 7,449 (5,78), 7,472 (5,74), 7,804 (4,47), 8,616 (0,93), 11,262 (1,04), 13,196 (1,37).

Ejemplo 305

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-etil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



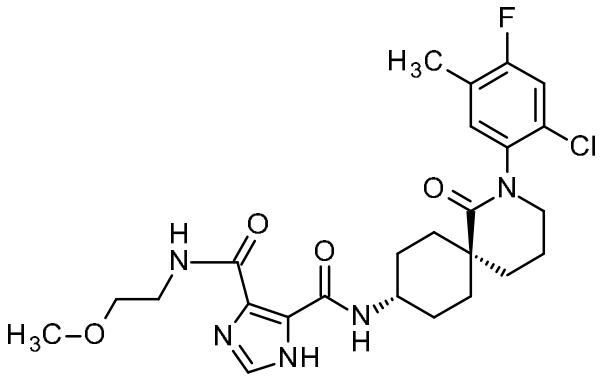
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 278 µmol) y etanamina en tetrahidrofurano (2,0 ml, 2,0 M, 4,0 mmol) durante 2 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente diclorometano /metanol, 0% -> 9% metanol) para dar el compuesto del título (67 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,23 min; MS (ESIpos): m/z = 490,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,108 (3,27), 1,126 (6,16), 1,143 (3,32), 1,651 (2,24), 1,677 (2,07), 1,737 (1,09), 1,769 (1,60), 1,914 (6,59), 2,214 (16,00), 2,218 (15,73), 2,322 (0,71), 2,327 (0,98), 2,332 (0,71), 2,518 (3,23), 2,523 (1,99), 2,664 (0,71), 2,669 (1,01), 2,673 (0,72), 3,272 (1,16), 3,290 (3,76), 3,304 (4,61), 3,308 (4,40), 3,323 (5,14), 3,359 (1,55), 3,371 (1,06), 3,501 (1,36), 7,316 (3,17), 7,335 (3,17), 7,449 (6,42), 7,472 (6,30), 7,806 (7,11), 13,200 (1,73).

Ejemplo 306

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



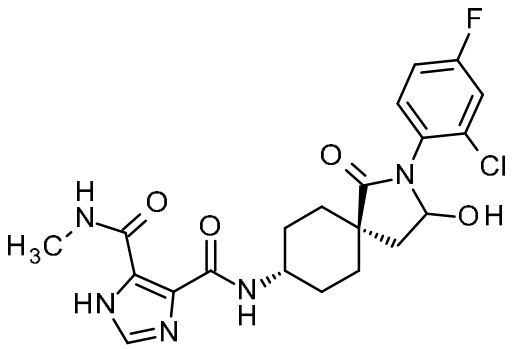
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 278 µmol), 2-metoxietanamina (41,8 mg, 557 µmol, Cas No 109-85-3) y trietilamina (120 µl) en tetrahidrofurano (4,5 ml) durante 2 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g cartucho Snap, gradiente diclorometano /metanol, 0% -> 10% metanol) para dar el compuesto del título (62 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 520,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,651 (1,32), 1,846 (0,97), 1,912 (3,57), 2,214 (8,45), 2,218 (8,25), 2,523 (1,14), 3,271 (16,00), 3,455 (4,84), 3,465 (5,70), 7,319 (1,13), 7,338 (1,10), 7,449 (3,30), 7,472 (3,26), 7,815 (2,17), 13,236 (1,41).

Ejemplo 307

N^4-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-hidroxi-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida (mezcla de isómeros en C3)



A una mezcla de N^4-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida (Ejemplo 140) (300 mg, 670 µmol) en terc-butanol (6,0 ml) y ácido sulfúrico acuoso 1 M (6,0 ml) se le agregó sulfato de cerio (IV) (667 mg, 2,0 mmol) y se agitó la mezcla durante toda la noche a 40 ºC. Se agregó más agua (20 ml), y se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 40 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron por pasaje a través de un filtro que repele el agua y se eliminó el solvente bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC preparativa (8 mg).

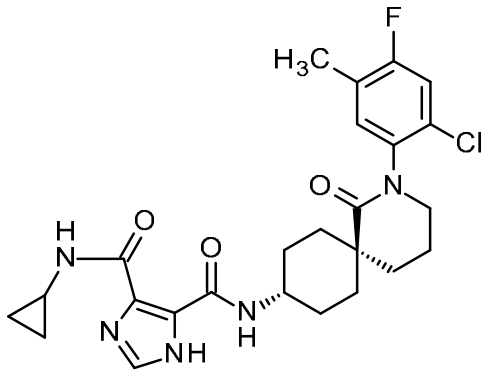
LC-MS (Método 1): R_t = 0,86 min; MS (ESIpos): m/z = 464,4 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,000 (6,90), 1,116 (0,41), 1,234 (0,66), 1,362 (0,74), 1,368 (0,81), 1,387 (1,15), 1,408 (0,86), 1,497 (0,75), 1,517 (0,90), 1,534 (0,56), 1,569 (1,22), 1,586 (2,10), 1,622 (2,56), 1,642 (1,94), 1,672 (1,00), 1,694 (1,26), 1,715 (1,75), 1,735 (1,30), 1,768 (1,23), 1,783 (1,92), 1,797 (2,06), 1,909 (1,62), 1,913 (1,76), 1,931 (1,79), 1,936 (1,80), 1,984 (1,22), 1,990 (1,17), 2,075 (1,76), 2,087 (3,33), 2,098 (1,87), 2,384 (0,50), 2,387 (0,71), 2,390 (0,56), 2,415 (0,43), 2,426 (0,46), 2,437 (0,47), 2,449 (0,85), 2,460 (0,97), 2,471 (1,03), 2,482 (1,30), 2,518 (3,13), 2,521 (2,68), 2,524 (2,06), 2,543 (4,48), 2,612 (0,51), 2,615 (0,70), 2,619 (0,53), 2,805 (4,87), 2,813 (5,15), 2,842 (2,41), 2,849 (2,23), 3,569 (0,44), 3,595 (2,21), 3,606 (3,69), 3,618 (2,05), 3,716 (0,59), 3,728 (0,60), 5,353 (1,53), 5,758 (16,00), 6,328 (0,89), 7,285 (0,77), 7,291 (1,61), 7,296 (1,37), 7,300 (1,64), 7,305 (3,34), 7,310 (2,57), 7,314 (1,46), 7,319 (2,14), 7,324 (1,60), 7,376 (1,29), 7,386 (1,61), 7,400 (0,86), 7,449 (1,47), 7,460 (1,56), 7,464 (1,35),

7,474 (1,26), 7,569 (1,62), 7,573 (1,84), 7,578 (2,33), 7,583 (3,69), 7,588 (2,22), 7,593 (2,27), 7,598 (2,19), 7,807 (3,72), 7,817 (1,65), 8,389 (0,55), 8,403 (0,55), 8,621 (1,01), 8,629 (1,03), 11,047 (0,48), 11,053 (0,48), 11,255 (1,27), 11,267 (1,22), 13,198 (0,63).

Ejemplo 308

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-ciclopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (125 mg, 139 µmol), ciclopropanamina (15,9 mg, 278 µmol, Cas No 765-30-0) en tetrahidrofurano (2,3 ml) durante 17 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g cartucho Snap, gradiente diclorometano /metanol, 0% -> 22% metanol). Se disolvió el residuo en DMSO y se agregó agua, el producto se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (27 mg).

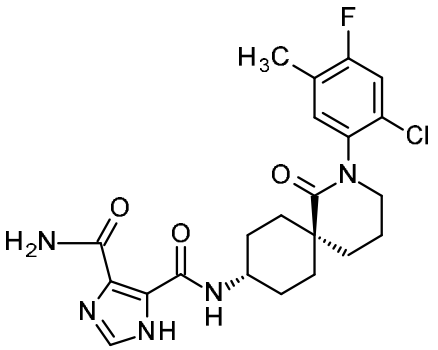
LC-MS (Método 2): R_t = 1,18 min; MS (ESIpos): m/z = 502,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,499 (1,57), 0,684 (3,14), 0,744 (1,55), 0,759 (1,36), 1,433 (0,74), 1,641 (2,21), 1,758 (1,17), 1,897 (4,62), 1,908 (4,74), 1,921 (6,14), 1,961 (1,24), 2,214 (16,00), 2,218 (16,00), 2,323 (1,00), 2,327 (1,43), 2,332 (1,00), 2,518 (4,00), 2,523 (2,81), 2,665 (1,02), 2,669 (1,45), 2,673 (1,02), 2,837 (0,67), 3,359 (1,48), 3,509 (1,19), 7,316 (2,00), 7,335 (1,98), 7,449 (6,19),

7,473 (6,05), 7,791 (1,60), 7,818 (1,64), 8,439 (0,67), 8,459 (0,67), 8,571 (0,76), 11,181 (0,69), 11,201 (0,67), 11,260 (0,86), 13,221 (1,14).

Ejemplo 309

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (85,0 mg, 158 µmol) en una solución de amoníaco en THF (3,9 ml, 0,40 M, 1,6 mmol) y tetrahidrofurano (5,0 ml) durante 20 h a 50°C. Se agregó amoníaco en THF (3,9 ml, 0,40 M, 1,6 mmol) y se calentó la mezcla hasta 100°C durante 90 min en un reactor de microondas, seguido por 80°C durante 3 d. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). El producto cristalizó a partir de agua/acetonitrilo y se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (27 mg).

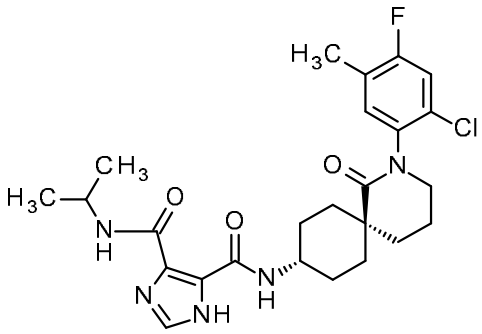
LC-MS (Método 1): R_t = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 462,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,378 (0,75), 1,387 (0,72), 1,397 (0,86), 1,405 (1,07), 1,424 (0,86), 1,432 (0,79), 1,640 (3,14), 1,660 (3,72), 1,725 (1,22), 1,760 (1,73), 1,793 (0,72), 1,807 (0,67), 1,826 (0,79), 1,849 (1,84), 1,855 (1,81), 1,896 (8,65), 1,902 (7,82), 1,919 (5,13), 1,952 (1,51), 1,972 (0,79), 2,213 (16,00), 2,218 (15,65), 2,323 (0,75), 2,327 (1,02), 2,331 (0,74), 2,518 (3,39), 2,523 (2,20), 2,665 (0,75), 2,669 (1,01), 2,674 (0,72), 3,357 (1,86), 3,504 (1,39), 3,532 (0,92), 3,722 (0,69), 3,741 (0,86), 7,310 (2,06), 7,318 (2,45), 7,328 (2,16), 7,338 (2,33),

7,446 (5,42), 7,469 (5,35), 7,700 (1,31), 7,709 (1,29), 7,774 (1,86), 7,784 (6,17), 7,813 (4,28), 7,815 (4,19), 7,962 (1,71), 8,388 (1,61), 8,410 (1,56), 10,442 (1,29), 10,450 (1,17), 11,280 (1,91), 11,298 (1,81), 13,196 (2,58).

Ejemplo 310

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-(propan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



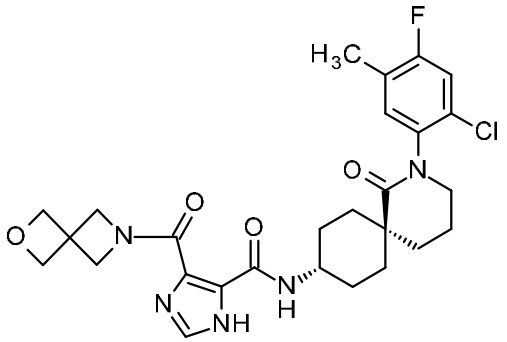
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (85,0 mg, 158 µmol), propan-2-amina (68 µl, 790 µmol, Cas No 75-31-0) y trietilamina (66 µl) en tetrahidrofurano (1,5 ml) durante 22h a 50°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). El producto cristalizó a partir de agua/acetonitrilo y se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (32 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,28 min; MS (ESIpos): m/z = 504,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,171 (15,96), 1,187 (16,00), 1,233 (0,74), 1,417 (0,74), 1,651 (3,02), 1,764 (1,35), 1,843 (1,61), 1,912 (5,78), 2,074 (1,72), 2,214 (15,04), 2,219 (14,67), 2,323 (0,98), 2,327 (1,33), 2,331 (0,93), 2,518 (4,24), 2,523 (2,76), 2,665 (0,98), 2,669 (1,33), 2,674 (0,93), 3,347 (1,37), 3,360 (1,54), 3,510 (1,22), 3,994 (0,74), 4,010 (0,74), 7,312 (1,89), 7,331 (1,89), 7,448 (5,43), 7,471 (5,35), 7,804 (5,13), 8,274 (0,76), 8,297 (0,76), 8,408 (1,04), 8,430 (1,02), 11,097 (0,98), 11,115 (0,96), 11,206 (0,85), 11,225 (0,78), 13,199 (2,02),

Ejemplo 311

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ilcarbonil)-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (85,0 mg, 158 µmol), etanodioato de 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (2:1) (90,95 mg, 315 µmol, Cas No 1045709-32-7) y trietilamina (66 µl) en tetrahidrofurano (1,5 ml) durante 20 h a 50°C. Se agregó etanodioato de 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptano (2:1) (45,5 mg, 157,5 µmol) y se agitó la mezcla durante 5h a 50°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). El producto cristalizó a partir de agua/acetonitrilo y se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (40 mg).

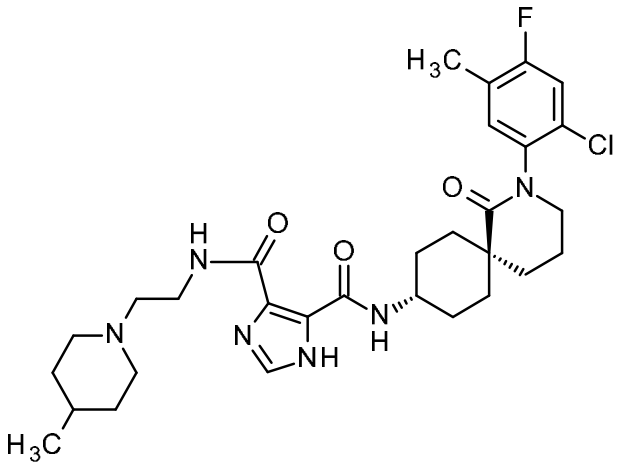
LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 544,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,352 (1,36), 1,362 (1,23), 1,381 (1,92), 1,411 (1,54), 1,643 (1,27), 1,675 (1,40), 1,735 (1,05), 1,769 (1,54), 1,833 (3,05), 1,840 (2,83), 1,859 (3,84), 1,869 (3,03), 1,886 (4,73), 1,904 (9,32), 1,912 (6,49), 1,925 (4,01), 1,947 (1,36), 2,213 (15,68), 2,218 (16,00), 2,323 (0,85), 2,327 (1,17), 2,331 (0,85), 2,518 (4,39), 2,523 (2,89), 2,665 (0,87), 2,669 (1,21), 2,673 (0,87), 3,344 (1,33), 3,359 (1,70), 3,490 (0,83), 3,503 (1,56), 3,513 (1,19), 3,532 (1,13), 3,681 (0,91), 3,690 (1,09), 3,708 (1,11), 3,719 (0,87), 4,248 (11,21), 4,676 (2,99), 4,693 (14,12), 4,700 (13,94), 4,717 (2,99), 4,766 (11,25), 7,316 (4,17), 7,336

(4,17), 7,447 (5,97), 7,471 (5,85), 7,804 (9,22), 7,806 (8,92), 11,161 (3,50), 11,179 (3,30), 13,234 (3,70).

Ejemplo 312

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 278 µmol), 2-(4-metilpiperidin-1-il)etanamina (79,2 mg, 557 µmol, Cas No 14156-95-7) y trietilamina (120 µl) en tetrahidrofurano (4,5 ml) durante 2 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente diclorometano /metanol, 0% -> 10% metanol) para dar el compuesto del título (57 mg).

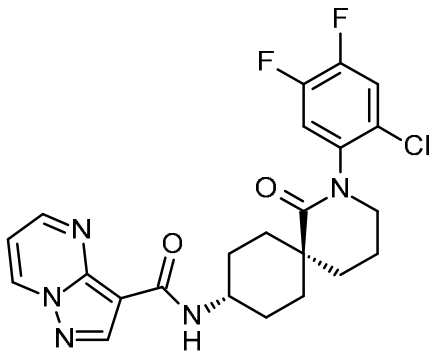
LC-MS (Método 1): R_t = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 590,6 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,860 (3,31), 0,875 (9,04), 0,892 (6,35), 1,103 (1,36), 1,134 (1,99), 1,164 (1,40), 1,410 (1,17), 1,556 (2,60), 1,587 (1,62), 1,663 (3,10), 1,767 (1,59), 1,912 (9,37), 2,213 (16,00), 2,217 (15,99), 2,327 (0,85), 2,449 (3,16), 2,518 (2,94), 2,523 (1,93), 2,669 (0,88), 2,846 (2,37), 3,367 (2,69), 3,383 (4,45), 3,398 (4,29), 3,415 (1,59), 3,509 (1,30), 7,319 (2,41), 7,339 (2,31),

7,447 (6,00), 7,471 (5,91), 7,811 (11,01), 8,374 (0,82), 8,395 (0,83), 8,437 (1,39), 11,147 (0,79), 11,190 (1,54), 11,208 (1,45), 13,221 (1,81).

Ejemplo 313

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (95,0 mg, 182 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (120 µl, 660 µmol) a una mezcla de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (27,9 mg, 166 µmol, Cas No 25940-35-6) y 9-amino-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (60,0 mg, 182 µmol) en N,N-dimetilformamida (1,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 23 h. Para la elaboración, se agregaron agua (50 ml) y salmuera y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se recristalizó a partir de metanol/agua para dar el compuesto del título (23 mg).

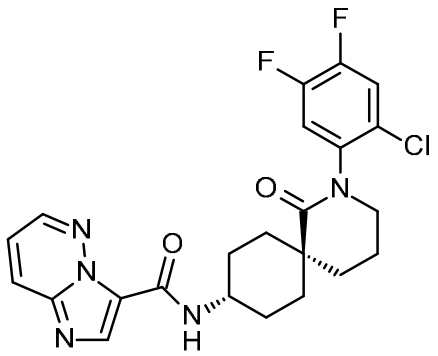
LC-MS (Método 2): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 474,5 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,487 (1,40), 1,520 (1,98), 1,549 (1,62), 1,660 (1,33), 1,695 (1,57), 1,772 (1,06), 1,811 (2,15), 1,844 (3,72), 1,857 (3,12), 1,869 (3,70), 1,878 (3,46), 1,916 (5,78), 1,928 (4,93), 1,952 (3,24), 1,960 (2,73), 1,969 (2,18), 1,993 (1,93), 2,323 (1,06), 2,327 (1,47), 2,332 (1,06), 2,518 (5,73), 2,523 (3,72), 2,665 (1,04), 2,669 (1,47), 2,673 (1,06), 3,354 (1,62), 3,368 (1,64), 3,551 (1,52), 3,562 (1,31), 3,579 (1,18), 3,800 (0,97), 3,810 (1,18), 3,820 (1,04),

3,829 (1,16), 7,259 (4,23), 7,269 (3,96), 7,276 (3,99), 7,287 (4,33), 7,663 (2,78), 7,684 (3,12), 7,691 (2,97), 7,711 (2,80), 7,830 (3,77), 7,836 (4,01), 7,850 (4,13), 7,856 (6,36), 7,877 (3,05), 8,568 (16,00), 8,812 (4,64), 8,817 (5,32), 8,823 (4,95), 8,827 (4,57), 9,307 (5,05), 9,311 (4,98), 9,325 (4,76), 9,329 (4,93).

Ejemplo 314

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (95,0 mg, 182 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (120 µl, 660 µmol) a una mezcla de ácido imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (27,9 mg, 166 µmol, Cas No 1308384-58-8) y 9-amino-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (60,0 mg, 182 µmol) en N,N-dimetilformamida (1,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Para la elaboración, se agregaron agua (50 ml) y salmuera y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto recristalizó a partir de metanol/agua para dar el compuesto del título (32 mg).

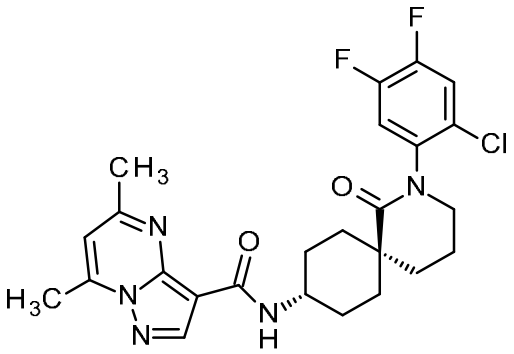
LC-MS (Método 1): R_t = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 474,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,546 (1,38), 1,579 (2,07), 1,608 (1,66), 1,671 (1,29), 1,705 (1,54), 1,818 (1,91), 1,850 (3,51), 1,858 (2,81), 1,877 (4,24), 1,912 (4,78), 1,923 (5,99), 1,934 (4,79), 1,957 (2,97), 1,967 (2,69), 1,979 (1,87), 1,991 (1,44), 2,002 (1,88), 2,327 (0,90), 2,523 (2,37), 2,669 (0,90), 3,358 (1,51),

3,372 (1,60), 3,556 (1,51), 3,566 (1,31), 3,584 (1,22), 3,851 (0,97), 3,861 (1,19), 3,871 (1,04), 3,880 (1,19), 7,450 (4,62), 7,461 (4,31), 7,473 (4,29), 7,484 (4,63), 7,664 (2,74), 7,684 (3,06), 7,692 (2,93), 7,712 (2,79), 7,831 (2,78), 7,851 (3,07), 7,858 (3,19), 7,878 (2,90), 8,293 (16,00), 8,336 (4,97), 8,340 (5,10), 8,359 (4,59), 8,364 (4,53), 8,500 (3,46), 8,520 (3,37), 8,777 (4,12), 8,782 (4,28), 8,789 (4,22), 8,793 (3,84).

Ejemplo 315

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (95,0 mg, 182 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (120 µl, 660 µmol) a una mezcla de ácido 5,7-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (32,7 mg, 166 µmol, Cas No 90349-23-8) y 9-amino-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (60,0 mg, 182 µmol) en N,N-dimetilformamida (1,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 h. Para la elaboración, se agregaron agua (50 ml) y salmuera y se recolectó el precipitado formado por filtración, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto recristalizó a partir de metanol/agua para dar el compuesto del título (28 mg).

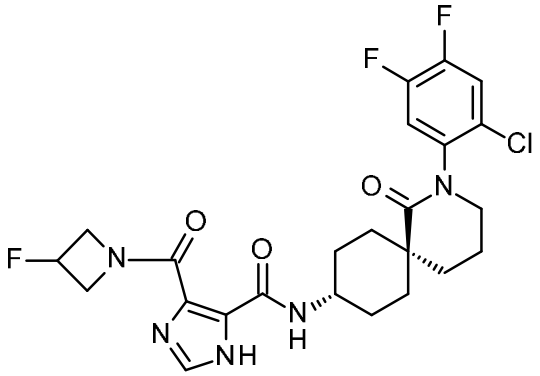
LC-MS (Método 1): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 502,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,500 (0,92), 1,854 (1,22), 1,882 (2,26), 1,913 (2,79), 1,927 (3,33), 1,957 (1,76), 1,988 (0,91), 2,630 (16,00), 2,730 (10,43),

2,732 (10,40), 7,118 (3,46), 7,121 (3,51), 7,661 (1,13), 7,682 (1,32), 7,689 (1,25), 7,709 (1,17), 7,826 (1,17), 7,846 (1,32), 7,853 (1,33), 7,872 (1,22), 8,016 (1,56), 8,036 (1,51), 8,482 (6,67).

Ejemplo 316

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (125 mg, 138 µmol), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (30,8 mg, 276 µmol, Cas No 617718-46-4) y trietilamina (58 µl) en tetrahidrofurano (2,2 ml) durante 2 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g cartucho Snap, gradiente diclorometano /metanol, 0% -> 20% metanol) para dar el compuesto del título (39 mg).

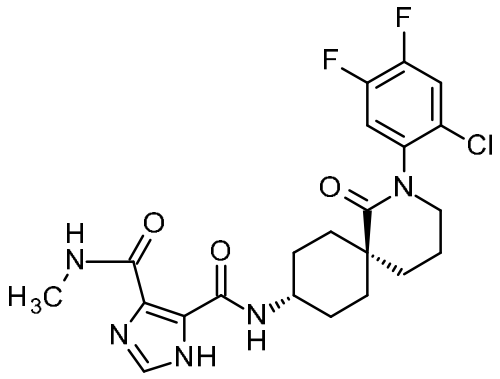
LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 524,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,367 (1,22), 1,394 (1,86), 1,420 (1,29), 1,643 (1,11), 1,677 (1,18), 1,787 (1,58), 1,824 (2,42), 1,851 (3,81), 1,898 (6,00), 1,915 (5,13), 1,925 (4,99), 1,958 (1,34), 2,323 (0,99), 2,327 (1,39), 2,332 (0,99), 2,518 (4,12), 2,523 (2,94), 2,665 (0,99), 2,669 (1,41), 2,673 (0,99), 3,358 (1,58), 3,548 (1,27), 3,559 (1,20), 3,576 (0,96), 3,706 (1,04), 3,724 (1,04), 4,071 (0,87), 4,102 (1,06), 4,135 (0,89), 4,164 (0,99), 4,583 (0,85), 4,615 (1,01), 4,619 (0,85),

4,644 (0,87), 4,674 (0,96), 4,894 (0,80), 4,899 (0,78), 5,350 (0,78), 5,357 (1,04), 5,365 (1,20), 5,372 (0,94), 5,502 (0,96), 5,509 (1,15), 5,517 (0,96), 7,660 (2,07), 7,681 (2,35), 7,688 (2,26), 7,708 (2,07), 7,825 (16,00), 7,846 (2,89), 7,852 (3,04), 7,872 (2,85), 11,072 (3,22), 11,090 (3,04), 13,299 (3,22).

Ejemplo 317

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (125 mg, 138 µmol) y metanamina en THF (990 µl, 2,0 M, 2,0 mmol) durante 18 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g cartucho Snap, gradiente diclorometano /metanol, 0% -> 20% metanol) para dar el compuesto del título (55 mg).

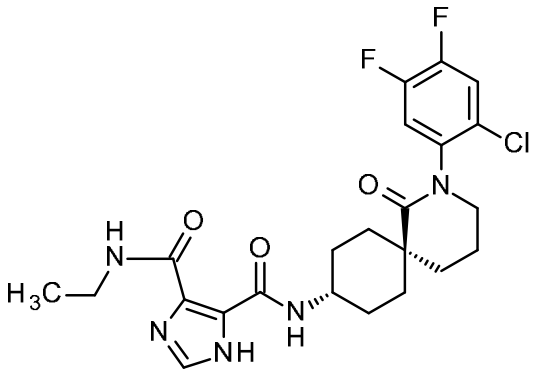
LC-MS (Método 1): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 480,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,052 (0,74), 1,232 (1,59), 1,416 (2,72), 1,653 (6,30), 1,678 (5,73), 1,791 (5,73), 1,904 (16,00), 2,318 (1,13), 2,322 (2,38), 2,327 (3,35), 2,332 (2,44), 2,337 (1,02), 2,518 (12,88), 2,523 (8,62), 2,660 (1,19), 2,665 (2,55), 2,669 (3,46), 2,673 (2,50), 2,679 (1,08), 2,808 (13,16), 3,361 (4,31), 3,546 (3,63), 3,575 (2,78), 3,729 (1,93), 5,760 (4,48), 7,660 (4,03), 7,681 (5,11), 7,687 (4,88), 7,708 (3,97), 7,806 (14,35), 7,820 (2,44), 7,827 (7,94), 7,847 (8,17),

7,853 (8,51), 7,873 (7,94), 8,454 (1,02), 8,628 (2,21), 11,055 (1,08), 11,265 (2,44), 11,281 (2,33), 13,197 (3,63).

Ejemplo 318

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-etil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



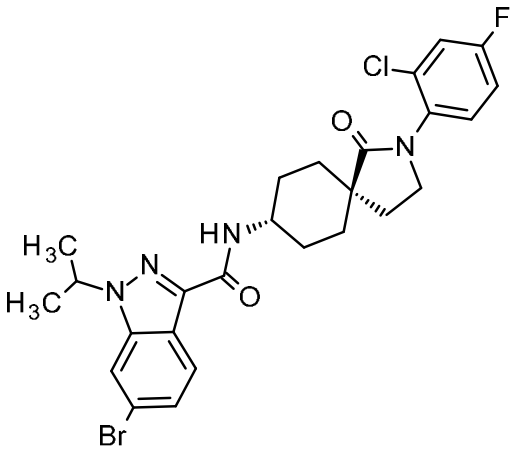
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (125 mg, 138 µmol) y etanamina en THF (990 µl, 2,0 M, 2,0 mmol) durante 19 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g cartucho Snap, gradiente diclorometano /etanol, 0% -> 20% etanol) para dar después de la recristalización a partir de metanol el compuesto del título (8 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,16 min; MS (ESIpos): m/z = 494,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,109 (7,81), 1,126 (14,63), 1,144 (8,00), 1,232 (1,23), 1,417 (1,85), 1,651 (5,59), 1,677 (5,21), 1,794 (5,07), 1,906 (13,40), 2,323 (2,22), 2,327 (3,03), 2,331 (2,22), 2,523 (7,01), 2,665 (2,27), 2,669 (3,08), 2,673 (2,27), 3,272 (2,65), 3,290 (8,38), 3,305 (10,89), 3,360 (3,64), 3,546 (3,17), 3,574 (2,41), 3,739 (1,37), 5,759 (0,62), 7,657 (3,98), 7,678 (4,83), 7,685 (4,59), 7,705 (3,98), 7,805 (16,00), 7,825 (6,20), 7,845 (6,63), 7,852 (6,72), 7,871 (6,20), 8,432 (0,85), 8,643 (1,47), 11,141 (1,04), 11,251 (1,51), 13,198 (4,21).

Ejemplo 319

6-bromo-N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxamida

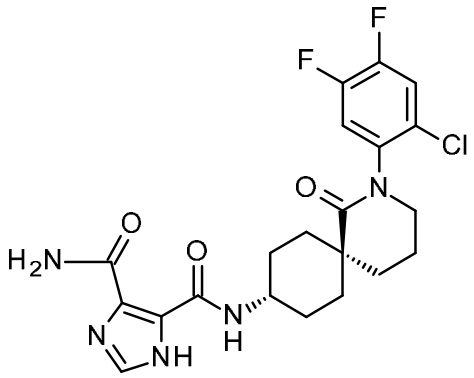


Se preparó de manera análoga al ejemplo 247 usando (trans)-8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona y ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico como materiales de partida.

LC-MS (Método ver Ejemplo 247): R_t = 1,41 min; MS (ESIpos): m/z = 561 $[M+H]^+$

Ejemplo 320

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



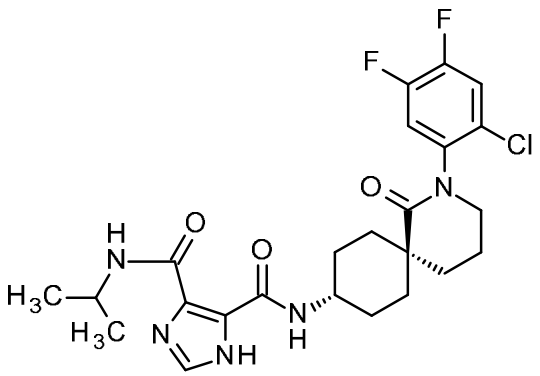
Se agitó 5-{[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (85,0 mg, 157 µmol) en una solución de amoníaco en THF (3,9 ml, 0,40 M, 1,6 mmol) y tetrahidrofurano (5,0 ml) durante 3 d a 80°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). El producto cristalizó a partir de agua/acetonitrilo y se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (37 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 466,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,232 (0,87), 1,379 (1,75), 1,411 (2,55), 1,436 (1,90), 1,462 (0,80), 1,640 (6,45), 1,660 (8,09), 1,753 (1,90), 1,779 (5,47), 1,838 (2,95), 1,862 (6,16), 1,899 (16,00), 1,925 (9,51), 1,957 (2,66), 1,966 (2,70), 1,986 (1,64), 2,074 (5,61), 2,318 (0,69), 2,323 (1,57), 2,327 (2,19), 2,331 (1,60), 2,337 (0,69), 2,518 (8,09), 2,523 (5,25), 2,660 (0,80), 2,665 (1,64), 2,669 (2,22), 2,674 (1,57), 2,678 (0,73), 3,344 (3,97), 3,359 (3,61), 3,547 (2,99), 3,567 (2,30), 3,747 (2,04), 3,759 (1,97), 7,650 (2,81), 7,660 (3,57), 7,671 (3,50), 7,681 (5,03), 7,688 (4,12), 7,699 (5,47), 7,709 (6,23), 7,774 (4,23), 7,783 (13,89), 7,787 (11,92), 7,813 (9,55), 7,816 (9,51), 7,823 (5,76), 7,844 (6,09), 7,850 (6,05), 7,870 (5,61), 7,963 (3,90), 8,389 (3,57), 8,411 (3,46), 10,440 (2,88), 10,448 (2,62), 11,284 (4,23), 11,302 (4,08), 13,197 (5,83).

Ejemplo 321

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-(propan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



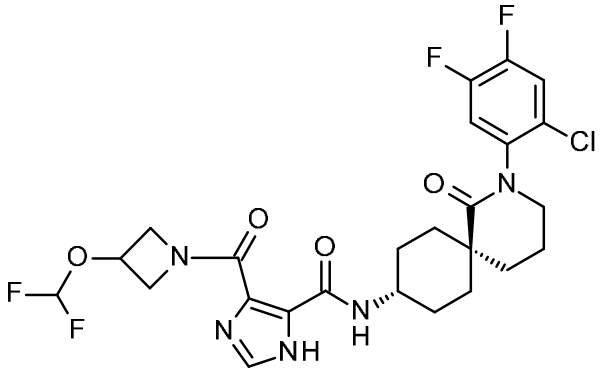
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (85,0 mg, 157 µmol), propan-2-amina (67 µl, 780 µmol, Cas No 75-31-0) y trietilamina (65 µl) en tetrahidrofurano (1,5 ml) durante 3 d a 50°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). El producto cristalizó a partir de agua/acetonitrilo y se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (32 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 508,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,172 (16,00), 1,188 (15,87), 1,650 (2,31), 1,791 (1,43), 1,911 (4,02), 2,074 (1,32), 2,323 (0,69), 2,327 (0,96), 2,332 (0,66), 2,518 (3,00), 2,523 (1,98), 2,665 (0,69), 2,669 (0,96), 2,674 (0,66), 3,348 (1,04), 3,360 (1,09), 3,543 (0,90), 7,656 (0,93), 7,681 (1,27), 7,704 (0,95), 7,804 (5,72), 7,825 (2,10), 7,845 (2,25), 7,851 (2,28), 7,871 (2,17), 13,199 (1,62).

Ejemplo 322

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-4-{[3-(difluorometoxi)azetidin-1-il]carbonil}-1H-imidazol-5-carboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (85,0 mg, 157 µmol), 3-(difluorometoxi)azetidina (38,5 mg, 313 µmol) y trietilamina (65 µl) en tetrahidrofurano (1,5 ml) ddurante 3 d a 50°C. Para la elaboración, se

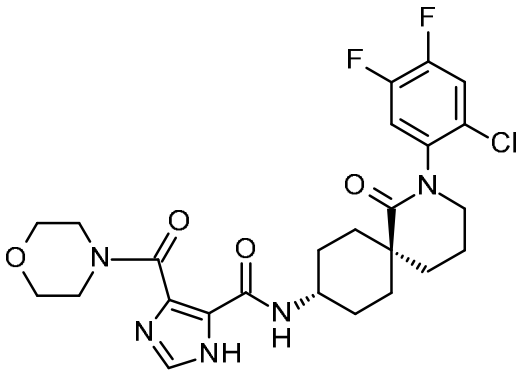
concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 8). El producto cristalizó a partir de agua/acetonitrilo y se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (35 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 572,6 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,366 (1,17), 1,394 (1,79), 1,419 (1,29), 1,642 (1,06), 1,677 (1,17), 1,789 (1,56), 1,824 (2,35), 1,851 (3,79), 1,897 (5,83), 1,914 (5,08), 1,924 (4,96), 1,957 (1,33), 2,323 (0,88), 2,327 (1,25), 2,332 (0,88), 2,518 (3,58), 2,523 (2,50), 2,665 (0,90), 2,669 (1,27), 2,673 (0,88), 3,358 (1,54), 3,548 (1,23), 3,558 (1,17), 3,705 (1,02), 3,724 (1,02), 4,004 (1,33), 4,013 (1,42), 4,034 (1,60), 4,043 (1,52), 4,406 (1,33), 4,423 (1,54), 4,435 (1,25), 4,451 (1,25), 4,519 (1,27), 4,528 (1,44), 4,552 (1,56), 4,558 (1,60), 4,908 (1,21), 4,912 (1,21), 4,924 (1,73), 4,928 (1,71), 4,937 (1,08), 4,941 (1,02), 4,957 (1,50), 5,002 (1,46), 5,010 (1,54), 5,019 (2,02), 5,028 (1,29), 5,035 (0,98), 6,615 (2,98), 6,801 (6,10), 6,988 (2,63), 7,660 (2,02), 7,681 (2,29), 7,688 (2,15), 7,708 (2,04), 7,820 (16,00), 7,825 (3,40), 7,846 (3,04), 7,852 (3,06), 7,872 (2,90), 11,067 (3,23), 11,086 (3,02), 13,294 (3,31).

Ejemplo 323

N-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-1H-imidazol-5-carboxamida



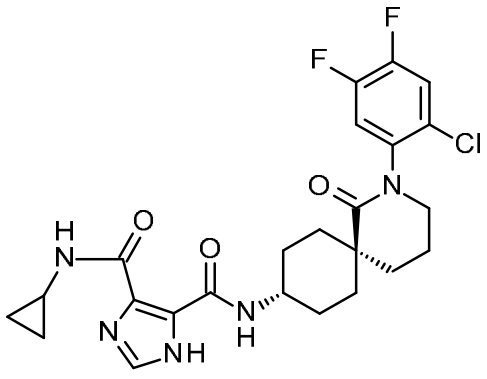
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (88,0 mg, 162 µmol), morfolina (70,6 mg, 810 µmol) y trietilamina (68 µl) en tetrahidrofurano (1,6 ml) durante 3 d a 50°C. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (Método 9). El producto cristalizó a partir de agua/acetonitrilo y se recolectó por filtración y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto del título (25 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 536,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,233 (1,40), 1,384 (2,09), 1,630 (2,99), 1,660 (2,84), 1,772 (3,39), 1,858 (5,13), 1,892 (10,42), 1,905 (10,07), 2,318 (0,95), 2,322 (2,09), 2,327 (2,99), 2,332 (2,19), 2,337 (0,95), 2,518 (10,52), 2,523 (6,98), 2,660 (0,95), 2,665 (2,14), 2,669 (2,94), 2,673 (2,09), 2,679 (0,90), 3,207 (0,60), 3,356 (3,24), 3,542 (3,14), 3,554 (2,99), 3,571 (2,69), 3,666 (16,00), 4,034 (3,74), 7,657 (3,74), 7,677 (4,34), 7,684 (4,09), 7,705 (3,69), 7,803 (5,83), 7,825 (5,43), 7,845 (5,73), 7,851 (5,88), 7,871 (5,38), 9,975 (1,84), 13,235 (2,29).

Ejemplo 324

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-ciclopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4,5-difluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (125 mg, 138 µmol) y ciclopropanamina (15,8 mg, 276 µmol, Cas No 765-30-0) y

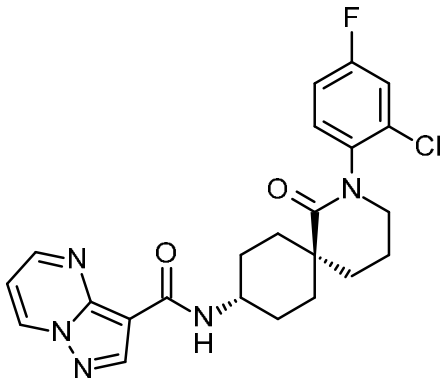
tetrahidrofurano (2,2 ml) durante 17 h a temperatura ambiente. Se agregó ciclopropanamina (15,8 mg, 276 µmol) y se agitó la mezcla durante 3 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25 g cartucho Snap, gradiente diclorometano /etanol, 0% -> 19% etanol) para dar el compuesto del título (32 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,20 min; MS (ESIpos): m/z = 506,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,497 (3,63), 0,687 (7,03), 0,742 (4,22), 1,232 (2,08), 1,437 (2,04), 1,643 (6,75), 1,790 (5,48), 1,910 (16,00), 2,323 (2,04), 2,327 (2,81), 2,331 (2,04), 2,523 (6,93), 2,540 (1,41), 2,665 (2,08), 2,669 (2,81), 2,674 (2,04), 2,852 (2,18), 3,347 (4,17), 3,360 (4,03), 3,547 (3,76), 3,749 (1,86), 5,759 (0,73), 7,657 (3,76), 7,678 (5,08), 7,684 (4,90), 7,704 (3,81), 7,805 (4,99), 7,825 (8,25), 7,845 (7,75), 7,852 (7,75), 7,871 (7,07), 8,453 (1,50), 8,569 (1,77), 11,185 (1,59), 11,261 (1,95), 13,229 (3,72).

Ejemplo 325

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (170 mg, 327 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (210 µl, 1,2 mmol) a una mezcla de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (50,0 mg, 297 µmol, Cas No 25940-35-6) y 9-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (127 mg, 327 µmol) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura

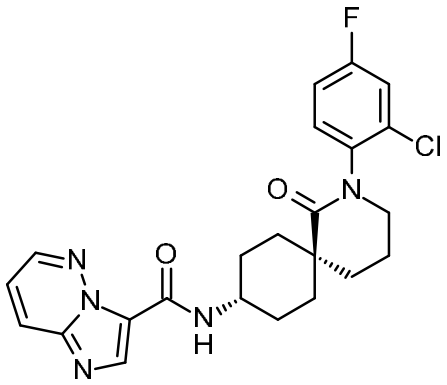
ambiente durante 5 d. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25g cartucho Isolera gradiente de diclorometano/metanol 0% -> 10% metanol) El producto en bruto recristalizó a partir de metanol para dar el compuesto del título (86,2 mg) con pequeñas impurezas.

LC-MS (Método 2): R_t = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 456,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ [ppm]: 0,000 (11,20), 1,124 (0,51), 1,141 (1,16), 1,158 (0,60), 1,349 (5,16), 1,366 (5,19), 1,386 (5,19), 1,389 (2,11), 1,402 (5,17), 1,408 (3,28), 1,426 (1,66), 1,455 (1,34), 1,464 (1,66), 1,471 (1,51), 1,480 (1,65), 1,493 (1,66), 1,498 (1,82), 1,508 (1,52), 1,526 (0,86), 1,532 (0,93), 1,549 (3,15), 1,663 (1,30), 1,670 (1,35), 1,698 (1,48), 1,705 (1,59), 1,734 (2,70), 1,741 (2,68), 1,750 (7,18), 1,758 (2,72), 1,767 (2,87), 1,786 (1,39), 1,793 (1,30), 1,821 (1,59), 1,828 (1,53), 1,883 (0,87), 1,899 (1,60), 1,907 (1,50), 1,914 (1,72), 1,922 (2,37), 1,928 (2,35), 1,949 (3,92), 1,959 (1,90), 1,963 (1,65), 1,976 (1,84), 1,988 (2,98), 1,997 (4,08), 2,011 (2,52), 2,021 (4,08), 2,032 (2,51), 2,048 (1,67), 2,084 (1,24), 2,094 (1,16), 2,118 (2,17), 2,128 (1,86), 2,140 (1,32), 2,151 (1,98), 2,161 (0,93), 2,174 (2,19), 2,184 (1,89), 2,208 (1,02), 2,218 (0,79), 3,070 (2,08), 3,073 (1,12), 3,079 (3,04), 3,081 (2,79), 3,087 (5,75), 3,090 (2,65), 3,092 (2,93), 3,096 (5,93), 3,100 (2,30), 3,104 (2,89), 3,112 (2,35), 3,402 (1,03), 3,407 (0,85), 3,419 (2,25), 3,436 (2,62), 3,449 (2,78), 3,462 (2,60), 3,478 (1,74), 3,491 (0,75), 3,621 (0,55), 3,631 (0,55), 4,006 (1,05), 4,016 (1,34), 4,026 (1,07), 4,036 (1,34), 4,046 (1,00), 6,910 (4,42), 6,921 (4,70), 6,928 (5,28), 6,933 (2,71), 6,938 (4,84), 6,945 (2,58), 6,948 (3,04), 6,952 (2,69), 6,955 (3,43), 6,968 (2,67), 6,974 (2,97), 7,122 (5,12), 7,127 (4,86), 7,134 (5,56), 7,136 (5,95), 7,144 (4,29), 7,147 (5,14), 7,154 (4,82), 7,158 (4,22), 7,705 (2,15), 7,724 (2,11), 8,556 (5,07), 8,560 (5,81), 8,567 (5,50), 8,571 (5,39), 8,618 (16,00), 8,699 (5,93), 8,703 (5,82), 8,717 (5,77), 8,721 (5,05).

Ejemplo 326

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida



Se agregaron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (167 mg, 320 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (200 µl, 1,2 mmol) a una mezcla de ácido imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (50,0 mg, 291 µmol, Cas No 1308384-58-8) y 9-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[5.5]undecan-1-ona (isómero 1) (124 mg, 320 µmol) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 d. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (25g cartucho Isolera gradiente de diclorometano/ metanol 0% -> 10% metanol) El producto en bruto recristalizó a partir de metanol para dar el compuesto del título (99,8 mg) con impurezas.

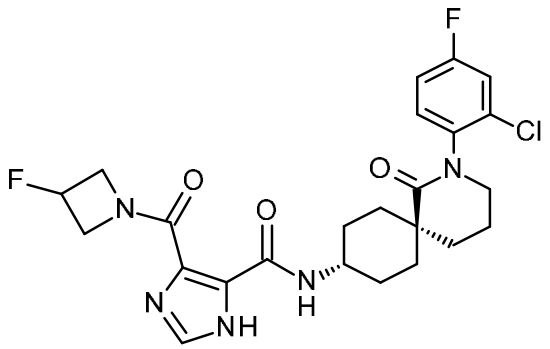
LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 456,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ [ppm]: 0,000 (9,65), 1,123 (0,73), 1,141 (1,57), 1,158 (0,76), 1,343 (11,70), 1,359 (11,85), 1,375 (12,66), 1,391 (12,20), 1,396 (8,33), 1,414 (3,41), 1,481 (1,00), 1,491 (1,30), 1,496 (1,18), 1,509 (1,25), 1,519 (1,33), 1,524 (1,42), 1,535 (1,18), 1,552 (0,64), 1,558 (0,63), 1,567 (0,58), 1,585 (4,96), 1,674 (0,98), 1,680 (1,00), 1,708 (1,27), 1,715 (1,28), 1,734 (6,05), 1,743 (6,33), 1,751 (16,00), 1,760 (6,32), 1,768 (6,35), 1,784 (0,85), 1,795 (1,18), 1,802 (0,99), 1,830 (1,22), 1,837 (1,17), 1,880 (0,50), 1,892 (0,76), 1,907 (1,18), 1,918 (1,37), 1,931 (1,95), 1,954 (3,26), 1,966 (1,40), 1,989 (1,90), 2,001 (2,46), 2,022 (2,26), 2,035 (2,31), 2,041 (1,95), 2,046 (2,02), 2,064 (0,99), 2,074 (0,91), 2,090 (1,11), 2,100 (0,86), 2,124 (1,59), 2,134 (1,39), 2,146 (1,02), 2,156 (1,34), 2,168 (0,73), 2,179 (1,64), 2,189 (1,39), 2,213 (0,76), 2,223 (0,59), 3,061 (4,95), 3,064 (2,25), 3,070 (6,78), 3,078 (13,59), 3,081 (6,77), 3,084 (6,23), 3,087 (12,94), 3,090 (6,13), 3,095 (6,67), 3,097 (4,50), 3,104 (4,57), 3,109 (2,14), 3,116 (0,82),

3,127 (0,57), 3,402 (0,93), 3,415 (0,64), 3,419 (1,06), 3,427 (1,45), 3,444 (2,13), 3,453 (1,82), 3,466 (2,06), 3,482 (1,31), 3,495 (0,55), 3,588 (0,42), 3,594 (0,93), 3,605 (0,98), 3,611 (1,24), 3,621 (1,25), 3,628 (0,96), 3,638 (0,89), 4,046 (0,79), 4,056 (1,01), 4,066 (0,80), 4,075 (1,02), 4,085 (0,77), 6,931 (1,72), 6,938 (1,61), 6,950 (1,88), 6,953 (2,05), 6,957 (2,03), 6,960 (2,29), 6,972 (1,70), 6,980 (1,88), 7,127 (3,86), 7,130 (3,92), 7,137 (3,46), 7,141 (3,78), 7,150 (4,68), 7,156 (4,74), 7,158 (4,09), 7,163 (3,16), 7,167 (3,71), 7,179 (3,56), 8,052 (3,58), 8,056 (3,62), 8,075 (3,28), 8,080 (3,28), 8,348 (1,57), 8,367 (1,56), 8,436 (3,20), 8,441 (3,23), 8,448 (3,78), 8,453 (12,91).

Ejemplo 327

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



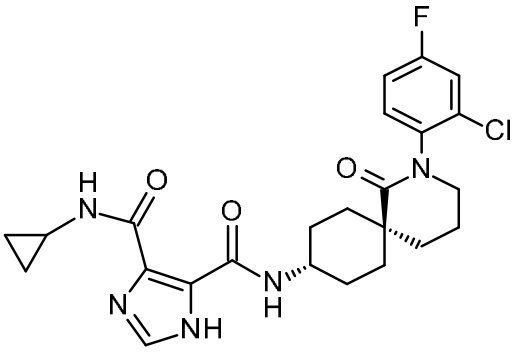
Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (65,0 mg, 124 µmol), clorhidrato de 3-fluoroazetidina (1:1) (27,6 mg, 248 µmol, Cas No 617718-46-4) y trietilamina (52 µl) en tetrahidrofurano (2,0 ml) durante 1 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (10g cartucho NH2, gradiente de diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (47,4 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 506,2 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ [ppm]: 0,000 (4,30), 1,141 (0,89), 1,159 (0,46), 1,427 (0,80), 1,450 (1,43), 1,460 (2,16), 1,471 (1,49), 1,490 (2,34), 1,499 (1,64), 1,523 (1,08), 1,541 (16,00), 1,651 (1,38), 1,685 (1,55), 1,778 (1,32), 1,813 (1,65), 1,858 (1,46), 1,873 (1,81), 1,880 (2,31), 1,886 (2,39), 1,893 (2,37), 1,914 (2,86), 1,936 (2,76), 1,952 (3,33), 1,961 (3,92), 1,971 (4,42), 1,995 (2,89), 2,044 (1,19), 2,053 (1,14), 2,077 (2,04), 2,087 (1,79), 2,111 (1,70), 2,141 (1,91), 2,151 (1,73), 2,174 (0,86), 2,184 (0,71), 3,399 (0,78), 3,403 (0,87), 3,410 (1,86), 3,428 (3,14), 3,435 (2,25), 3,441 (2,49), 3,447 (3,19), 3,462 (2,01), 3,477 (0,76), 3,908 (1,12), 3,919 (1,41), 3,929 (1,08), 3,937 (1,39), 3,947 (1,08), 4,198 (0,66), 4,206 (0,89), 4,211 (0,73), 4,229 (0,97), 4,236 (1,23), 4,242 (1,03), 4,260 (0,74), 4,267 (0,89), 4,272 (0,72), 4,290 (0,99), 4,295 (1,22), 4,303 (0,94), 4,369 (0,88), 4,374 (0,86), 4,384 (0,97), 4,389 (0,97), 4,399 (0,66), 4,405 (0,69), 4,420 (1,55), 4,425 (1,01), 4,435 (0,98), 4,439 (0,97), 4,450 (0,66), 4,455 (0,69), 4,466 (0,66), 4,470 (0,66), 4,702 (0,73), 4,707 (0,85), 4,710 (0,91), 4,715 (0,78), 4,733 (0,99), 4,738 (1,15), 4,741 (1,21), 4,746 (1,06), 4,762 (0,81), 4,767 (0,88), 4,770 (0,91), 4,775 (0,76), 4,793 (0,98), 4,798 (1,14), 4,802 (1,14), 4,807 (0,96), 4,923 (0,88), 4,927 (0,88), 4,937 (1,10), 4,942 (1,03), 4,954 (0,69), 4,959 (0,73), 4,969 (0,88), 4,975 (1,43), 4,980 (1,00), 4,990 (1,04), 4,996 (0,98), 5,008 (0,73), 5,012 (0,76), 5,022 (0,75), 5,027 (0,74), 5,225 (0,95), 5,232 (1,17), 5,240 (1,59), 5,249 (1,04), 5,255 (0,79), 5,368 (0,87), 5,374 (1,12), 5,383 (1,56), 5,391 (1,08), 5,398 (0,88), 6,923 (1,69), 6,930 (2,14), 6,943 (2,44), 6,945 (2,69), 6,952 (2,92), 6,964 (2,16), 6,971 (2,33), 7,114 (3,76), 7,125 (5,60), 7,132 (4,91), 7,135 (3,86), 7,146 (4,53), 7,149 (4,01), 7,153 (4,48), 7,516 (12,61), 10,968 (2,95), 10,987 (2,89), 11,478 (1,91).

Ejemplo 328

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-ciclopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (65,0 mg, 124 µmol), ciclopropanamina (43 µl, 620 µmol, Cas No 765-30-0) en tetrahidrofurano (2 ml) durante 1 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (24g cartucho NH2, gradiente de diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (28,7 mg).

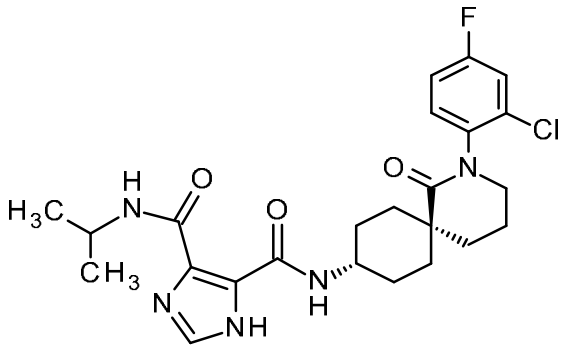
LC-MS (Método 1): R_t = 1,14 min; MS (ESIpos): m/z = 488,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ [ppm]: 0,000 (1,80), 0,602 (0,62), 0,612 (0,92), 0,616 (1,82), 0,620 (2,24), 0,624 (2,02), 0,629 (2,71), 0,632 (2,98), 0,637 (1,68), 0,642 (2,26), 0,647 (1,64), 0,650 (1,46), 0,659 (0,71), 0,759 (0,67), 0,769 (0,89), 0,772 (1,40), 0,775 (1,21), 0,777 (1,91), 0,787 (0,95), 0,790 (1,88), 0,793 (1,21), 0,796 (1,28), 0,809 (1,16), 0,820 (1,05), 0,822 (1,85), 0,827 (2,31), 0,837 (1,17), 0,841 (2,43), 0,845 (1,61), 0,858 (0,61), 1,124 (0,74), 1,141 (1,59), 1,159 (0,75), 1,509 (0,78), 1,529 (16,00), 1,541 (0,87), 1,697 (0,78), 1,819 (0,78), 1,828 (0,85), 1,866 (1,14), 1,878 (0,92), 1,892 (1,80), 1,904 (2,12), 1,928 (2,35), 1,937 (2,34), 1,942 (2,27), 1,954 (2,12), 1,961 (2,24), 1,971 (2,03), 1,982 (1,79), 1,994 (1,63), 2,016 (0,80), 2,047 (0,74), 2,081 (0,85), 2,091 (1,07), 2,114 (0,88), 2,124 (1,03), 2,148 (0,93), 2,156 (1,14), 2,820 (0,52), 2,830 (0,73), 2,838 (1,15), 2,848 (1,18), 2,856 (0,96), 2,866 (0,94), 2,873 (0,96), 2,883 (0,92), 3,403 (1,09), 3,415 (1,07), 3,420 (1,30), 3,428 (1,38), 3,433 (1,31), 3,441 (1,64), 3,453 (1,98), 3,468 (1,22), 3,925 (0,73), 6,924 (1,35), 6,931 (1,52), 6,944 (1,67), 6,947 (1,79), 6,951 (1,84), 6,954 (2,02), 6,966 (1,62), 6,973 (1,73), 7,117 (3,12), 7,126 (3,22), 7,131

(3,91), 7,133 (3,68), 7,139 (2,94), 7,147 (3,19), 7,153 (5,01), 7,415 (0,85), 7,436 (0,83), 7,491 (4,91), 7,513 (4,12), 7,599 (1,08), 7,609 (1,06), 10,936 (1,00), 10,955 (0,99).

Ejemplo 329

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]-N^4-(propan-2-il)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[5.5]undec-9-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (65,0 mg, 124 µmol), propan-2-amina (53 µl, 620 µmol, Cas No 75-31-0) en tetrahidrofurano (2,0 ml) durante 5 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (24g cartucho NH2, gradiente de diclorometano/metanol, 0% -> 10% metanol). El producto obtenido recristalizó a partir de éter dietílico para dar el compuesto del título (36,6 mg).

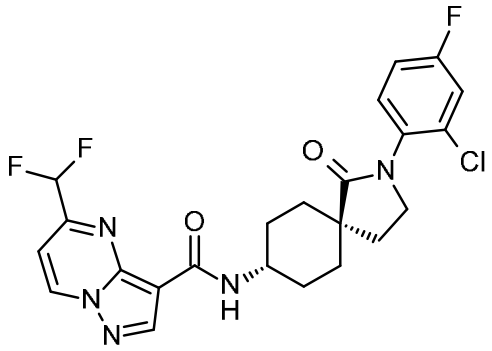
LC-MS (Método 1): R_t = 1,21 min; MS (ESIpos): m/z = 490,3 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ [ppm]: 0,000 (0,68), 1,124 (7,60), 1,141 (16,00), 1,159 (7,38), 1,212 (9,32), 1,229 (9,67), 1,237 (7,44), 1,253 (7,27), 1,551 (4,91), 1,897 (0,92), 1,904 (0,94), 1,928 (1,22), 1,942 (1,29), 1,961 (1,24), 1,975 (1,17), 1,984 (1,24), 1,994 (1,11), 3,385 (2,61), 3,403 (7,48), 3,420 (7,35), 3,438 (3,12), 3,453 (1,03), 6,924 (0,83), 6,931 (0,94), 6,944 (1,00), 6,946 (1,11), 6,951 (1,09), 6,954 (1,19), 6,966 (0,98), 6,973 (1,07), 7,118 (1,50), 7,127 (1,57), 7,133

(2,57), 7,140 (1,34), 7,147 (1,56), 7,154 (2,76), 7,434 (1,02), 7,498 (4,49), 7,501 (3,42).

Ejemplo 330

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



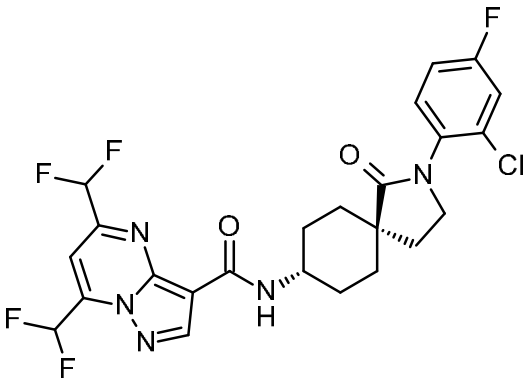
A una mezcla de N-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (isómero 1) (200 mg, 453 µmol) y bis(difluorometanosulfinato) de zinc (268 mg, 905 µmol) en DMSO (2,6 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (37 µl, 480 µmol). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se agregó hidroperóxido de terc-butilo (190 µl, 70 % de pureza, 0,0 µmol). Se agitó la reacción en un frasco de microondas cerrado durante 16 horas a 50 °C. Para la elaboración se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se vertió la mezcla en una solución de EDTA/solución de bicarbonato sódico saturado (40 mL, 18 g EDTA en 150 mL de solución de bicarbonato sódico sat.). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera. Se filtró la fase orgánica sobre un filtro hidrófobo y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa [Instrumento: Sistema de autopurificación Waters; Columna: Waters XBrigde C18 5µ 100x30mm; Eluyente A: agua + amoníaco acuoso al 0,2% vol. (32%), Eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,00–0.50 min 19% B (25->70mL/min), 0,51–5,50 min 39-65% B (70mL/min), DAD scan: 210-400 nm] para dar el compuesto del título (19 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,967 (1,62), 1,107 (16,00), 1,144 (0,97), 1,176 (0,48), 1,209 (0,65), 1,232 (0,48), 1,457 (0,40), 1,480 (0,81), 1,489 (0,81), 1,510 (1,37), 1,531 (1,05), 1,560 (0,57), 1,613 (0,48), 1,675 (3,88), 1,683 (4,53), 1,698 (2,91), 1,705 (2,91), 1,957 (1,37), 1,965 (1,45), 1,988 (1,37), 1,997 (1,29), 2,150 (2,51), 2,167 (4,53), 2,185 (2,59), 2,337 (0,73), 2,518 (9,21), 2,523 (6,55), 2,633 (0,57), 2,674 (1,78), 2,679 (0,81), 3,298 (0,81), 3,351 (1,45), 3,611 (2,75), 3,629 (4,77), 3,646 (2,59), 3,838 (0,57), 3,848 (0,73), 3,857 (0,57), 3,867 (0,73), 3,877 (0,57), 4,192 (0,97), 7,289 (1,29), 7,296 (1,45), 7,311 (1,94), 7,318 (2,10), 7,331 (1,54), 7,338 (1,70), 7,466 (2,59), 7,480 (2,67), 7,488 (2,26), 7,502 (2,02), 7,544 (1,37), 7,579 (4,69), 7,586 (3,47), 7,592 (2,83), 7,601 (2,91), 7,608 (2,75), 7,675 (3,15), 7,805 (1,29), 7,820 (2,10), 7,840 (2,02), 8,704 (10,26), 8,711 (0,57), 8,971 (4,36), 8,982 (3,88).

Ejemplo 331

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-bis(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



Se aisló el producto del título (10 mg) como un producto secundario en la síntesis de N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida.

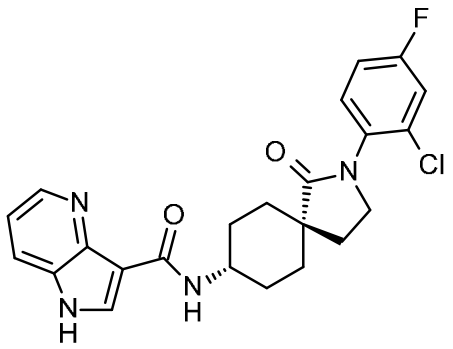
LC-MS (Método 2): R_t = 1,25 min; MS (ESIpos): m/z = 542 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (600 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,000 (2,08), 1,167 (1,13), 1,179 (2,26), 1,191 (1,02), 1,471 (0,98), 1,490 (1,79), 1,499 (2,08), 1,508 (2,30), 1,518 (2,08), 1,527 (1,31), 1,539 (1,02), 1,626 (0,47), 1,669 (0,62), 1,700 (8,31), 1,706 (9,08),

1,717 (6,05), 1,721 (4,56), 1,739 (0,44), 1,867 (0,44), 1,990 (4,41), 2,000 (2,92), 2,006 (3,03), 2,013 (2,04), 2,021 (2,88), 2,027 (2,62), 2,117 (0,47), 2,129 (0,84), 2,140 (0,55), 2,154 (5,03), 2,166 (9,11), 2,177 (5,14), 2,387 (0,55), 2,390 (0,73), 2,393 (0,51), 2,521 (1,79), 2,524 (1,68), 2,527 (1,31), 2,615 (0,51), 2,618 (0,69), 2,621 (0,51), 3,316 (0,44), 3,323 (1,79), 3,374 (0,44), 3,621 (0,77), 3,632 (5,98), 3,643 (9,55), 3,654 (5,07), 3,840 (0,62), 3,846 (0,69), 3,852 (1,17), 3,859 (1,42), 3,865 (1,20), 3,871 (1,42), 3,877 (1,09), 3,884 (0,62), 3,890 (0,55), 4,024 (0,98), 4,036 (0,87), 5,746 (1,57), 7,140 (3,10), 7,229 (6,78), 7,290 (1,97), 7,295 (2,04), 7,304 (3,57), 7,309 (3,43), 7,319 (4,30), 7,323 (2,44), 7,470 (4,19), 7,480 (4,26), 7,485 (3,54), 7,495 (3,17), 7,560 (0,66), 7,565 (4,30), 7,571 (3,97), 7,574 (0,91), 7,580 (4,12), 7,585 (3,94), 7,617 (2,19), 7,703 (4,85), 7,764 (10,46), 7,790 (1,90), 7,826 (3,94), 7,839 (3,79), 7,954 (1,02), 8,309 (2,59), 8,832 (16,00).

Ejemplo 332

N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida



A una solución de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 2) (80,0 mg, 270 µmol) en DMF (2,7 ml) se le agregó PYBOP hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)[tri(pirrolidin-1-il)]fosfonio (154 mg, 297 µmol), N,N-diisopropiletilamina (190 µl, 1,1 mmol) y ácido 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxílico (43,7 mg, 270 µmol) y se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó salmuera (45 ml) y se filtró el precipitado resultante. Se disolvió el residuo en DMSO y se purificó el

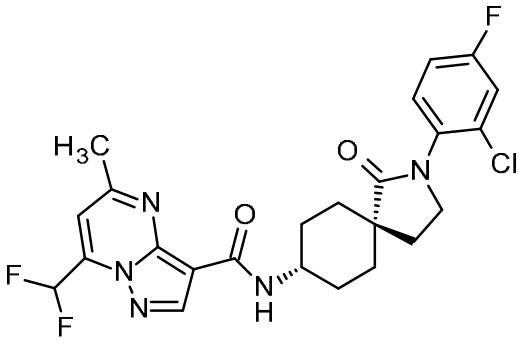
producto en bruto por HPLC (Método 8) para dar después de la trituración con agua el producto del título (19 mg)

LC-MS (Método 6): Rt = 0,88 min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,233 (1,03), 1,525 (3,09), 1,534 (3,20), 1,546 (4,23), 1,559 (3,36), 1,568 (3,63), 1,578 (2,98), 1,765 (2,12), 1,777 (2,33), 1,787 (4,34), 1,797 (4,50), 1,810 (3,63), 1,820 (4,01), 1,889 (2,66), 1,899 (3,36), 1,907 (4,61), 1,926 (3,42), 1,940 (2,71), 1,960 (5,37), 1,970 (3,25), 1,983 (3,58), 1,993 (5,26), 2,003 (3,31), 2,016 (2,93), 2,025 (2,22), 2,078 (6,40), 2,095 (12,58), 2,112 (6,62), 2,318 (1,03), 2,323 (2,33), 2,327 (3,25), 2,332 (2,28), 2,337 (0,98), 2,518 (13,02), 2,523 (9,27), 2,540 (0,49), 2,660 (1,03), 2,665 (2,39), 2,669 (3,31), 2,674 (2,28), 2,679 (0,98), 3,611 (8,19), 3,628 (15,02), 3,644 (7,70), 4,076 (2,28), 4,085 (2,33), 4,093 (2,22), 7,221 (9,22), 7,233 (8,57), 7,242 (8,89), 7,254 (9,49), 7,287 (4,07), 7,294 (4,61), 7,308 (5,75), 7,316 (6,94), 7,329 (4,94), 7,336 (5,10), 7,478 (8,46), 7,492 (8,89), 7,500 (7,43), 7,514 (7,00), 7,575 (8,41), 7,582 (8,57), 7,596 (8,46), 7,603 (8,03), 7,898 (10,68), 7,902 (11,01), 7,919 (10,14), 7,922 (9,93), 8,148 (16,00), 8,156 (15,84), 8,445 (10,25), 8,448 (11,12), 8,456 (10,47), 8,460 (9,27), 9,034 (3,42), 9,053 (3,36), 11,927 (4,01).

Ejemplo 333

N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-(difluorometil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



A una solución de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 2) (70,0 mg, 236 µmol) en DMF (2,4 ml) se le agregó PYBOP hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)[tri(pirrolidin-1-il)]fosfonio (135 mg,

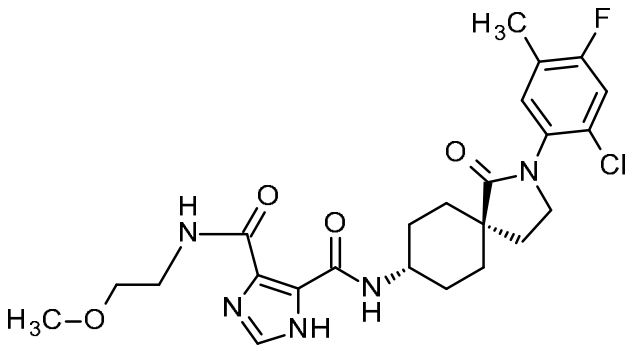
259 µmol), N,N-diisopropiletilamina (160 µl, 940 µmol) ácido 7-(difluorometil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (53,6 mg, 236 µmol) y se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se agregó solución de cloruro sódico (45 ml) y se filtró el precipitado resultante. Se disolvió el residuo en DMSO y se purificó el producto en bruto mediante HPLC (Método 8) para dar después de la trituración con agua el producto del título (27 mg)

LC-MS (Método 2): Rt = 1,22 min; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,548 (1,22), 1,559 (0,79), 1,571 (0,78), 1,582 (1,36), 1,803 (2,56), 1,814 (2,87), 1,924 (0,81), 1,942 (1,16), 1,959 (1,09), 1,976 (1,13), 1,995 (0,48), 2,074 (0,51), 2,124 (1,50), 2,141 (2,91), 2,158 (1,56), 2,323 (0,40), 2,327 (0,56), 2,331 (0,40), 2,518 (1,80), 2,523 (1,17), 2,540 (4,17), 2,665 (0,40), 2,669 (0,56), 2,755 (16,00), 3,616 (1,87), 3,633 (3,43), 3,650 (1,79), 4,200 (0,62), 4,210 (0,68), 4,220 (0,60), 7,290 (0,83), 7,298 (0,93), 7,312 (1,37), 7,319 (1,56), 7,332 (1,00), 7,340 (1,10), 7,479 (1,87), 7,493 (2,12), 7,500 (2,11), 7,515 (5,03), 7,579 (1,83), 7,586 (1,91), 7,600 (1,89), 7,607 (1,85), 7,628 (2,38), 7,759 (0,93), 8,198 (0,54), 8,444 (0,80), 8,465 (0,78), 8,596 (7,47).

Ejemplo 334

N^5-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



Se agitó una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluoro-5-metilfenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 1) (150 mg, 92 % de pureza, 263 µmol) y 2-metoxietanamina (98,7 mg, 1,31 mmol)

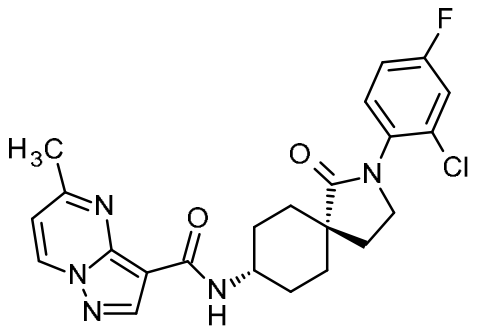
en THF (4,3 ml) durante 20 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó solución de cloruro sódico y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se filtraron las fases orgánicas combinadas sobre un filtro hidrófobo y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente diclorometano /etanol, 0% -> 17% etanol) para dar el compuesto del título (23 mg).

LC-MS (Método 2): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,656 (0,89), 1,987 (0,95), 2,129 (0,54), 2,222 (2,91), 2,225 (2,83), 3,273 (13,59), 3,331 (16,00), 3,588 (0,75), 3,602 (1,32), 3,616 (0,72), 7,367 (0,43), 7,382 (0,43), 7,487 (1,14), 7,506 (1,11), 7,822 (1,38), 13,238 (0,51).

Ejemplo 335

N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



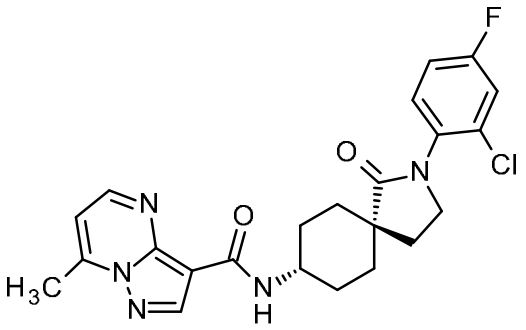
A una solución de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 2) (75,0 mg, 253 µmol) en DMF (2,6 ml) se le agregó PYBOP (145 mg, 278 µmol), N,N-diisopropiletilamina (180 µl, 1,0 mmol) y ácido 5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (44,8 mg, 253 µmol, CAS 62908-85-4) y se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó solución de cloruro sódico (45 ml) y se filtró el precipitado resultante. El residuo recristalizó a partir de DMSO para dar el producto del título (47 mg)

LC-MS (Método 1): Rt = 1,10 min; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,540 (1,03), 1,574 (1,18), 1,771 (1,15), 1,782 (2,12), 1,794 (2,16), 1,802 (2,13), 1,812 (1,22), 1,943 (1,11), 2,124 (1,35), 2,141 (2,64), 2,158 (1,41), 2,539 (1,85), 2,679 (16,00), 3,613 (1,68), 3,630 (3,07), 3,648 (1,60), 7,138 (3,31), 7,157 (3,33), 7,289 (0,72), 7,295 (0,90), 7,310 (1,21), 7,317 (1,29), 7,331 (0,94), 7,338 (1,08), 7,476 (1,72), 7,491 (1,79), 7,499 (1,50), 7,513 (1,40), 7,577 (1,66), 7,584 (1,66), 7,598 (1,65), 7,606 (1,61), 8,470 (7,39), 9,144 (3,65), 9,162 (3,51).

Ejemplo 336

N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



A una solución de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 2) (75,0 mg, 253 µmol) en DMF (2,6 ml) se le agregó PYBOP (145 mg, 278 µmol), N,N-diisopropiletilamina (180 µl, 1,0 mmol) ácido 7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (44,8 mg, 253 µmol) y se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó solución de cloruro sódico (45 ml) y se filtró el precipitado resultante. Se disolvió el residuo en DMSO y se purificó el producto en bruto mediante HPLC (Método 8) para dar el producto del título (62 mg)

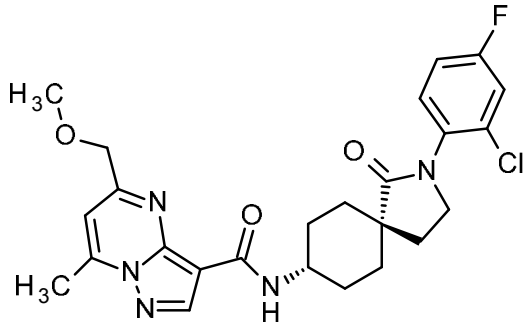
LC-MS (Método 4): Rt = 1,09 min; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,527 (1,10), 1,537 (1,18), 1,548 (1,67), 1,560 (1,22), 1,573 (1,26), 1,580 (1,05), 1,788 (1,53), 1,798 (1,62), 1,809 (1,45), 1,821 (1,22), 1,885 (0,98), 1,895 (1,20), 1,903 (1,74), 1,921 (2,07), 1,929 (2,86), 1,944 (1,76), 1,954 (1,98), 1,964 (1,16), 1,976 (1,05), 2,066 (2,21), 2,074 (1,09),

2,083 (4,36), 2,100 (2,27), 2,540 (1,21), 2,795 (15,89), 2,797 (16,00), 3,607 (2,79), 3,624 (5,14), 3,641 (2,64), 4,054 (0,80), 4,063 (0,84), 4,071 (0,80), 7,222 (2,73), 7,224 (2,60), 7,233 (2,63), 7,235 (2,80), 7,285 (1,22), 7,292 (1,40), 7,306 (1,98), 7,314 (2,16), 7,327 (1,50), 7,334 (1,62), 7,474 (2,73), 7,488 (2,87), 7,496 (2,40), 7,511 (2,22), 7,572 (2,58), 7,580 (2,73), 7,594 (2,65), 7,601 (2,65), 8,144 (1,38), 8,164 (1,34), 8,196 (0,67), 8,589 (11,71), 8,690 (5,58), 8,701 (5,32).

Ejemplo 337

N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



A una solución de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 2) (70,0 mg, 236 µmol) en DMF (2,4 ml) se le agregó PYBOP (135 mg, 259 µmol), N,N-diisopropiletilamina (160 µl, 940 µmol) ácido 5-(metoximetil)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (52,2 mg, 236 µmol) y se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, se agregó solución de cloruro sódico (45 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se filtraron las fases orgánicas combinadas sobre un filtro hidrófobo y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente diclorometano /acetato de etilo, 0% -> 100% acetato de etilo) para dar el compuesto del título (21 mg).

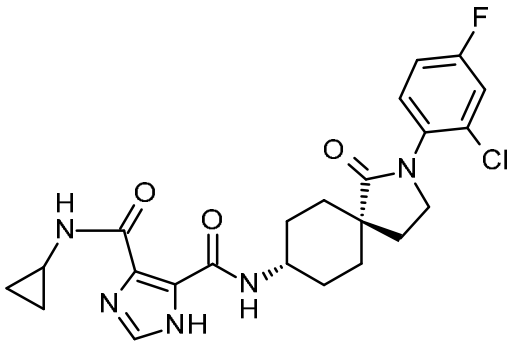
LC-MS (Método 1): Rt = 1,17 min; MS (ESIpos): m/z = 500 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,788 (1,31), 1,799 (2,14), 1,811 (2,43), 1,822 (1,19), 1,987 (1,16), 2,116 (1,15), 2,133 (2,28), 2,151 (1,22), 2,801 (8,45), 2,803 (8,83), 3,330 (16,00), 3,615 (1,44), 3,632 (2,67), 3,649 (1,38), 4,674 (9,07),

7,245 (2,64), 7,247 (2,76), 7,290 (0,66), 7,297 (0,74), 7,312 (1,07), 7,319 (1,18), 7,333 (0,82), 7,340 (0,87), 7,483 (1,41), 7,498 (1,52), 7,506 (1,26), 7,520 (1,17), 7,579 (1,42), 7,586 (1,46), 7,601 (1,51), 7,608 (1,41), 8,554 (6,18).

Ejemplo 338

N^5-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-ciclopropil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



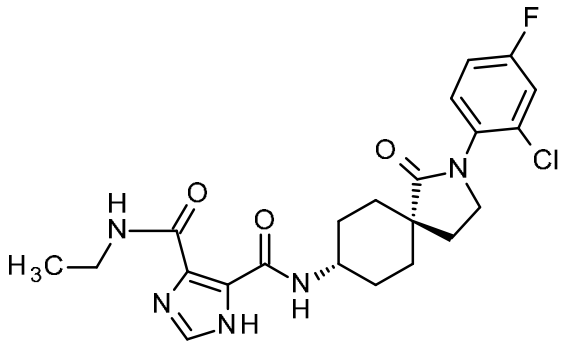
A una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 2) (100 mg, 196 µmol) y ciclopropanamina (22,3 mg, 391 µmol) en THF (1,9 ml) se le agregó trietilamina (82 µl, 590 µmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Para la elaboración, se concentró la reacción y se purificó el residuo mediante HPLC (Método 9) para dar el producto del título (50 mg)

LC-MS (Método 3): Rt = 1,15 min; MS (ESIpos): m/z = 474 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 0,678 (4,71), 1,232 (0,86), 1,488 (2,78), 1,499 (3,37), 1,509 (4,89), 1,522 (3,40), 1,534 (3,58), 1,742 (4,19), 1,751 (4,25), 1,764 (3,55), 1,904 (3,82), 1,922 (6,88), 1,936 (6,33), 1,948 (6,30), 1,967 (3,98), 2,049 (6,82), 2,065 (13,67), 2,082 (7,19), 2,337 (0,58), 2,518 (5,32), 2,523 (3,73), 2,873 (2,23), 3,596 (8,50), 3,613 (16,00), 3,630 (8,29), 3,925 (2,05), 7,282 (4,44), 7,289 (4,93), 7,302 (5,72), 7,304 (6,24), 7,311 (7,59), 7,324 (5,29), 7,331 (5,57), 7,471 (9,27), 7,485 (9,61), 7,493 (8,05), 7,508 (7,46), 7,570 (8,84), 7,578 (9,42), 7,592 (9,15), 7,599 (9,24), 7,789 (10,40), 8,532 (0,98), 11,255 (0,95), 13,205 (1,47).

Ejemplo 339

N^5-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-etil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



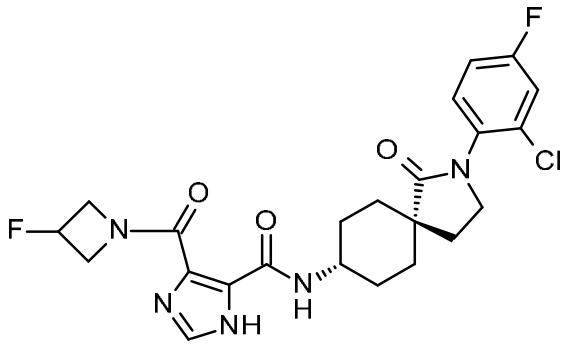
A una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 2) (100 mg, 196 µmol) y etanamina (17,6 mg, 391 µmol) en THF (1,9 ml) se le agregó trietilamina (82 µl, 590 µmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Para la elaboración se concentró la reacción y se purificó el residuo mediante HPLC (Método 9) para dar el producto del título (47 mg)

LC-MS (Método 6): Rt = 1,08 min; MS (ESIpos): m/z = 462 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,086 (3,58), 1,103 (6,62), 1,120 (4,31), 1,232 (1,00), 1,499 (2,96), 1,523 (2,33), 1,718 (1,63), 1,730 (1,90), 1,739 (3,58), 1,749 (3,61), 1,762 (2,85), 1,772 (2,66), 1,933 (4,37), 2,049 (5,13), 2,066 (10,33), 2,083 (5,42), 2,518 (5,26), 2,523 (3,53), 3,275 (3,06), 3,291 (4,42), 3,308 (3,58), 3,594 (6,24), 3,611 (11,69), 3,628 (5,94), 3,924 (1,38), 7,282 (3,17), 7,289 (3,53), 7,302 (4,37), 7,309 (4,72), 7,324 (3,66), 7,331 (4,34), 7,469 (6,56), 7,483 (6,81), 7,491 (5,64), 7,506 (5,23), 7,570 (6,62), 7,578 (7,11), 7,592 (6,86), 7,599 (6,92), 7,796 (16,00), 8,599 (1,11), 11,326 (1,14), 13,170 (1,27).

Ejemplo 340

N-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-4-[(3-fluoroazetidin-1-il)carbonil]-1H-imidazol-5-carboxamida



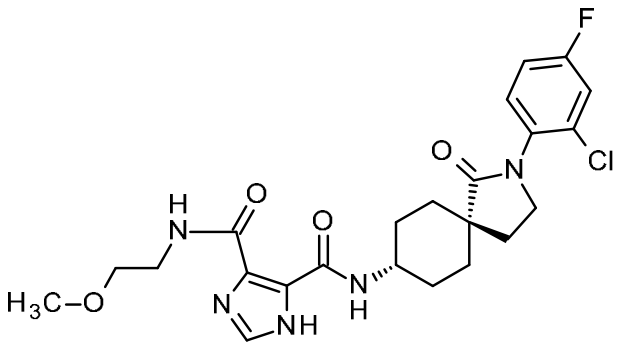
A una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 2) (100 mg, 196 µmol) y 3-fluoroazetidina (980 µl, 390 µmol) en THF (1,9 ml) se le agregó trietilamina (82 µl, 590 µmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Para la elaboración se concentró la reacción y se purificó el residuo mediante HPLC (Método 9) para dar el producto del título (49 mg)

LC-MS (Método 6): Rt = 1,03 min; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 13,26 (br s, 1H), 11,15 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,31 (td, 1H), 5,61-5,24 (m, 1H), 5,03-4,82 (m, 1H), 4,70-4,51 (m, 1H), 4,48-4,27 (m, 1H), 4,19-3,99 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 4H), 1,74 (br s, 2H), 1,55-1,40 (m, 2H).

Ejemplo 341

N^5-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-N^4-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



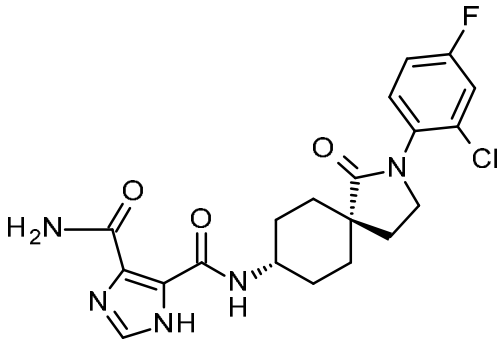
A una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 2) (100 mg, 196 µmol) y 2-metoxietanamina (29,4 mg, 391 µmol) en THF (1,9 ml) se le agregó trietilamina (82 µl, 590 µmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Para la elaboración se concentró la reacción y se purificó el residuo mediante HPLC (Método 9) para dar el producto del título (49 mg)

LC-MS (Método 6): Rt = 1,07 min; MS (ESIpos): m/z = 492 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,501 (1,31), 1,525 (1,04), 1,742 (1,58), 1,753 (1,55), 1,765 (1,24), 1,775 (1,15), 1,931 (1,88), 2,051 (2,22), 2,068 (4,39), 2,085 (2,31), 2,518 (1,89), 2,523 (1,26), 3,254 (16,00), 3,456 (11,66), 3,593 (2,66), 3,610 (5,00), 3,627 (2,59), 7,281 (1,41), 7,289 (1,45), 7,303 (2,07), 7,309 (2,06), 7,323 (1,64), 7,331 (1,80), 7,468 (2,71), 7,482 (2,87), 7,490 (2,40), 7,504 (2,24), 7,570 (3,00), 7,577 (3,13), 7,591 (3,05), 7,598 (2,98), 7,808 (9,38).

Ejemplo 342

N^5-[(cis)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida



A una mezcla de 5-{[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]carbamoil}-1H-imidazol-4-carboxilato de fenilo (isómero 2) (100 mg, 196 µmol) y amoníaco en dioxano (780 µl, 0,50 M, 390 µmol) en THF (1,9 ml) se le agregó trietilamina (82 µl, 590 µmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó amoníaco en dioxano (3 ml, 0,50 M, 1,5 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se concentró

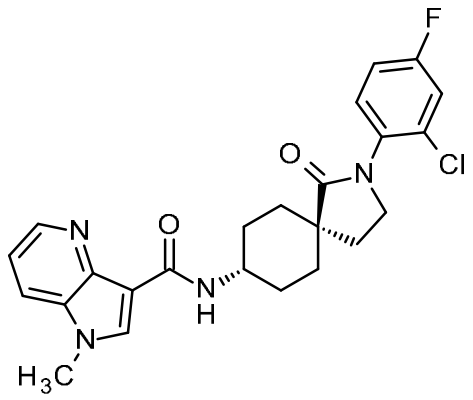
la reacción y se purificó el residuo mediante HPLC (Método 8) para dar el producto del título (42 mg)

LC-MS (Método 4): Rt = 0,96 min; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,233 (0,70), 1,458 (2,69), 1,477 (2,49), 1,492 (3,42), 1,543 (0,84), 1,718 (1,74), 1,742 (3,73), 1,751 (3,94), 1,775 (3,28), 1,857 (3,94), 1,880 (2,94), 1,891 (2,60), 1,909 (4,41), 1,943 (4,48), 1,969 (2,29), 2,052 (1,38), 2,071 (5,70), 2,074 (5,18), 2,088 (8,64), 2,106 (4,19), 2,327 (1,38), 2,332 (1,11), 2,522 (4,37), 2,539 (1,43), 2,669 (1,40), 2,673 (1,13), 3,587 (4,73), 3,604 (9,57), 3,613 (4,39), 3,620 (5,34), 3,973 (2,31), 7,277 (1,88), 7,284 (2,51), 7,299 (3,58), 7,306 (4,55), 7,319 (2,51), 7,326 (3,10), 7,456 (4,21), 7,470 (5,00), 7,478 (4,01), 7,487 (1,70), 7,492 (4,03), 7,508 (1,04), 7,566 (4,28), 7,573 (4,89), 7,587 (4,41), 7,594 (4,73), 7,754 (0,97), 7,782 (16,00), 7,811 (7,81), 7,939 (3,80), 8,047 (1,09), 8,067 (1,04), 10,314 (0,91), 11,448 (3,15), 11,465 (3,10), 13,174 (2,53).

Ejemplo 343

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida



A una mezcla de N-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida (isómero 1) (50,0 mg, 113 µmol) y carbonato de potasio (78,4 mg, 567 µmol) en DMF (1,0 ml) se le agregó yodometano (14 µl, 230 µmol) y se agitó la mezcla a 65 °C durante 4 horas y durante 3 días a

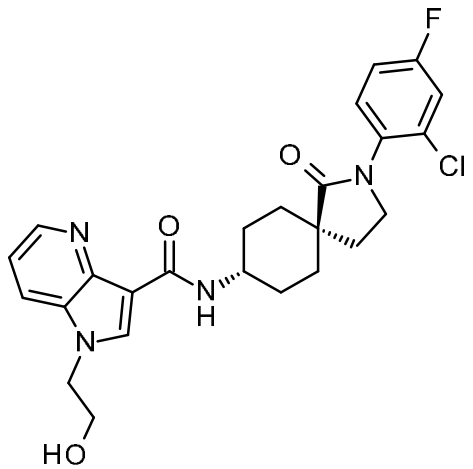
temperatura ambiente. Para la elaboración se vertió la mezcla en solución de cloruro amónico y se extrajo la mezcla con diclorometano/2-propanol (4:1). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se filtró la fase orgánica sobre un filtro hidrófobo y concentró para dar el producto del título (47 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,20 min; MS (ESIneg): m/z = 455 $[M+H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,450 (0,59), 1,472 (0,93), 1,491 (0,77), 1,522 (0,44), 1,677 (3,04), 1,686 (3,45), 1,702 (2,24), 1,990 (1,08), 1,998 (1,13), 2,010 (0,72), 2,022 (1,05), 2,030 (0,98), 2,161 (1,90), 2,178 (3,60), 2,195 (2,01), 2,326 (0,41), 2,518 (1,13), 2,522 (0,77), 2,668 (0,41), 2,727 (0,51), 2,888 (0,62), 3,610 (2,06), 3,617 (0,54), 3,627 (3,55), 3,644 (1,98), 3,822 (0,46), 3,832 (0,57), 3,841 (0,46), 3,851 (0,57), 3,860 (0,49), 3,885 (16,00), 7,286 (0,95), 7,291 (2,14), 7,294 (1,18), 7,303 (2,06), 7,308 (1,62), 7,312 (2,37), 7,315 (1,67), 7,324 (2,14), 7,329 (1,05), 7,336 (1,16), 7,468 (1,90), 7,483 (2,03), 7,490 (1,65), 7,505 (1,52), 7,577 (1,93), 7,584 (1,98), 7,599 (1,98), 7,605 (1,88), 8,034 (2,34), 8,037 (2,32), 8,055 (2,24), 8,058 (2,16), 8,210 (6,77), 8,500 (2,16), 8,503 (2,32), 8,512 (2,29), 8,515 (2,01), 8,633 (1,59), 8,653 (1,54).

Ejemplo 344

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1-(2-hidroxietil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida



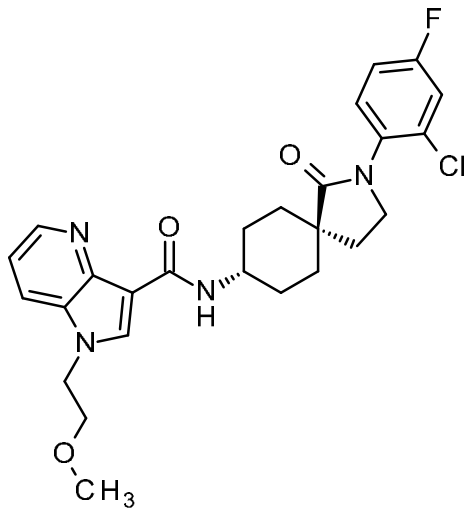
A una mezcla de N-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida (isómero 1) (70,0 mg, 159 µmol) y carbonato de potasio (110 mg, 794 µmol) en DMF (860 µl) se le agregó 2-bromoetanol (23 µl, 320 µmol) y se agitó la mezcla a 65 °C durante 4 horas y durante 18 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se vertió la mezcla en solución de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con diclorometano/2-propanol (4:1). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se filtró la fase orgánica sobre un filtro hidrófobo y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (6,5 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 485 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,107 (2,98), 1,230 (1,19), 1,348 (0,72), 1,452 (1,33), 1,475 (2,01), 1,494 (1,73), 1,525 (0,93), 1,681 (6,54), 1,691 (7,37), 1,706 (4,85), 1,713 (4,31), 1,990 (2,37), 2,000 (2,44), 2,023 (2,30), 2,031 (2,12), 2,164 (4,10), 2,181 (7,80), 2,198 (4,35), 2,332 (1,51), 2,518 (6,65), 2,522 (4,31), 2,673 (1,51), 3,504 (1,01), 3,510 (0,86), 3,612 (4,42), 3,620 (1,22), 3,630 (7,69), 3,646 (4,24), 3,703 (1,80), 3,716 (4,71), 3,729 (4,82), 3,742 (1,91), 3,829 (0,97), 3,838 (1,19), 3,848 (0,97), 3,858 (1,19), 3,868 (0,90), 4,303 (3,74), 4,317 (6,36), 4,330 (3,49), 4,919 (2,09), 4,932 (4,57), 4,945 (1,98), 7,265 (4,28), 7,277 (3,96), 7,286 (4,60), 7,288 (3,13), 7,295 (3,13), 7,297 (4,67), 7,310 (3,06), 7,317 (3,34), 7,331 (2,27), 7,338 (2,66), 7,470 (4,21), 7,485 (4,42), 7,492 (3,60), 7,507 (3,31), 7,579 (4,31), 7,586 (4,39), 7,601 (4,39), 7,608 (4,17), 8,069 (4,85), 8,072 (5,00), 8,090 (4,64), 8,093 (4,64), 8,197 (16,00), 8,482 (4,93), 8,485 (5,07), 8,494 (4,93), 8,497 (4,46), 8,666 (3,60), 8,686 (3,49).

Ejemplo 345

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida



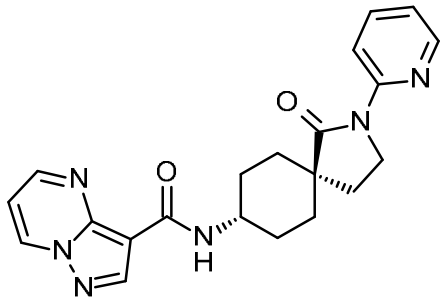
A una mezcla de N-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-carboxamida (isómero 1) (90,0 mg, 204 µmol) y carbonato de potasio (141 mg, 1,02 mmol) en DMF (1,1 ml) se le agregó 2-bromoetil metil éter (52 µl, 410 µmol) y se agitó la mezcla a 65 °C durante 4 horas y durante 16 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se vertió la mezcla en solución de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con diclorometano/2-propanol (4:1). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se filtró la fase orgánica sobre un filtro hidrófobo y se concentró. Se purificó el producto en bruto por HPLC (Método 9) para dar el compuesto del título (45 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,23 min; MS (ESIneg): m/z = 497 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,681 (1,90), 1,690 (2,10), 1,705 (1,40), 1,712 (1,26), 2,163 (1,18), 2,181 (2,20), 2,198 (1,21), 3,205 (16,00), 3,612 (1,27), 3,630 (2,21), 3,647 (1,32), 3,654 (1,32), 3,667 (2,07), 3,680 (1,28), 4,436 (1,18), 4,449 (1,91), 4,461 (1,09), 7,275 (1,15), 7,287 (1,39), 7,296 (1,61), 7,308 (1,70), 7,317 (0,94), 7,338 (0,68), 7,470 (1,14), 7,485 (1,21), 7,492 (0,98), 7,507 (0,92), 7,580 (1,17), 7,587 (1,21), 7,601 (1,21), 7,608 (1,15), 8,089 (1,31), 8,092 (1,32), 8,110 (1,24), 8,113 (1,21), 8,201 (4,45), 8,491 (1,33), 8,494 (1,37), 8,502 (1,30), 8,505 (1,15), 8,663 (1,00), 8,682 (0,97).

Ejemplo 346

N-[(trans)-1-oxo-2-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



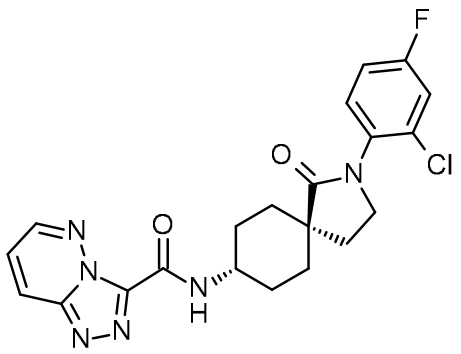
A una solución de ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (62,3 mg, 382 µmol) y 8-amino-2-(piridin-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (75,0 mg, 306 µmol) en DMF (3,4 ml) se le agregó PyBOP (175 mg, 336 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (270 µl, 1,5 mmol) y se agitó la reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se concentró la mezcla y se purificó el producto en bruto por HPLC (Método 9) para dar el producto del título (26 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,93 min; MS (ESIpos): m/z = 391 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,463 (2,10), 1,474 (2,18), 1,493 (2,61), 1,505 (2,39), 1,524 (1,17), 1,536 (1,02), 1,658 (1,17), 1,681 (7,75), 1,709 (2,61), 1,717 (2,97), 1,947 (2,57), 1,956 (2,70), 1,968 (1,64), 1,980 (2,50), 1,988 (2,27), 2,073 (4,48), 2,090 (6,96), 2,108 (4,66), 2,323 (0,77), 2,327 (1,06), 2,331 (0,76), 2,518 (3,58), 2,523 (2,30), 2,665 (0,76), 2,669 (1,06), 3,835 (1,04), 3,845 (1,29), 3,854 (1,06), 3,864 (1,28), 3,874 (1,01), 3,941 (4,84), 3,953 (2,03), 3,959 (7,28), 3,964 (2,27), 3,976 (4,71), 7,131 (2,53), 7,133 (2,62), 7,143 (2,48), 7,145 (2,86), 7,149 (2,89), 7,151 (2,66), 7,161 (2,68), 7,163 (2,80), 7,260 (4,22), 7,271 (4,03), 7,277 (4,04), 7,288 (4,30), 7,795 (2,30), 7,800 (2,41), 7,814 (2,93), 7,819 (5,07), 7,821 (6,20), 7,835 (3,18), 7,840 (5,34), 8,323 (2,80), 8,325 (5,54), 8,328 (3,43), 8,344 (2,84), 8,347 (4,89), 8,349 (3,18), 8,386 (2,73), 8,389 (3,07), 8,391 (3,34), 8,394 (2,77), 8,399 (2,89), 8,401 (3,15), 8,403 (3,04), 8,406 (2,64), 8,581 (16,00), 8,821 (4,67), 8,824 (5,07), 8,831 (4,73), 8,835 (4,58), 9,308 (4,69), 9,312 (4,87), 9,326 (4,84), 9,330 (4,55).

Ejemplo 347

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-carboxamida



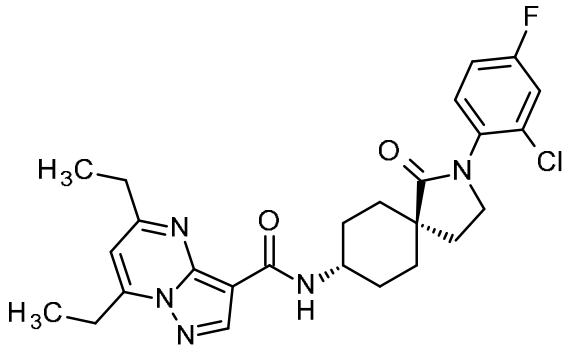
A una solución de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (100 mg, 337 µmol) y [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-3-carboxilato potásico (81,8 mg, 404 µmol) en DMF (3,5 ml) se le agregó PyBOP (193 mg, 371 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (290 µl, 1,7 mmol) y se agitó la reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se concentró la mezcla y se agregó etanol al residuo. Se filtró el precipitado resultante y se lavó el precipitado con agua y etanol para dar el producto del título (99 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 0,92 min; MS (ESIneg): m/z = 441 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,035 (0,68), 1,052 (1,48), 1,070 (0,80), 1,542 (0,97), 1,558 (1,54), 1,572 (2,33), 1,585 (3,30), 1,614 (4,67), 1,639 (5,98), 1,665 (9,22), 1,674 (10,48), 1,682 (10,02), 1,699 (10,70), 1,890 (4,61), 1,904 (4,33), 1,921 (4,73), 1,930 (4,44), 2,114 (8,65), 2,121 (2,16), 2,131 (16,00), 2,149 (8,88), 2,318 (1,08), 2,323 (2,51), 2,327 (3,47), 2,331 (2,45), 2,337 (1,08), 2,518 (10,59), 2,523 (7,12), 2,660 (1,14), 2,665 (2,56), 2,669 (3,47), 2,674 (2,45), 2,678 (1,08), 3,613 (9,34), 3,620 (2,39), 3,630 (15,89), 3,639 (2,28), 3,647 (8,77), 3,848 (0,91), 3,876 (2,11), 3,886 (1,88), 3,896 (1,94), 3,907 (1,65), 3,924 (0,85), 3,998 (0,57), 5,759 (3,42), 7,289 (3,70), 7,296 (4,33), 7,311 (6,04), 7,318 (6,55), 7,332 (4,61), 7,339 (5,24), 7,463 (8,60), 7,470 (12,36), 7,478 (9,62), 7,481 (11,84), 7,485 (7,69), 7,493 (10,99), 7,499 (7,12), 7,504 (12,58), 7,580 (8,37), 7,587 (8,65), 7,601 (8,65), 7,608 (8,37), 8,483 (11,56), 8,487 (12,24), 8,507 (10,76), 8,510 (10,82), 8,779 (9,96), 8,783 (10,19), 8,790 (9,62), 8,793 (9,17), 8,914 (6,78), 8,934 (6,72).

Ejemplo 348

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5,7-dietilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



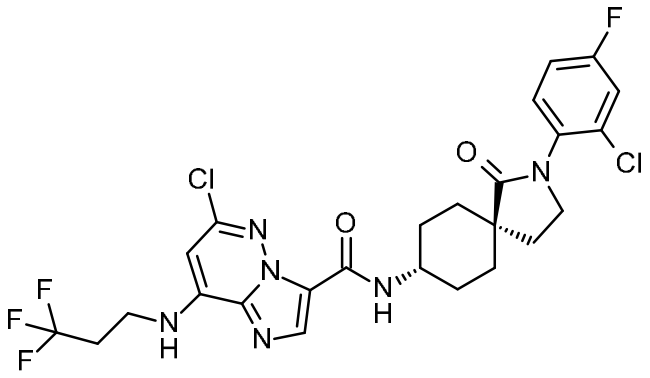
A una solución de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (100 mg, 337 µmol) y ácido 5,7-dietilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (94,2 mg, 98 % de pureza, 421 µmol) en DMF (1,0 ml) se le agregó PyBOP (210 mg, 404 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (290 µl, 1,7 mmol) y se agitó la reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, se vertió la reacción en agua y se filtró el precipitado resultante para dar después de la trituración con 2-propanol el compuesto del título (18 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,33 min; MS (ESIneg): m/z = 496 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,331 (6,72), 1,341 (7,02), 1,349 (16,00), 1,360 (15,25), 1,368 (7,14), 1,379 (6,72), 1,443 (1,14), 1,686 (3,84), 1,694 (4,44), 1,712 (2,70), 1,720 (1,92), 2,030 (1,38), 2,039 (1,44), 2,062 (1,35), 2,072 (1,23), 2,137 (2,43), 2,154 (4,65), 2,171 (2,61), 2,327 (0,84), 2,518 (2,55), 2,523 (1,77), 2,669 (0,84), 2,943 (1,89), 2,962 (5,91), 2,980 (5,85), 2,998 (1,71), 3,128 (1,23), 3,145 (3,63), 3,147 (3,63), 3,164 (3,63), 3,184 (1,14), 3,613 (2,61), 3,630 (4,59), 3,647 (2,52), 7,122 (5,58), 7,287 (1,11), 7,295 (1,20), 7,310 (1,74), 7,317 (1,92), 7,330 (1,29), 7,338 (1,47), 7,466 (2,37), 7,480 (2,52), 7,488 (2,07), 7,502 (1,92), 7,577 (2,46), 7,585 (2,55), 7,599 (2,49), 7,606 (2,49), 8,143 (2,07), 8,161 (1,98), 8,501 (11,38).

Ejemplo 349

6-cloro-N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida



A una solución de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (63.8 mg, 215 µmol) y ácido 6-cloro-8-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (83,0 mg, 269 µmol) en DMF (2,4 ml, 31 mmol) se le agregó PyBOP (134 mg, 0,258 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (190 µl, 1,1 mmol) y se agitó la reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC [Instrumento: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, Columna: XBrigde C18 5µ 150x30mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 % vol. (99%); eluyente C: acetonitrilo; gradiente: 0-7min 25-95%C; flujo 50,0 ml/min; UV @ 254 nm] para dar después de la trituración con metanol el producto del título (7,8 mg).

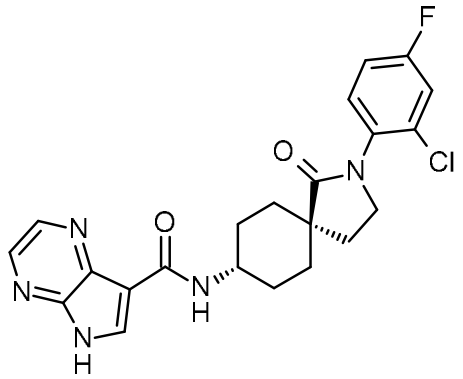
LC-MS (Método 2): R_t = 1,37 min; MS (ESIneg): m/z = 585 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,107 (0,62), 1,456 (1,32), 1,481 (1,86), 1,496 (1,63), 1,526 (0,93), 1,683 (6,21), 1,693 (7,15), 1,707 (4,50), 2,011 (2,25), 2,020 (2,41), 2,042 (2,25), 2,052 (2,02), 2,084 (9,71), 2,139 (4,04), 2,155 (7,69), 2,172 (4,27), 2,318 (1,48), 2,322 (3,26), 2,327 (4,66), 2,332 (3,34), 2,336 (1,55), 2,518 (15,22), 2,523 (9,63), 2,660 (2,41), 2,664 (3,65), 2,669 (6,37), 2,673 (4,27), 2,678 (2,17), 2,687 (3,50), 2,698 (1,86), 2,704 (2,02), 2,715 (3,26), 2,732 (1,79), 2,744 (1,09), 3,159 (6,76), 3,171 (7,69), 3,611 (5,59), 3,629 (9,09), 3,646 (5,20), 3,824 (1,01), 3,833 (1,17), 3,852 (1,17), 4,083 (0,54), 4,096 (1,79), 4,109 (1,63), 6,570 (5,05), 7,288 (1,86), 7,295 (2,17), 7,309 (2,95), 7,317 (3,11), 7,330 (2,17),

7,337 (2,49), 7,466 (3,96), 7,481 (4,19), 7,489 (3,50), 7,503 (3,18), 7,578 (4,19), 7,585 (4,35), 7,599 (4,19), 7,606 (4,12), 8,045 (16,00), 8,312 (2,56), 8,385 (2,25), 8,404 (2,10).

Ejemplo 350

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxamida



A una solución de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (100 mg, 337 µmol) y ácido 5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carboxílico (68,7 mg, 421 µmol) en DMF (3,5 ml) se le agregó PyBOP (210 mg, 404 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (290 µl, 1,7 mmol) y se agitó la reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se concentró la reacción bajo presión reducida y se purificó el producto en bruto por HPLC para dar el producto del título (6,8 mg).

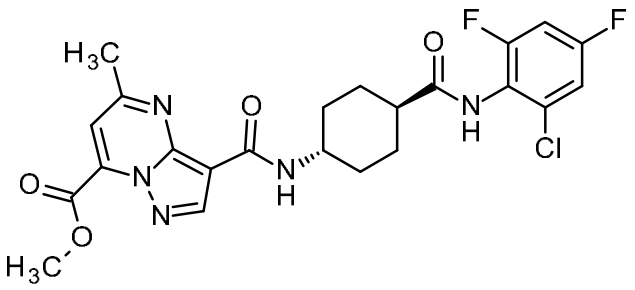
LC-MS (Método 2): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 442 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,470 (1,33), 1,493 (2,08), 1,512 (1,79), 1,543 (0,87), 1,678 (6,82), 1,687 (7,51), 1,703 (4,91), 1,880 (1,04), 1,983 (2,43), 1,991 (2,54), 2,015 (2,37), 2,022 (2,14), 2,161 (4,10), 2,178 (7,74), 2,195 (4,27), 2,318 (1,21), 2,323 (2,48), 2,327 (3,47), 2,331 (2,43), 2,337 (1,10), 2,518 (12,71), 2,523 (8,14), 2,660 (1,16), 2,665 (2,54), 2,669 (3,47), 2,674 (2,43), 2,678 (1,16), 3,611 (4,45), 3,628 (7,68), 3,638 (1,21), 3,645 (4,22), 3,839 (0,98), 3,849 (1,21), 3,859 (0,98), 3,868 (1,21), 3,878 (0,87), 7,288 (1,73), 7,296 (2,02), 7,310 (2,89), 7,317 (3,12), 7,331 (2,19), 7,338 (2,37), 7,469 (3,87), 7,483 (4,16), 7,491 (3,41),

7,505 (3,18), 7,580 (4,04), 7,587 (4,10), 7,601 (4,10), 7,608 (3,93), 8,098 (3,52), 8,118 (3,41), 8,384 (6,12), 8,391 (6,47), 8,410 (16,00), 8,539 (6,41), 8,545 (5,60).

Ejemplo 351

3-({trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-carboxilato de metilo



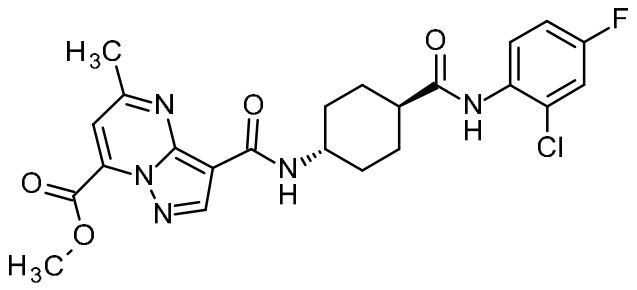
A una solución de sal del ácido clorhídrico de trans-4-amino-N-(2-cloro-4,6-difluorofenil)ciclohexanocarboxamida (74,7 mg, 230 µmol) en DMF (1,9 ml) se le agregó PYBOP (159 mg, 306 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (180 µl, 1,0 mmol). Se agregó ácido 7-(metoxicarbonil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (60,0 mg, 255 µmol) y se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se vertió la mezcla en agua y se filtró el precipitado resultante. Se lavó el residuo con agua y se purificó el producto en bruto por HPLC para dar el producto del título (18 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 506 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,106 (0,85), 1,381 (1,44), 1,396 (1,02), 1,420 (1,10), 1,954 (1,19), 2,518 (4,89), 2,523 (3,70), 2,716 (15,46), 4,013 (16,00), 7,400 (0,73), 7,416 (0,93), 7,424 (1,30), 7,447 (1,70), 7,451 (1,10), 7,469 (0,96), 7,472 (1,02), 7,600 (6,19), 7,898 (1,47), 7,918 (1,41), 8,574 (6,25), 9,600 (2,60).

Ejemplo 352

3-({trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}carbamoil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-carboxilato de metilo



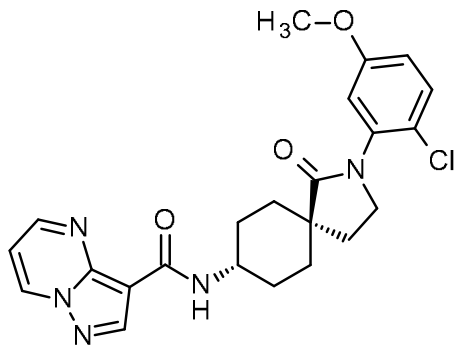
A una solución de clorhidrato de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (70,5 mg, 230 µmol) en DMF (1,9 ml) se le agregó PyBOP (159 mg, 306 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (180 µl, 1,0 mmol). Se agregó ácido 7-(metoxicarbonil)-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (60,0 mg, 255 µmol) y se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se vertió la mezcla en agua y se recolectó el precipitado resultante mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (71 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,404 (1,13), 1,565 (1,13), 1,603 (1,13), 1,938 (1,35), 1,968 (1,13), 2,060 (1,13), 2,083 (1,13), 2,523 (3,15), 2,710 (16,00), 3,508 (2,70), 3,987 (0,90), 4,008 (15,32), 7,188 (0,68), 7,195 (0,68), 7,210 (1,13), 7,217 (1,35), 7,231 (0,90), 7,238 (0,90), 7,478 (1,35), 7,486 (1,35), 7,500 (1,35), 7,507 (1,35), 7,578 (1,35), 7,591 (7,44), 7,600 (1,58), 7,614 (1,35), 7,909 (1,35), 7,929 (1,35), 8,569 (6,54), 9,510 (2,70).

Ejemplo 353

N-[(trans)-2-(2-cloro-5-metoxifenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



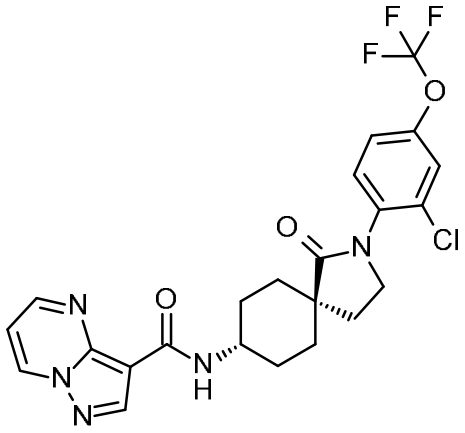
A una solución de 8-amino-2-(2-cloro-5-metoxifenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (42,0 mg, 136 µmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (27,7 mg, 170 µmol) en DMF (1,5 ml) se le agregó PyBOP (77,9 mg, 150 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (120 µl, 680 µmol). Se agitó la reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se concentró la mezcla bajo presión reducida y se purificó el residuo por HPLC [Instrumento: Sistema de autopurificación Waters; Columna: YMC Triart C18 5µ 100x30mm; eluyente A: agua + ácido fórmico al 0,1 % vol. (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0,00–0,50 min 20% B (25->70mL/min), 0,51–5,50 min 36-56% B (70mL/min), DAD scan: 210-400 nm] para dar el producto del título (42 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 454 $[M+H]^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 9,32 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,68-6,77 (m, 6H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 2,16 (t, 2H), 2,01-1,87 (m, 2H), 1,79-1,62 (m, 4H), 1,49 (br s, 2H).

Ejemplo 354

N-{(trans)-2-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



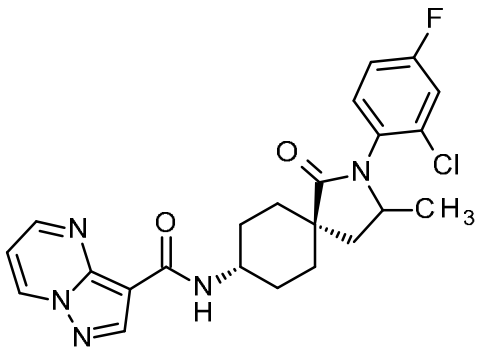
A una solución de 8-amino-2-[2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (131 mg, 361 µmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (73,6 mg, 451 µmol) en DMF (4,3 ml) se le agregó PyBOP (225 mg, 433 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (310 µl, 1,8 mmol). Se agitó la reacción durante 3 d a temperatura ambiente. Para la elaboración, se vertió la reacción en agua helada y se recolectó el precipitado resultante por filtración, se lavó con agua y metanol para dar después del secado el producto del título (43 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,19 min; MS (ESIpos): m/z = 508 $[M+H]^+$

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 9,32 (dd, 1H), 8,83 (dd, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,35-7,18 (m, 1H), 3,95-3,79 (m, 1H), 3,67 (t, 2H), 2,18 (t, 2H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,69 (dd, 4H), 1,59-1,42 (m, 2H).

Ejemplo 355

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (mezcla de isómeros en C3)



A una solución de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero trans, mezcla de isómeros en C3) (31,0 mg, 99,7 µmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (20,3 mg, 125 µmol) en DMF (1,2 ml) se le agregó PyBOP (62,3 mg, 120 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (87 µl, 500 µmol).Se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración, se concentró la reacción bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash (gradiente hexano/ acetato de etilo, 50% -> 100% acetato de etilo, acetato de etilo/ metanol –gradiente, 0->100 % etanol) seguido por purificación por HPLC para dar el compuesto del título (12 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,11 min; MS (ESIpos): m/z = 456 $[M+H]^+$

Se separó el compuesto del título (12 mg) en enantiómeros por HPLC Quiral para dar el enantiómero 1 (R_t 10,9-11,9 min) y el enantiómero 2 (R_t 11,9-14,1 min) .

Método de HPLC quiral preparativa: Instrumento: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000, Columna: Chiralpak IB 5µ 250x30mm; eluyente A: hexano ; eluyente B: etanol; isocrático: 70%A+30%B+ dietilamina al 0,1% vol. (99%) ; flujo 50,0 ml/min; UV 254 nm

Método de HPLC Quiral Analítica: Instrumento: Agilent HPLC 1260; Columna: Chiralpak IB 3µ 100x4,6mm; eluyente A: Hexano + dietilamina al 0,1% vol. (99%); eluyente B: etanol; isocrático: 70%A+30%B; flujo 1.4 ml/min; temperatura: 25 °C; DAD 254 nm

Ejemplo 356

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (enantiómero 1)

La separación quiral (Método ver Ejemplo 355 R_t 10,9-11,9 min) proporcionó el producto del título (5 mg) con una pureza del 86%.

HPLC Quiral Analítica (Método ver Ejemplo 355): R_t = 4,18 min, ee = >99,9 %

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,041 (3,93), 1,057 (3,97), 1,070 (0,50), 1,084 (0,62), 1,124 (7,33), 1,142 (16,00), 1,160 (7,83), 1,232 (1,43), 1,259 (1,08), 1,403 (0,46), 1,434 (0,46), 1,535 (1,23), 1,556 (1,77), 1,566 (1,73), 1,589 (1,20), 1,775 (0,58), 1,799 (0,46), 1,831 (0,50), 1,856 (0,62), 1,865 (0,69), 1,906 (1,04), 1,959 (0,73), 1,981 (1,04), 2,337 (0,69), 2,518 (8,37), 2,523 (6,05), 2,537 (0,66), 2,546 (0,89), 2,564 (0,73), 2,579 (0,62), 2,596 (0,54), 2,679 (0,69), 2,868 (1,62), 2,886 (4,86), 2,904 (4,74), 2,922 (1,50), 7,263 (1,70), 7,274 (1,58), 7,281 (1,58), 7,291 (2,31), 7,298 (0,69), 7,312 (1,04), 7,319 (1,16), 7,333 (0,81), 7,340 (0,89), 7,585 (1,16), 7,592 (1,16), 7,607 (1,16), 7,615 (1,08), 7,818 (1,31), 7,838 (1,27), 8,577 (7,06), 8,819 (1,93), 8,823 (2,20), 8,829 (2,00), 8,834 (1,89), 9,311 (2,08), 9,315 (2,20), 9,328 (2,20), 9,333 (1,93).

Ejemplo 357

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (enantiómero 2)

La separación quiral (Método ver Ejemplo 355 R_t 11,9-14,1 min) proporcionó el producto del título (6 mg) con una pureza del 60%.

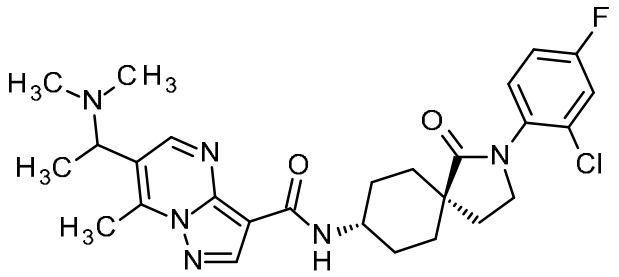
HPLC Quiral Analítica (Método ver Ejemplo 355): R_t = 5,46 min, ee = >99,9 %

^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORM-d) δ [ppm]: 1,133 (3,89), 1,149 (3,81), 1,260 (1,19), 1,317 (7,51), 1,335 (16,00), 1,353 (7,81), 1,475 (0,41), 1,660 (0,56), 1,851 (1,14), 1,860 (1,25), 1,884 (2,17), 2,170 (0,42), 2,179 (0,99), 2,206 (0,82), 2,215 (0,57), 2,555 (0,56), 2,572 (0,62), 2,587 (0,56), 2,604 (0,53), 2,993 (1,42), 3,011 (2,17), 3,024 (2,14), 3,041 (1,34), 4,109 (0,47), 4,126 (0,40), 6,993 (1,01), 7,003 (1,01), 7,006 (0,41), 7,010 (0,99), 7,017 (0,63), 7,020 (1,10), 7,024 (0,62), 7,037 (0,58), 7,039 (0,71), 7,044 (0,66), 7,046 (0,82), 7,058 (0,65), 7,065 (0,69), 7,166

(0,74), 7,179 (0,78), 7,187 (0,59), 7,202 (0,55), 7,219 (0,96), 7,226 (0,93), 7,239 (0,92), 7,246 (0,87), 7,785 (0,47), 7,804 (0,46), 8,637 (1,23), 8,641 (1,40), 8,647 (1,14), 8,651 (1,16), 8,702 (3,65), 8,785 (1,26), 8,790 (1,28), 8,803 (1,32), 8,808 (1,17).

Ejemplo 358

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-6-[1-(dimetilamino)etil]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (racemato)



A una mezcla de 6-acetil-N-[2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (isómero 1) (633 mg, 1,27 mmol) y N-metilmetanamina (1,3 ml, 2,0 M, 2,5 mmol) en THF (6,0 ml) se le agregó tetrapropan-2-olato de titanio(4+) (760 µl, 2,5 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó (200 mg, 3,18 mmol) y se agitó la reacción durante 12 h a temperatura ambiente. Se vertió la reacción en una solución de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con diclorometano/2-propanol (4:1). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y se filtraron a través de un filtro hidrófobo y concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC (Método 9) para dar el compuesto del título (70 g).

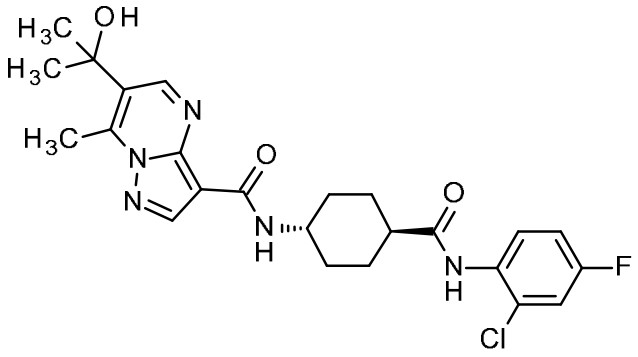
LC-MS (Método 2): R_t = 1,25 min; MS (ESIneg): m/z = 525 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,373 (3,51), 1,390 (3,54), 1,671 (1,83), 1,680 (2,07), 1,695 (1,38), 1,702 (1,29), 2,143 (1,20), 2,160 (2,31), 2,178 (3,21), 2,183 (16,00), 2,854 (9,38), 3,610 (1,23), 3,628 (2,25), 3,637 (1,32), 3,645 (1,32), 3,654 (1,05), 7,287 (0,57), 7,294 (0,60), 7,309 (0,81), 7,316 (0,96), 7,329 (0,66), 7,336 (0,69), 7,464 (1,17), 7,478 (1,23), 7,486 (0,99), 7,501 (0,90), 7,576 (1,20),

7,583 (1,26), 7,597 (1,26), 7,604 (1,23), 7,887 (1,02), 7,906 (0,99), 8,553 (6,74), 8,781 (3,99).

Ejemplo 359

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-(2-hidroxipropan-2-il)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



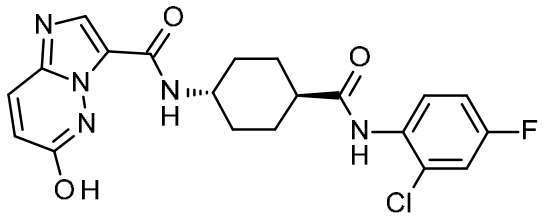
A una solución de 6-(2-hidroxipropan-2-il)-7-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de amonio (60,0 mg, 238 µmol) y sal del ácido clorhídrico de trans-4-amino-N-(2-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarboxamida (80,4 mg, 262 µmol) en DMF (2,6 ml) se le agregó PyBOP (136 mg, 262 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (210 µl, 1,2 mmol) y se agitó la reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se concentró la reacción bajo presión reducida. Se combinó el residuo con otro lote, el cual se sintetizó concordantemente. Se purificaron los productos en bruto combinados por HPLC para dar el producto del título (14 mg).

LC-MS (Método 2): R_t = 1,06 min; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,755 (16,00), 1,905 (1,56), 1,933 (1,15), 2,193 (6,60), 2,327 (0,72), 2,518 (6,51), 2,523 (5,26), 2,669 (0,74), 3,159 (0,94), 3,172 (0,89), 5,760 (1,25), 7,482 (0,84), 7,489 (0,86), 7,504 (0,88), 7,511 (0,86), 7,575 (0,84), 7,590 (0,91), 7,597 (0,82), 7,612 (0,75), 7,907 (1,17), 9,500 (1,56).

Ejemplo 360

N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-6-hidroxiimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida

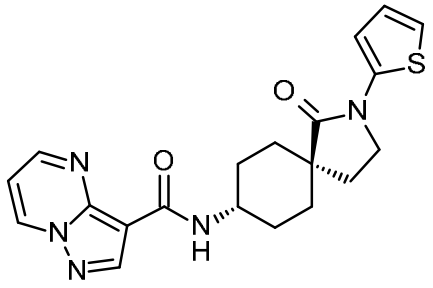


Se agitó una mezcla de 6-cloro-N-{trans-4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]ciclohexil}imidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamida (100 mg, 222 µmol), propan-2-amina (28 µl, 330 µmol) y carbonato de potasio (46,0 mg, 333 µmol) en DMSO (2,5 ml) a 120 °C durante 12 horas y durante 3 días a temperatura ambiente. Para la elaboración se filtró la mezcla y se purificó el residuo por HPLC para dar después de la trituración con metanol el producto del título (9 mg).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,107 (0,55), 1,357 (1,16), 1,386 (3,28), 1,415 (3,76), 1,443 (1,78), 1,536 (1,78), 1,564 (4,10), 1,599 (3,90), 1,626 (1,44), 1,907 (3,01), 1,947 (4,58), 1,975 (3,76), 2,038 (4,24), 2,063 (4,03), 2,323 (3,15), 2,327 (4,24), 2,331 (3,21), 2,405 (1,64), 2,433 (3,21), 2,523 (14,15), 2,540 (3,90), 2,665 (3,21), 2,669 (4,31), 2,673 (3,21), 3,811 (1,71), 3,821 (2,05), 3,831 (1,78), 3,840 (1,98), 3,851 (1,57), 6,932 (7,11), 6,956 (7,32), 7,197 (2,26), 7,205 (2,46), 7,219 (3,97), 7,226 (4,17), 7,240 (2,53), 7,247 (2,53), 7,494 (4,38), 7,502 (4,44), 7,516 (4,44), 7,523 (4,24), 7,577 (4,65), 7,592 (4,99), 7,600 (4,51), 7,614 (4,10), 8,030 (16,00), 8,102 (6,29), 8,126 (6,09), 8,610 (2,60), 8,629 (2,53), 9,514 (8,68).

Ejemplo 361

N-[(trans)-1-oxo-2-(tiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



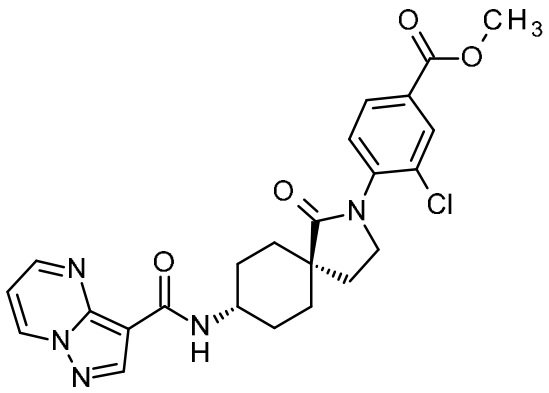
A una solución de 8-amino-2-(tiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (66,0 mg, 264 µmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (53,8 mg, 330 µmol) en DMF (780 µl) se le agregó PyBOP (165 mg, 316 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (230 µl, 1,3 mmol) y se agitó la reacción durante 16 h a temperatura ambiente. Para la elaboración, se vertió la reacción en agua y se filtró el precipitado resultante. Se lavó el residuo con agua y metanol y el producto en bruto se trituró con DMSO para dar después del secado bajo vacío el producto del título (62 mg)

LC-MS (Método 2): R_t = 0,99 min; MS (ESIneg): m/z = 394 $[M-H]^-$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,461 (1,69), 1,471 (1,69), 1,491 (1,81), 1,500 (1,98), 1,614 (1,35), 1,646 (3,69), 1,659 (2,97), 1,669 (2,64), 1,693 (2,21), 1,701 (2,44), 1,943 (1,95), 1,952 (2,08), 1,963 (1,29), 1,976 (1,95), 1,985 (1,73), 2,164 (3,30), 2,182 (5,38), 2,200 (3,46), 2,327 (0,89), 2,518 (3,02), 2,523 (1,98), 2,540 (16,00), 2,669 (0,89), 3,820 (3,95), 3,828 (1,49), 3,838 (6,28), 3,846 (1,96), 3,855 (4,29), 3,863 (1,24), 6,665 (3,48), 6,669 (3,79), 6,675 (3,95), 6,678 (3,88), 6,906 (3,88), 6,915 (3,36), 6,919 (4,52), 6,929 (4,43), 7,061 (4,48), 7,065 (4,81), 7,075 (4,05), 7,079 (3,68), 7,260 (3,49), 7,271 (3,46), 7,277 (3,51), 7,288 (3,66), 7,817 (2,79), 7,837 (2,71), 8,582 (13,87), 8,819 (4,28), 8,823 (4,40), 8,829 (4,18), 8,833 (3,97), 9,309 (4,35), 9,313 (4,51), 9,326 (4,52), 9,331 (3,94).

Ejemplo 362

3-cloro-4-{(trans)-1-oxo-8-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]-2-azaspiro[4.5]dec-2-il}benzoato de metilo



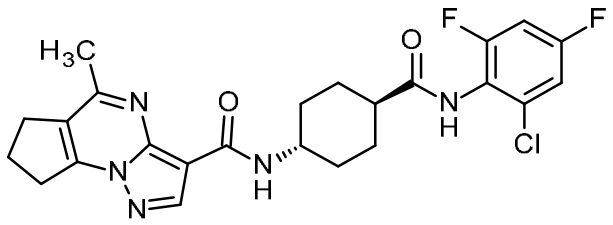
A una solución de 4-[8-amino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-2-il]-3-clorobenzoato de metilo (isómero 1) (69,0 mg, 205 µmol) y ácido pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (41,8 mg, 256 µmol) en DMF (2,5 ml) se le agregó PyBOP (128 mg, 246 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (180 µl, 1,0 mmol) y se agitó la reacción durante 3 días a temperatura ambiente. Para la elaboración, se vertió la reacción en agua helada y se filtró el precipitado resultante. Se lavó el residuo con agua y metanol para dar después del secado bajo vacío el producto del título (16 mg).

LC-MS (Método 2): Rt = 1,05 min; MS (ESIpos): m/z = 482 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,476 (0,62), 1,497 (1,06), 1,527 (1,12), 1,549 (0,45), 1,695 (3,02), 1,709 (2,63), 1,717 (2,57), 1,974 (1,17), 1,997 (1,06), 2,075 (16,00), 2,085 (0,67), 2,177 (1,73), 2,195 (3,36), 2,212 (1,85), 2,323 (2,35), 2,327 (3,24), 2,332 (2,29), 2,456 (1,51), 2,518 (15,50), 2,523 (10,85), 2,665 (2,46), 2,669 (3,36), 2,673 (2,41), 2,728 (1,12), 2,889 (1,34), 3,287 (0,62), 3,368 (0,73), 3,698 (1,85), 3,716 (3,19), 3,733 (1,68), 3,842 (0,56), 3,852 (0,50), 3,861 (0,62), 3,883 (14,15), 7,263 (1,73), 7,273 (1,62), 7,280 (1,62), 7,290 (1,73), 7,595 (2,74), 7,615 (3,02), 7,822 (1,57), 7,841 (1,51), 7,958 (1,96), 7,964 (2,01), 7,979 (1,62), 7,984 (1,79), 8,042 (3,52), 8,047 (2,97), 8,581 (6,60), 8,822 (1,96), 8,826 (2,07), 8,832 (1,90), 8,837 (1,85), 9,311 (2,13), 9,316 (2,01), 9,329 (2,07), 9,333 (1,90).

Ejemplo 363

N-{trans-4-[(2-cloro-4,6-difluorofenil)carbamoil]ciclohexil}-5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



A una solución de clorhidrato de trans-4-amino-N-(2-cloro-4,6-difluorofenil)ciclohexanocarboxamida (80,8 mg, 249 µmol) en DMF (2,0 ml) se le agregó PyBOP (172 mg, 331 µmol), N,N-diisopropiletilamina (190 µl, 1,1 mmol) seguido por la adición de ácido 5-metil-7,8-dihidro-6H-ciclopenta[e]pirazolo[1,5-

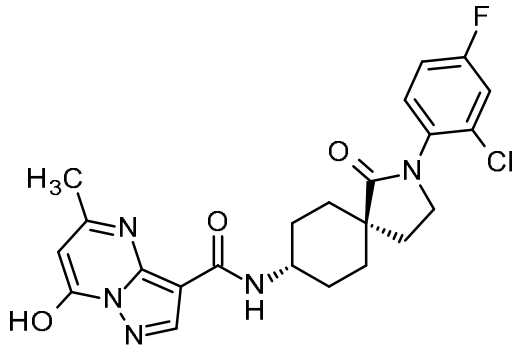
a]pirimidin-3-carboxílico (60,0 mg, 276 µmol) y se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Para la elaboración se vertió la mezcla en agua y se filtró el precipitado resultante. Se lavó el residuo con agua y se purificó el producto en bruto por HPLC [Instrumento: Labomatic Pump HD-5000, Labomatic SP-3000, Labocord 5000, Labomatic Labcol Vario 4000, Gilson GX-241, Columna: Chiralpak IE 5µm 250x30 mm Nr.027; Solvente: etanol / metanol / dietilamina 50:50:0,1 (v/v/v)flujo: 30 mL/min; temperatura: RT; MWD 254 nm] para dar el producto del título (78 mg).

LC-MS (Método 1): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 488 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,380 (1,03), 1,410 (1,20), 1,578 (1,20), 1,616 (1,14), 1,955 (1,37), 1,983 (1,09), 2,077 (1,26), 2,083 (1,83), 2,101 (1,20), 2,250 (1,37), 2,268 (1,94), 2,287 (1,49), 2,327 (0,80), 2,518 (3,71), 2,523 (2,40), 2,596 (16,00), 2,669 (0,80), 3,015 (1,43), 3,034 (2,29), 3,051 (1,31), 3,377 (2,06), 7,400 (0,80), 7,416 (1,03), 7,424 (1,43), 7,447 (1,83), 7,451 (1,26), 7,459 (0,86), 7,468 (1,03), 7,472 (1,09), 7,479 (0,80), 8,037 (1,66), 8,057 (1,60), 8,458 (7,49), 9,604 (1,83).

Ejemplo 364

N-[(trans)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida



A una solución de 8-amino-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (isómero 1) (80,0 mg, 270 µmol) y ácido 7-hidroxi-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxílico (65,1 mg, 337 µmol) en DMF (3,0 ml) se le agregó PyBOP (168 mg,

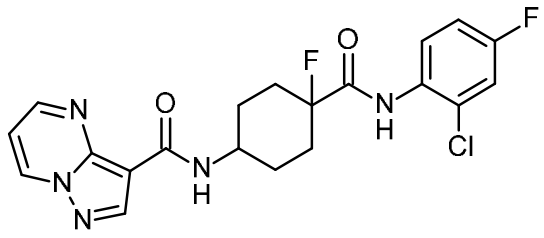
323 µmol) y N,N-diisopropiletilamina (230 µl, 1,3 mmol) y se agitó la reacción durante 12 h a temperatura ambiente. Para la elaboración se concentró la mezcla bajo presión reducida y se trató el residuo con metanol. Se filtró el precipitado resultante y se lavó el residuo con agua y metanol. Se concentró el líquido filtrado bajo presión reducida y se purificó mediante HPLC para dar el producto del título (3,5 mg)

LC-MS (Método 2): Rt = 0,78 min; MS (ESIpos): m/z = 472 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,456 (1,43), 1,466 (1,64), 1,487 (1,71), 1,496 (1,86), 1,515 (0,86), 1,527 (0,82), 1,615 (1,07), 1,639 (2,64), 1,648 (2,57), 1,681 (5,50), 1,713 (1,18), 1,880 (2,21), 1,907 (2,71), 2,120 (3,11), 2,138 (5,96), 2,155 (3,29), 2,322 (1,18), 2,326 (1,54), 2,332 (1,18), 2,380 (16,00), 2,522 (6,11), 2,664 (1,14), 2,668 (1,54), 2,673 (1,18), 3,158 (0,61), 3,171 (0,64), 3,619 (3,21), 3,636 (5,68), 3,653 (3,07), 3,783 (0,96), 3,803 (0,96), 5,742 (4,18), 7,289 (1,18), 7,296 (1,29), 7,311 (2,32), 7,317 (2,46), 7,331 (1,50), 7,339 (1,54), 7,459 (2,79), 7,473 (2,96), 7,480 (2,43), 7,495 (2,18), 7,578 (2,82), 7,585 (2,89), 7,600 (2,89), 7,607 (2,79), 8,184 (2,18), 8,203 (2,14), 8,361 (6,75), 11,703 (3,39).

Ejemplo 365

N-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-4-fluorociclohexil}pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida (isómero único)



Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (180 µl, 1,5 mmol) a una solución de ácido 1-fluoro-4-[(pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilcarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico (149 mg, 486 µmol) en diclorometano (9,2 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron 2-cloro-4-fluoroanilina (120 µl, 970 µmol) y piridina (200 µl, 2,4 mmol) y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente en un reactor de microondas. Para

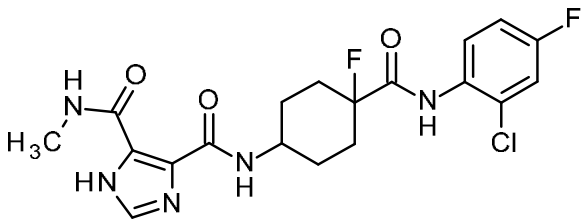
la elaboración, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla con diclorometano/i-propanol (4:1). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución de bicarbonato sódico y agua, se filtró la fase orgánica a través de un filtro hidrófobo y luego se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto por HPLC (Método 8) para dar el compuesto del título (142 g) como un isómero único.

LC-MS Method 1): R_t = 1,13 min; MS (ESIpos): m/z = 434 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,880 (3,51), 1,912 (4,61), 1,923 (3,90), 1,946 (6,30), 1,966 (3,20), 1,976 (3,03), 2,140 (1,30), 2,169 (1,69), 2,211 (1,50), 2,249 (1,66), 2,523 (6,00), 4,219 (1,89), 7,231 (2,05), 7,239 (2,36), 7,250 (5,60), 7,253 (4,13), 7,260 (8,28), 7,267 (5,06), 7,274 (3,33), 7,277 (5,60), 7,281 (3,21), 7,516 (4,00), 7,531 (4,49), 7,538 (7,92), 7,546 (4,70), 7,553 (4,00), 7,560 (4,69), 7,568 (4,41), 8,175 (3,32), 8,193 (3,30), 8,588 (16,00), 8,787 (5,28), 8,791 (5,69), 8,798 (5,53), 8,802 (5,06), 9,312 (5,15), 9,316 (5,54), 9,330 (5,55), 9,334 (5,09), 9,799 (3,74), 9,808 (3,69).

Ejemplo 366

N^4-{4-[(2-cloro-4-fluorofenil)carbamoil]-4-fluorociclohexil}-N^5-metil-1H-imidazol-4,5-dicarboxamida (isómero único)



Se agregó 1-cloro-1-dimetilamino-2-metil-1-propeno (330 µl, 2,7 mmol) a una solución de ácido 1-fluoro-4-({[5-(metilcarbamoil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}amino)ciclohexano carboxílico (214 mg, 685 µmol) en diclorometano (13 ml, 200 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron 2-cloro-4-fluoroanilina (250 µl, 2,1 mmol) y piridina (330 µl, 4,1

mmol) y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente en un reactor de microondas. Para la elaboración, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la mezcla con diclorometano/i-propanol (4:1). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución de bicarbonato sódico y agua, se filtró la fase orgánica a través de un filtro hidrófobo y luego se concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto en bruto por HPLC (Método 8) para dar el compuesto del título (96 g) como un isómero único.

LC-MS(Método 1): R_t = 1,12 min; MS (ESIpos): m/z = 440 $[M+H]^+$

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ [ppm]: 1,890 (9,46), 2,074 (2,41), 2,180 (1,42), 2,202 (1,15), 2,263 (1,39), 2,323 (1,60), 2,327 (2,08), 2,331 (1,51), 2,518 (15,88), 2,523 (13,08), 2,665 (1,48), 2,669 (1,99), 2,674 (1,39), 2,779 (12,87), 2,791 (12,96), 4,098 (1,90), 7,231 (2,14), 7,238 (2,41), 7,251 (3,13), 7,260 (3,59), 7,273 (2,56), 7,280 (2,71), 7,521 (4,10), 7,536 (5,24), 7,538 (5,91), 7,545 (6,51), 7,560 (6,30), 7,567 (4,73), 7,803 (16,00), 9,741 (2,74).

Adicionalmente, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención pueden ser convertidos en cualquier sal como se describe en la presente, mediante cualquier método el cual sea conocido por el experto en la técnica. Similarmente, se puede convertir cualquier sal de un compuesto de fórmula (I) de la presente invención en el compuesto libre, mediante cualquier método que sea conocido por el experto en la técnica.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

Esta invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la presente invención. Estas composiciones pueden ser utilizadas para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente que lo necesita. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesita de

tratamiento para la afección o enfermedad en particular. Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están compuestas por un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal del mismo, de la presente invención. Un portador farmacéuticamente aceptable es, preferentemente, un portador que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente en concentraciones consistentes con la actividad eficaz del ingrediente activo de tal modo que cualquier efecto secundario adjudicable al portador no vicie los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de compuesto es, preferentemente, aquella cantidad la cual produce un resultado o ejerce una influencia sobre la afección en particular que se está tratando. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica usando cualquier forma unitaria de dosificación convencional eficaz, incluyendo las preparaciones de liberación inmediata, lenta y programada en el tiempo, oralmente, parenteralmente, tópicamente, nasalmente, oftálmicamente, ópticamente, sublingualmente, rectalmente, vaginalmente, y rutas de administración similares.

Para la administración oral, los compuestos pueden ser formulados en preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, tabletas que se disuelven en la boca (troches), pastillas, comprimidos bucosolubles (melts), polvos, soluciones, suspensiones, o emulsiones, y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas. Las formas sólidas de dosificación unitaria pueden ser una cápsula que puede ser del tipo común de gelatina con vaina dura o blanda que contiene, por ejemplo, surfactantes, lubricantes, y rellenos inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de esta invención pueden ser comprimidos con bases para comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegrantes destinados a asistir en la desintegración y disolución del comprimido luego de la administración tales como almidón de papa, ácido algínico, almidón de maíz, y goma guar, goma tragacanto, acacia,

lubricantes destinados a mejorar el flujo de la granulación de comprimidos y a evitar la adhesión de material de comprimidos a las superficies de las matrices y punzones de comprimidos, por ejemplo talco, ácido esteárico, o estearato de magnesio, calcio o zinc, tintes, agentes colorantes, y agentes saborizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o saborizante de cereza, destinados a aumentar las cualidades estéticas y hacerlas más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para utilizar en las formas de dosificación líquidas orales incluyen fosfato dicálcico y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y polietilenalcoholes, ya sea con o sin la adición de un surfactante farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o agente emulsionante. Diversos otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar, de algún otro modo, la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo comprimidos, píldoras o cápsulas pueden ser recubiertas con goma laca, azúcar o ambos.

Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Los mismos proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión son ejemplificados por aquellos ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo los agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descritos anteriormente, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas naturales tales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfátidos naturales tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Las suspensiones oleosas pueden ser formuladas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesantes tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura, o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener además uno o más conservantes, por ejemplo, etil o n-propil p-hidroxibenzoato; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes o elíxires pueden ser formulados con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Las formulaciones de ese tipo también pueden contener un demulcente, y conservante, tal como metil y propil parabenos y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos de esta invención también pueden ser administrados por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinovial, intramuscular, o interperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto en preferentemente un diluyente fisiológicamente aceptable con un portador farmacéutico el cual puede ser un líquido estéril o mezcla de líquidos tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol tal como etanol, isopropanol, o hexadecil alcohol, glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol, glicerol cetales tal como 2,2-dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o, un glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado, con o sin la adición de un surfactante farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o agente emulsionante y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los aceites que pueden utilizarse en las formulaciones parenterales, ilustrativos, de esta invención son aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isosteárico y ácido

mirístico. Los ésteres de ácido graso adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos, amonio y trietanolamina y detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo, y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter, y monoglicéridos, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácido graso, y poli(oxietileno-oxipropileno)s o copolímeros de óxido de etileno u óxido de propileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como también mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención contienen, típicamente, entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 25% en peso del ingrediente activo en solución. Los conservantes y soluciones amortiguadoras también pueden utilizarse ventajosamente. A fin de reducir al mínimo o eliminar la irritación en el sitio de inyección, las composiciones de ese tipo pueden contener un surfactante no iónico que tiene un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB, por sus siglas en inglés) preferentemente entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de surfactante en una formulación de ese tipo oscila, preferentemente, entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso. El surfactante puede ser un solo componente que tiene el HLB antes mencionado o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tienen el HLB deseado.

Ejemplos de surfactantes utilizados en formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos de polietileno sorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados mediante la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Las suspensiones de ese tipo pueden ser formuladas de acuerdo con métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión tales como, por ejemplo,

carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes los cuales pueden ser un fosfátido de presentación natural tal como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenooxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución inyectable estéril o suspensión en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable, no tóxico. Los diluyentes y solventes que pueden ser empleados son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones de cloruro sódico isotónico y soluciones de glucosa isotónica. Adicionalmente, generalmente se emplean aceites fijos estériles como solventes o medios de suspensión. A tal fin, puede emplearse cualquier aceite fijo, blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden utilizarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Una composición de la invención también puede ser administrada en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden ser preparadas mezclando el fármaco con un excipiente adecuado que no irrita el cual es sólido a las temperaturas normales pero es líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Los materiales de ese tipo son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación empleada en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica (“parches”). Los parches transdérmicos de ese tipo pueden utilizarse para proporcionar la infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es muy conocida en la técnica (véase,

por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de América No. 5.023.252, concedida el 11 de junio, 1991, incorporada a la presente por referencia). Dichos parches pueden ser construidos para la administración continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones en gel liposómicas, de microesferas poliméricas y gel poliméricas que son conocidas en la técnica.

Puede resultar conveniente o necesario introducir la composición farmacéutica al paciente por medio de un dispositivo de administración mecánica. En la técnica se conoce la construcción y el uso de dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos. Las técnicas directas para, por ejemplo, administrar un fármaco directamente al cerebro generalmente involucran la colocación de un catéter de administración de fármaco en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hematoencefálica. Un sistema de administración implantable de ese tipo, empleado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, es descrito en la Patente de los Estados Unidos de América No. 5.011.472, concedida el 30 de abril, 1991.

Las composiciones de la invención pueden contener además otros ingredientes convencionales de mezclas farmacéuticamente aceptables, generalmente referidos como portadores o diluyentes, según sea necesario o deseado. Pueden emplearse procedimientos convencionales para preparar composiciones de ese tipo en formas apropiadas de dosificación. Dichos ingredientes y procedimientos incluyen aquellos descritos en las siguientes referencias, cada una de las cuales queda incorporada a la presente por referencia: Powell, M.F. *et al*., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1998**, 52(5), 238-311 ; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1999**, 53(6), 324-349 ; y Nema, S. *et al*., "Excipients y Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1997**, 51(4), 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos empleados comúnmente que se pueden utilizar según lo apropiado para formular la composición para su ruta pretendida de administración incluyen:

agentes acidificantes (ejemplos incluyen, entre otros, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen, entre otros, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen, entre otros, celulosa en polvo y carbón activado);

propulsores en aerosol (los ejemplos incluyen, entre otros, dióxido de carbono, CCl_2F_2, $F_2ClC\text{-}CClF_2$ y $CClF_3$)

agentes de desplazamiento de aire (los ejemplos incluyen, entre otros, nitrógeno y argón);

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen, entre otros, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato sódico);

conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen, entre otros, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen, entre otros, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, propil galato, ascorbato sódico, bisulfito sódico, sulfoxilato formaldehído sódico, metabisulfito sódico);

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen, entre otros, polímeros de bloques, caucho natural y sintético, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

agentes amortiguadores (los ejemplos incluyen, entre otros, metafosfato potásico, difosfato potásico, acetato sódico, citrato sódico anhidro y citrato sódico dihidrato)

agentes portadores (los ejemplos incluyen, entre otros, jarabe de acacia, jarabe aromático, elíxir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyección de cloruro sódico bacteriostático y agua bacteriostática para inyección)

agentes quelantes (los ejemplos incluyen, entre otros, edetato disódico y ácido edético)

colorantes (los ejemplos incluyen, entre otros, FD&C Rojo No. 3, FD&C Rojo No. 20, FD&C Amarillo No. 6, FD&C Azul No. 2, D&C Verde No. 5, D&C Naranja No. 5, D&C Rojo No. 8, caramelo y rojo de óxido férrico);

agentes aclarantes (los ejemplos incluyen, entre otros, bentonita);

agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen, entre otros, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, monoestearato de polioxietileno 50);

agentes encapsulantes (los ejemplos incluyen, entre otros, gelatina y ftalato acetato de celulosa)

saborizantes (los ejemplos incluyen, entre otros, aceite de anis, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainilla);

humectantes (los ejemplos incluyen, entre otros, glicerol, propilenglicol y sorbitol);

agentes de levigación (los ejemplos incluyen, entre otros, aceite mineral y glicerina);

aceites (los ejemplos incluyen, entre otros, aceite de arachis, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de sésamo y aceite vegetal);

bases para unguentos (los ejemplos incluyen, entre otros, lanolina, unguento hidrófilo, unguento de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, unguento blanco, unguento amarillo, y unguento de agua de rosa);

potenciadores de la penetración (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen, entre otros, monohidroxi o polihidroxi alcoholes, alcoholes mono-o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)

plastificantes (los ejemplos incluyen, entre otros, ftalato de dietilo y glicerol);

solventes (los ejemplos incluyen, entre otros, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de maní, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);

agentes endurecedores (los ejemplos incluyen, entre otros, alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol de estearilo, cera blanca y cera amarilla);

bases para supositorios (los ejemplos incluyen, entre otros, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

surfactantes (los ejemplos incluyen, entre otros, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato sódico y mono-palmitato de sorbitán);

agentes de suspensión (los ejemplos incluyen, entre otros, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y Veegum);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen, entre otros, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa);

anti-adherentes de comprimidos (los ejemplos incluyen, entre otros, estearato de magnesio y talco);

aglutinantes de comprimidos (los ejemplos incluyen, entre otros, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar comprimible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no entrecruzada, y almidón pregelatinizado);

diluyentes de comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen, entre otros, fosfato cálcico dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato sódico, fosfato sódico, sorbitol y almidón);

agentes de recubrimiento de comprimidos (los ejemplos incluyen, entre otros, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, ftalato acetato de celulosa y goma laca);

excipientes de compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen, entre otros, fosfato cálcico dibásico);

desintegrantes de comprimidos (los ejemplos incluyen, entre otros, ácido algínico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, polivinilpirrolidona entrecruzada, alginato sódico, glicolato almidón sódico y almidón);

deslizantes de comprimidos (los ejemplos incluyen, entre otros, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

lubricantes de comprimidos (los ejemplos incluyen, entre otros, estearato cálcico, estearato magnésico, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc);

opacantes de comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen, entre otros, dióxido de titanio);

agentes pulidores de comprimidos (los ejemplos incluyen, entre otros, cera de carnauba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen, entre otros, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

agentes de la tonicidad (los ejemplos incluyen, entre otros, dextrosa y cloruro sódico);

agentes de aumento de la viscosidad (los ejemplos incluyen, entre otros, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato sódico y tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen, entre otros, heptadecaetileno oxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietileno sorbitol, y estearato de polioxietileno).

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ser ilustradas de la siguiente manera:

Solución IV estéril: Se puede preparar una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención usando agua inyectable estéril y se regula el pH en caso necesario. Se diluye la solución para la administración hasta 1 – 2 mg/ml con dextrosa al 5% estéril y se administra como una infusión IV durante aproximadamente 60 min.

Polvo liofilizado para administración IV: se puede preparar una preparación estéril con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) 32- 327 mg/ml de citrato sódico, y (iii) 300 – 3000 mg de Dextrano 40. Se reconstituye la formulación con solución salina inyectable estéril o dextrosa 5% hasta una concentración de 10 a 20 mg/ml, que luego se diluye con solución salina o dextrosa 5% a 0,2 – 0,4 mg/ml, y se administra ya sea por bolo IV o por infusión IV durante 15 – 60 min.

Suspensión intramuscular: se puede preparar la siguiente solución o suspensión, para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto insoluble en agua, deseado de esta invención

5 mg/ml de carboximetilcelulosa sódica

4 mg/ml de TWEEN 80

9 mg/ml de cloruro sódico

9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas de Vaina Dura: Se prepara una gran cantidad de cápsulas unitarias rellenando cápsulas estándar de gelatina dura de dos piezas cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de Gelatina Blanda: Se prepara una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva y se inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 100 mg del ingrediente activo. Se lavan las cápsulas y se secan. Se puede disolver el ingrediente activo en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicina miscible en agua.

Comprimidos: Se prepara una gran cantidad de comprimidos mediante procedimientos convencionales de tal modo que la dosis unitaria sea de 100 mg de ingrediente activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón, y 98,8 mg de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o retardar la absorción.

Comprimidos/ Cápsulas de Liberación Inmediata: Estos son formas de dosificación orales sólidas preparadas mediante procesos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman oralmente sin agua para la disolución inmediata y administración de la medicación. Se mezcla el ingrediente activo en un ingrediente que contiene líquido tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos sólidos o comprimidos oblongos (caplets) por liofilización y técnicas de extracción en estado sólido. Los compuestos farmacológicos pueden ser comprimidos con azúcares viscoelásticos y termoelásticos y polímeros o componentes efervescentes para producir matrices porosas destinadas a la liberación inmediata, sin la necesidad de agua.

Terapias de combinación

El término “combinación” en la presente invención se utiliza como es sabido por los expertos en la técnica y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o kit de partes.

Una “combinación fija” en la presente invención se utiliza como es sabido por el experto en la técnica y está definido como una combinación donde el dicho primer ingrediente activo y el dicho segundo ingrediente activo están presentes en forma conjunta en una unidad de dosificación o en una entidad individual. Un ejemplo de una “combinación fija” es una composición farmacéutica donde el dicho primer ingrediente activo y el dicho segundo ingrediente activo están presentes en mezcla para la administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una “combinación fija” es una combinación farmacéutica donde el dicho primer ingrediente activo y el dicho segundo ingrediente activo están presentes en una unidad sin estar mezclados.

Una combinación no fija o “kit de partes” en la presente invención se utiliza como es sabido por el experto en la técnica y está definido como una combinación en la cual el dicho primer ingrediente activo y el dicho segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija de kit de partes es una combinación en la cual el dicho primer ingrediente activo y el dicho segundo ingrediente activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o kit de partes pueden ser administrados por separado, en forma consecutiva, en forma simultánea, concurrente o escalonados cronológicamente.

Los compuestos de esta invención pueden ser administrados como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos distintos donde la combinación no causa efecto adverso inaceptable alguno. La presente invención se refiere además a ese tipo de combinaciones. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden ser combinados con agentes quimioterapéuticos o agentes anticancerígenos conocidos, por ejemplo agentes

anti-hiper-proliferativos u otros agentes de indicación, y similares, así como también con mezclas y combinaciones de los mismos. Otros agentes de indicación incluyen, entre otros, agentes anti-angiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, anti-metabolitos, antibióticos intercaladores de ADN, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores enzimáticos, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, o anti-hormonas.

El término “agentes anticancerígenos quimioterapéuticos”, incluye, entre otros:

131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aflibercept, aldesleukin, alemtuzumab, ácido alendrónico, alitretinoina, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, Hexil aminolevulinato, amrubicina, amsacrina, anastrozol, ancestim, anetol ditioletiona, angiotensina II, antitrombina III, aprepitant, arcitumomab, arglabin, trióxido arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecan, bendamustina, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, bosutinib, brentuximab vedotin, busulfan, cabazitaxel, cabozantinib, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, capromab, carboplatino, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleukin, ceritinib, cetuximab, clorambucil, clormadinona, clormetina, cidofovir, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, copanlisib, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileukin diftitox, denosumab, depreótido, deslorelina, dexrazoxano, cloruro de dibrospidio, dianhidrogalactitol, diclofenac, docetaxel, dolasetron, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, enzalutamida, epirubicina, epitiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina zeta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, fentanilo, filgrastim, fluoximesterona, floxuridina, fludarabina, fluorouracil, flutamida, ácido folínico, formestano, fosaprepitant, fotemustina, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, ácido gadotérico meglumina, gadoversetamida, ácido gadoxético, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, Glucarpidasa,

glutoxim, GM-CSF, goserelina, granisetron, factor de estimulación de granulocitos, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxicarbamida, semillas de I-125, lansoprazol, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetan, ibrutinib, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfan, indisetron, ácido incadrónico, mebutato de ingenol, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, iobitridol, iobenguano (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecan, Itraconazol, ixabepilona, lanreótido, lapatinib, lasocolina, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina sódica, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalan, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxsalen, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab, molgramostim, mopidamol, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, nabilona, nabiximols, nafarelina, naloxona + pentazocina, naltrexona, nartograstim, nedaplatino, nelarabina, ácido neridrónico, nivolumabpentetreótido, nilotinib, nilutamida, nimorazol, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, nivolumab, obinutuzumab, octreótido, ofatumumab, mepesuccinato de omacetaxina, omeprazol, ondansetron, oprelvekin, orgoteina, orilotimod, oxaliplatino, oxicodona, oximetolona, ozogamicina, terapia de gen p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-103, palonosetron, ácido pamidrónico, panitumumab, pantoprazol, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, Perflubutano, perfosfamida, Pertuzumab, picibanil, pilocarpina, pirarubicina, pixantrona, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polivinilpirrolidona + hialuronato sódico, polisacárido-K, pomalidomida, ponatinib, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, prednisona, procarbazina, procodazol, propranolol, quinagolide, rabeprazol, racotumomab, cloruro de radio-223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustina, rasburicasa, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, etidronato de renio-186, rituximab, romidepsin, romiplostim, romurtida, roniciclib , samario (153Sm) lexidronam, sargramostim, satumomab, secretina, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol sódico, sorafenib,

stanozolol, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceleukina, tecnecio (99mTc) nofetumomab merpentan, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreótido, tegafur, tegafur + gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tirotropina alfa, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansina, treosulfan, tretinoina, trifluridina + tipiracil, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida, trombopoietina, triptófano, ubenimex, valatinib , valrubicina, vandetanib, vapreótido, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorubicina.

Los compuestos de la invención puede ser también administrados en combinación con agentes terapéuticos proteicos. Los agentes terapéuticos de proteína adecuados para el tratamiento del cáncer o de otros trastornos angiogénicos y para utilizar con las composiciones de la invención incluyen, entre otros, un interferón (por ejemplo, interferón .alfa., .beta., o .gamma.) anticuerpos monoclonales supraagonísticos, Tuebingen, vacuna de proteína TRP-1, Colostrinin, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileukina diftitox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, rinfabato de mecasermina, oprelvekin, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, inmunotoxina específica ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína, radioinmunoterapéuticos basados en L-19, AC-9301, vacuna NY-ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, Endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapotide, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab ligado a radioisótopo emisor de partículas alfa, EM-1421, vacuna HyperAcute, tucotuzumab celmoleukina, galiximab, HPV-16-E7, Javelin – cáncer de próstata, Javelin - melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredekin besudotox, WX-G250, Albuferon, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab, o 131I-chTNT-1/B. Los

anticuerpos monoclonales útiles como el agente terapéutico de proteína incluyen, entre otros,, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab, y infliximab.

Un compuesto de fórmula general (I) según lo definido en la presente se puede administrar opcionalmente en combinación con uno o más de los siguientes: ARRY-162, ARRY-300, ARRY-704, AS-703026, AZD-5363, AZD-8055, BEZ-235, BGT-226, BKM-120, BYL-719, CAL-101, CC-223, CH-5132799, deforolimus, E-6201, enzastaurina, GDC-0032, GDC-0068, GDC-0623, GDC-0941, GDC-0973, GDC-0980, GSK-2110183, GSK-2126458, GSK-2141795, MK-2206, novolimus, OSI-027, perifosina, PF-04691502, PF-05212384, PX-866, rapamicina, RG-7167, RO-4987655, RO-5126766, selumetinib, TAK-733, trametinib, triciribina, UCN-01, WX-554, XL-147, XL-765, zotarolimus, ZSTK-474.

En general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención servirá para:

(1) proporcionar una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración de cualquiera de los agentes por sí solo,

(2) proporcionar la administración de cantidades inferiores de los agentes quimioterapéuticos administrados,

(3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente con menos cantidad de complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con las quimioterapias de un solo agente y ciertas otras terapias combinadas,

(4) proporcionar el tratamiento de un espectro más amplio de diferentes tipos de cáncer en mamíferos, especialmente en seres humanos,

(5) proporcionar una mayor velocidad de respuesta entre los pacientes tratados,

(6) proporcionar un tiempo más largo de supervivencia entre los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia estándar,

(7) proporcionar un tiempo más largo para la progresión tumoral, y/o

(8) proporcionar resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como aquellos de los agentes empleados por sí solos, en comparación con las instancias conocidas donde otras combinaciones de agentes contra el cáncer producen efectos antagonísticos.

Métodos para Sensibilizar Células a la Radiación

En una realización distintiva, de la presente invención, un compuesto de la presente invención puede ser empleado para sensibilizar una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de la presente invención con anterioridad al tratamiento de radiación de la célula hace que la célula sea más susceptible al daño del ADN y a la muerte celular de lo que sería la célula en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de la invención. En un aspecto, la célula es tratada con al menos un compuesto de la invención.

Por lo tanto, la presente invención provee además un método para matar una célula, donde a una célula se le administra uno o más compuestos de la invención en combinación con terapia de radiación convencional.

La presente invención provee además un método para hacer que una célula sea más susceptible a la muerte celular, donde la célula es tratada con uno o más compuestos de la invención con anterioridad al tratamiento de la célula para causar o inducir la muerte celular. En un aspecto, después de que la célula haya sido tratada con uno o más compuestos de la invención, la célula es tratada con al menos un compuesto, o al menos un método, o una combinación de los mismos, a fin de causar el daño del ADN con el fin de inhibir la función de la célula normal o de matar la célula.

En una realización, se mata una célula tratando a la célula con al menos un agente de daño al ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de la invención para sensibilizar a la célula a la muerte celular, la célula es tratada

con al menos un agente que daña el ADN para matar a la célula. Los agentes de daño al ADN útiles en la presente invención incluyen, entre otros, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, rayos ultravioleta), agentes carcinogénicos, y agentes mutagénicos.

En otra realización, se mata una célula tratando la célula con al menos un método para causar o inducir el daño al ADN. Los métodos de ese tipo incluyen, entre otros, la activación de una ruta de señalamiento celular que da como resultado el daño al ADN cuando la ruta es activada, inhibición de una ruta de señalamiento celular que da como resultado daño al ADN cuando la ruta es inhibida, e inducción de un cambio bioquímico en una célula, donde el cambio da como resultado el daño al ADN. A modo de ejemplo no limitativo, se puede inhibir una ruta de reparación del ADN en una célula, evitando de ese modo la reparación del daño al ADN y dando como resultado una acumulación anormal del daño al ADN en una célula.

En un aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención a una célula con anterioridad a la radiación u otra inducción del daño al ADN en la célula. En otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención a una célula concomitantemente con la radiación u otra inducción del daño al ADN en la célula. En aún otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de la invención a una célula de inmediato después de haber comenzado la radiación u otra inducción del daño al ADN en la célula.

En otro aspecto, la célula está in vitro. En otra realización, la célula está in vivo.

Según lo mencionado con anterioridad, se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente invención inhiben eficazmente las tanquirasas y, por ende, se pueden utilizar para el tratamiento o profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades las cuales están acompañadas con crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolada, respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, particularmente en donde el crecimiento, proliferación y/o supervivencia

descontrolado de las células, respuestas inmunes celulares inapropiadas o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas se ven afectados por la inhibición de tanquirasas, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o las metástasis de los mismos, por ejemplo las leucemias y el síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores pulmonares de células pequeñas y de células no pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores cutáneos, y sarcomas, y/o las metástasis de los mismos.

De conformidad con otro aspecto, por lo tanto, la presente invención abarca un compuesto de fórmula general (I), o su estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, según lo descrito y definido en la presente, para utilizar en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, según lo mencionado *supra*.

Otro aspecto particular de la presente invención es, por lo tanto, el uso de un compuesto de fórmula general (I), descrito *supra*, o su estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad.

Por lo tanto, otro aspecto particular de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula general (I) descrito supra o su estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos para la manufactura de una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) o su estereoisómero, tautómero, N-óxido, hidrato, solvato o sal, particularmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, como se describe en la presente, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

Las enfermedades a las cuales se hace referencia en los tres párrafos precedentes son enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado(a), respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, o enfermedades que están acompañadas con crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado(a), respuestas inmunes celulares inapropiadas, o respuestas inflamatorias celulares inapropiadas, tales como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o las metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello que incluyen tumores cerebrales y metástasis cerebrales, tumores del tórax que incluyen tumores pulmonares de células pequeñas y de células no pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos que incluyen tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores cutáneos, y sarcomas, y/o las metástasis de los mismos.

El término “inapropiado” dentro del contexto de la presente invención, en particular en el contexto de las “respuestas inmunes celulares inapropiadas, o de las respuestas inflamatorias celulares inapropiadas”, como se utiliza en la presente, debe entenderse que significa una respuesta la cual es inferior a, o superior a la normal, y la cual está asociada con, es responsable de, o da como resultado, la patología de dichas enfermedades.

Preferentemente, el uso es en el tratamiento o profilaxis de enfermedades, donde las enfermedades son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o las metástasis de los mismos.

Enfermedades adicionalmente incluidas en el contexto de la presente invención son enfermedades metabólicas (por ejemplo diabetes y obesidad), fibrosis (por ejemplo fibrogénesis tumoral) e infección viral.

Método para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos

La presente invención se refiere a un método para el uso de los compuestos de la presente invención y las composiciones de los mismos, para tratar los trastornos

hiperproliferativos en mamíferos. Los compuestos pueden ser utilizados para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o la división celular, y/o producir apoptosis. Este método comprende la administración a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, de una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal, isómero, polimorfo, metabolito, hidrato, solvato o éster del mismo farmacéuticamente aceptable; etc. que es eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, entre otros, por ejemplo, la soriasis, queloides, y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia prostática benigna (BPH, por sus siglas en inglés), tumores sólidos, tales como cánceres mamarios, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductivos, tracto digestivo, tracto urinario, ojo, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Esos trastornos incluyen además linfomas, sarcomas, y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mamas incluyen, entre otros, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ, y carcinoma lobular in situ.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, entre otros, carcinoma pulmonar de células pequeñas y células no pequeñas, así como también adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Los ejemplos de cánceres cerebrales incluyen, entre otros, glioma del tallo cerebral e hipoftálmico, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como también tumor neuroectodérmico y pineal.

Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, entre otros, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, entre otros, cáncer de endometrio, de cuello uterino, ovario, vaginal, y bulbar, así como también sarcoma uterino.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, entre otros, cánceres anales, de colon, colorrectal, de esófago, de vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, de intestino delgado, y de las glándulas salivares.

Los tumores del tracto urinario incluyen, entre otros, cánceres de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y cánceres renales papilares humanos.

Cánceres oculares incluyen, entre otros, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres de hígado incluyen, entre otros, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma del ducto biliar intrahepático), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los cánceres cutáneos incluyen, entre otros, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer cutáneo de células Merkel, y cáncer cutáneo no melanoma.

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, entre otros, cáncer laríngeo, hipofaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, de labio y de la cavidad bucal y célula escamosa. Los linfomas incluyen, entre otros, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de células T cutáneas, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

Sarcomas incluyen, entre otros, sarcoma del tejido blando, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, entre otros, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogenosa crónica y leucemia de células pilosas.

Estos trastornos han sido bien caracterizados en seres humanos, aunque también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y se pueden tratar administrando composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término “tratar” o “tratamiento” como se utiliza a lo largo de este documento, se utiliza convencionalmente, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el fin de combatir, aliviar, reducir, mejorar la condición de, *etc*., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Métodos para tratar trastornos angiogénicos

La presente invención provee además métodos para tratar trastornos y enfermedades asociadas con angiogénesis excesiva y/o anormal.

La expresión inapropiada y ectópica de angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Una cantidad de afecciones patológicas están asociadas con el crecimiento de vasos sanguíneos extraños. Estos incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión de la vena retinal isquémica, y retinopatía del prematuro [Aiello et al. New Engl. J. Med. **1994**, 331, 1480; Peer et al. Lab. Invest. **1995**, 72, 638], Degeneración macular relacionada con la edad (age-related macular degeneration) [AMD ; ver, Lopez et al. Invest. Opththalmol. Vis. Sci. **1996**, 37, 855], glaucoma neovascular, soriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (AR), reestenosis, restenosis intra-stent, reestenosis de injerto vascular, etc. Adicionalmente, el mayor suministro de sangre asociado con tejido cancerígeno y neoplásico, fomenta el crecimiento, lo que conduce a un rápido agrandamiento tumoral y metástasis. Adicionalmente, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una vía de escape para las células descontroladas, fomenta la metástasis y la consecuente diseminación del cáncer. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos de angiogénesis antes mencionados, por ejemplo, mediante la inhibición y/o reducción de la formación de vasos sanguíneos; inhibiendo, bloqueando, reduciendo, disminuyendo, etc. la proliferación de células endoteliales u otros tipos involucrados en la angiogénesis, así como también causando la muerte celular o apoptosis de dichos tipos celulares.

Dosis y administración

En base a las técnicas estándares de laboratorio conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos hiper-proliferativos y angiogénicos, mediante ensayos de toxicidad estándares y mediante ensayos farmacológicos estándares para la determinación del tratamiento de las afecciones identificadas anteriormente en mamíferos, y mediante comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que son utilizados para tratar estas afecciones, se puede determinar fácilmente la

dosificación eficaz de los compuestos de esta invención para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del ingrediente activo que será administrada en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con consideraciones tales como el compuesto en particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado, y la naturaleza y grado de la afección tratada.

La cantidad total del ingrediente activo que será administrada generalmente oscilará entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día, y preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles oscilarán entre una dosificación de una a tres veces al día a una dosificación de una vez cada cuatro semanas. Por añadidura, "feriados de fármaco" en los cuales un paciente no recibe la dosificación de un fármaco durante un cierto período de tiempo, pueden ser beneficiosos para el equilibrio general entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una unidad de dosificación puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y se puede administrar una o más veces al día o menos de una vez al día. La dosis diaria promedio para la administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión será preferentemente entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario promedio será, preferentemente, entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diaria promedio será, preferentemente, entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diaria promedio será, preferentemente, entre 0,1 y 200 mg administrados entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica será, preferentemente, aquella requerida para mantener una dosis diaria entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosificación por inhalación diaria promedio será, preferentemente, entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.

Naturalmente, el régimen de dosificación inicial y de continuación específico para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y la severidad de la afección según lo determinado por la persona que brinda el diagnóstico interviniente, la

actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos, y similares. El modo deseado de tratamiento y la cantidad de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o éster o composición farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser determinados por los expertos en la técnica con el empleo de ensayos convencionales de tratamiento.

Preferentemente, las enfermedades de dicho método son tumores hematológicos, tumor sólido y/o las metástasis de los mismos.

Los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados en particular en terapia y prevención, es decir en la profilaxis, del crecimiento tumoral y las metástasis, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con o sin tratamiento previo del crecimiento tumoral.

Los métodos para analizar una propiedad particular farmacológica o farmacéutica son bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los experimentos ejemplares de ensayo descritos en la presente sirven para ilustrar la presente invención y la invención no se encuentra limitada a los ejemplos ofrecidos.

Ensayos biológicos:

Se ensayaron los ejemplos en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensayaron más de una vez, los datos son reportados como valores promedios o bien como valores medios, donde

- el valor promedio, también referido como el valor medio aritmético, representa la suma de los valores obtenidos dividido por la cantidad de veces ensayado, y
- el valor medio representa el número del medio del grupo de valores cuando se posiciona en orden ascendente o descendente. Si el número de valores en el conjunto de datos es impar, el valor medio es el valor del medio. Si

el número de valores en el conjunto de datos es par, el valor medio es la media aritmética de los dos valores del medio.

Se sintetizaron los ejemplos una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores promedio o valores medios calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de los ensayos de una o más tandas sintéticas.

6 Ensayos bioquímicos

6.1 Ensayos de TNKS1

Ensayo A de TNKS1

Se evaluó la potencia de los compuestos de acuerdo con la invención mediante la aplicación de un ensayo de inhibición *in vitro*. La ribosilación dependiente de NAD^+ catalizada por TNKS1 de un sustrato proteico adecuado se detectó usando un formato de ensayo basado en la unión de biotina/ estreptavidina disponible comercialmente [Kit de Ensayo de Ribosilación de Histona TNKS1 Histone Ribosylation Assay Kit (NAD^+ con marca de Biotina), Catálogo #80579; BPS Bioscience, San Diego, USA]. Aquí, se detectó la incorporación de un NAD+ marcado con biotina durante la reacción de ribosilación catalizada por TNKS1 con una lectura quimioluminiscente acoplada a estreptavidina-HRP. La intensidad de la señal de lectura es proporcional a la NAD^+ incorporada. La inhibición de TNKS1 conduce a una incorporación disminuida de NAD^+ y consecuentemente a una intensidad más baja de la señal de lectura. La concentración de un compuesto de ensayo el cual inhibe la actividad enzimática en 50% (corresponde a la mitad de la intensidad de la señal de lectura normada) se informa como IC_{50}.

Protocolo

Se llevó a cabo el ensayo en un formato de MTP de 384 pocillos de acuerdo con el protocolo del fabricante [http://www.bpsbioscience.com/poly-adp-ribose-polymerase/assay-kit/tnks1-histone-ribosylation-assay-kit-biotin-labeled-nad-80579 que referencia: Brown, J.A., Marala, R.B. J. Pharmacol. Toxicol. Methods 2002 47:137] y usando un lector de MTP BMG Pherastar [BMG-Labtech, Offenburg, Alemania].

Ensayo B de TNKS1

Se evaluó la potencia de los compuestos seleccionados de acuerdo con la invención aplicando un ensayo modificado de inhibición in vitro. Aquí, se detectó la ribosilación NAD^+-dependiente catalizada por TNKS1 de la enzima misma (auto-parsilación) usando [^{3}H]-NAD^+ como sustrato y aplicando el método de ensayo de proximidad por centelleo (SPA) para detectar TNKS1 parsilada, marcada con tritio. La intensidad de la señal de lectura es proporcional al [^{3}H]-NAD^+ incorporado. La inhibición de TNKS1 conduce a una disminución de la incorporación de [^{3}H]-NAD^+ y, por consiguiente, a una intensidad más baja de la señal de lectura. La concentración de un compuesto de ensayo el cual inhibe la actividad enzimática en 50% (corresponde a la mitad de la intensidad de la señal de lectura normada) se informa como IC_{50}.

Protocolo de Ensayo de Auto-Parsilación

Se llevó a cabo el ensayo en un formato de MTP de 96 pocillos con la muestra de enzima TNKS1 idéntica y muestra de NAD^+ como en el ensayo de ribosilación de histona con las siguientes modificaciones: se diluyó la muestra de enzima TNKS1 con una solución amortiguadora de ensayo modificada (MES 50 mM pH 7.0, DTT 1 mM, 0,01% Triton X-100) hasta una concentración final de TNKS1 6 nM y 10x solución de NAD^+ con la solución amortiguadora de ensayo modificada (ver lo que antecede) hasta una solución final 0,445x NAD^+ dopada con 100 Bq/µl de [^{3}H]-NAD^+ [Catálogo #NET443H050UC, Perkin Elmer, Waltham , Massachusetts, USA]. Se incubó la solución sustrato (10 µl) con diferentes concentraciones del compuesto de ensayo (2,5 ul en 10 % DMSO en solución amortiguadora de ensayo modificada) o control (2,5 ul de 10 % DMSO en solución amortiguadora de ensayo modificada solamente) y enzima (10 µl) durante toda la noche a temperatura ambiente. Se midió el tritio incorporado después de la adición de 50 µl de perlas de SPA (1 mg/ml) [Catálogo #RPNQ0095 20 mg/ml, Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts, USA; diluido 1:10 con solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, PBS Catálogo #D8537, Sigma-Aldrich, Steinheim, Alemania] y detección de la emisión fotónica con un lector de placas de recuento beta [Wallac MicroBeta®, Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts, USA].

6.2 Ensayos de TNKS2

Ensayo A de TNKS2

Se evaluó la potencia de los compuestos de acuerdo con la invención aplicando un ensayo de inhibición *in vitro*. Se detectó la ribosilación NAD^+-dependiente catalizada por TNKS2 de un sustrato de proteína adecuado usando un formato de ensayo basado en biotina/ estreptavidina disponible comercialmente [Kit de Ensayo de Ribosilación de Histona de TNKS2 Histone Ribosylation Assay Kit (NAD^+ con marca de biotina), Catálogo #80572; BPS Bioscience, San Diego, USA]. Aquí, la incorporación de un NAD^+ marcado con biotina durante la reacción de ribosilación catalizada por TNKS2 se detectó con una lectura quimioluminiscente acoplada a estreptavidina-HRP. La intensidad de la señal de lectura es proporcional al NAD^+ incorporado. La inhibición de TNKS2 conduce a una incorporación disminuida de NAD^+ y, por consiguiente, a una intensidad más baja de la señal de lectura. La concentración de un compuesto de ensayo el cual inhibe la actividad enzimática en 50% (corresponde a la mitad de la intensidad de la señal de lectura normada) se informa como IC_{50}.

Protocolo

Se llevó a cabo el ensayo en un formato de MTP de 384 pocillos de acuerdo con el protocolo del fabricante [http://www.bpsbioscience.com/poly-adp-ribose-polymerase/assay-kit/tnks2-histone-ribosylation-assay-kit-biotin-labeled-nad-80572 referencia: Brown, J.A., Marala, R.B. J. Pharmacol. Toxicol. Methods 2002 47:137]. y usando un lector de MTP BMG Pherastar [BMG-Labtech, Offenburg, Alemania].

Ensayo B de TNKS2

Se evaluó la potencia de los compuestos seleccionados de acuerdo con la invención aplicando un ensayo de inhibición in vitro modificado. Aquí, la ribosilación NAD^+-dependiente catalizada por TNKS2 de la enzima misma (auto-parsilación) se detectó usando [^{3}H]-NAD^+ como sustrato y aplicando el método de ensayo de proximidad por centelleo (SPA) para detectar TNKS2 parsilada, marcada con tritio. La intensidad de la señal de lectura es proporcional a la

incorporación de [^{3}H]-NAD$^+$. La inhibición de TNKS2 conduce a una disminución de la incorporación de [^{3}H]-NAD$^+$ y, por consiguiente, a una intensidad de señal de lectura más baja. La concentración de un compuesto de ensayo el cual inhibe la actividad enzimática en 50% (corresponde a la mitad de la intensidad de la señal de lectura normada) se informa como IC_{50}.

Protocolo de Ensayo de Auto-Parsilación

El ensayo se llevó a cabo en un formato de MTP de 96 pocillos con la muestra de enzima TNKS2 idéntica y la muestra de NAD$^+$ como en el ensayo de ribosilación de histona con las siguientes modificaciones: se diluyó la muestra de enzima TNKS2 con una solución amortiguadora de ensayo modificada (MES 50 mM pH 7.0, DTT 1 mM, 0,01% Triton X-100) hasta una concentración final de 6 nM de TNKS2 y 10x solución de NAD$^+$ con la solución amortiguadora de ensayo modificada (ver lo que antecede) hasta una concentración final de 0.445x solución de NAD$^+$ dopada con 100 Bq/µl de [^{3}H]-NAD$^+$ [Catálogo #NET443H050UC, Perkin Elmer, Waltham , Massachusetts, USA]. Se incubó la solución de sustrato (10 µl) con diferentes concentraciones del compuesto de ensayo (2,5 µl en 10 % DMSO en solución amortiguadora de ensayo modificada) o control (2,5 µl 10 % DMSO en solución amortiguadora de ensayo modificada solamente) y enzima (10 µl) durante toda la noche a temperatura ambiente. Se midió el tritio incorporado después de la adición de 50 ul de perlas de SPA (1 mg/ml) [Catálogo #RPNQ0095 20 mg/ml, Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts, USA; diluido 1:10 con solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco, Catálogo PBS #D8537, Sigma-Aldrich, Steinheim, Alemania] y detección de la emisión de fotones con un lector de placas de recuento beta [Wallac MicroBeta®, Perkin Elmer, Waltham, Massachusetts, USA].

6.3 Ensayo de PARP1

Se evaluó la potencia de los compuestos de acuerdo con la invención usando un kit de ensayo de unión de biotina/estreptavidina comercialmente disponible de BPS Bioscience, San Diego, USA (Catálogo #80551). Se detectó la incorporación de un NAD$^+$ marcado con biotina durante la ribosilación catalizada por PARP1 de un sustrato de proteína adecuado con el empleo de una lectura

quimioluminiscente acoplada a estreptavidina-HRP. La intensidad de la señal de lectura es proporcional a la incorporación de NAD^+. La inhibición de PARP1 conduce a una incorporación disminuida de NAD^+ y, por consiguiente, a una intensidad de la señal de lectura más baja. La concentración de un compuesto de ensayo que inhibe la actividad enzimática en un 50% (corresponde a la mitad de la intensidad de la señal de lectura normada) se informa como IC_{50}.

Protocolo

Se llevó a cabo el ensayo en un formato de MTP de 96 pocillos de acuerdo con el protocolo del fabricante (Catálogo No. 80551) y usando un lector de MTP BMG Pherastar [BMG-Labtech, Offenburg, Alemania].

6.4 Ensayo de PARP2

Se evaluó la potencia de los compuestos de acuerdo con la invención usando un kit de ensayo de unión a biotina/estreptavidina comercialmente disponible de BPS Bioscience, San Diego, USA (Catálogo #80551). Se detectó la incorporación de un NAD^+ marcado con biotina durante la ribosilación catalizada por PARP2 de un sustrato de proteína adecuado usando una lectura quimioluminiscente acoplada a estreptavidina-HRP. La intensidad de la señal de lectura es proporcional a la incorporación de NAD^+. La inhibición de PARP2 conduce a una incorporación disminuida de NAD^+ y, por consiguiente, a una intensidad más baja de la señal de lectura. La concentración de un compuesto de ensayo que inhibe la actividad enzimática en un 50% (corresponde a la mitad de la intensidad de la señal de lectura normada) se informa como IC_{50}.

Protocolo

Se llevó a cabo el ensayo en un formato de MTP de 96 pocillos de acuerdo con el protocolo del fabricante (Catálogo No. 80552) y usando un lector de MTP BMG Pherastar [BMG-Labtech, Offenburg, Alemania].

7 Ensayos Celulares

7.1 Medición de la actividad inhibidora de compuestos seleccionados en la cascada de señalamiento de Wnt tipo salvaje: Ensayo TOP/FOP en HEK293

A fin de descubrir y caracterizar moléculas pequeñas las cuales inhiben la ruta de Wnt tipo salvaje, se empleó un ensayo de reportero celular. Se generó la célula del ensayo correspondiente mediante transfección de la línea de células mamíferas HEK293 (ATCC, #CRL-1573) con el vector Super TopFlash (Morin, Science 275, 1997, 1787-1790; Molenaar et al., Cell 86 (3), 1996, 391-399). Se cultiva la línea de células HEK293 a 37°C y 5% de CO_2 en DMEM (Life Technologies, #41965-039), suplementada con glutamina 2 mM, HEPES 20 mM, piruvato 1,4 mM, 0,15% de bicarbonato de Na y 10% de suero bovino fetal (GIBCO, #10270). Se generaron transfectantes estables mediante selección con 300 µg/ml de Higromicina.

En un enfoque paralelo, células HEK293 fueron cotransfectadas con el vector control FOP y pcDNA3. El vector FOP es idéntico al constructo TOP, aunque contiene en lugar de elementos TCF funcionales una secuencia aleatorizada, no funcional. Para esta transfección, se generó también una línea de células transfectadas estable, en función de la selección con Geneticina (1 mg/ml).

En la preparación del ensayo, las dos líneas celulares se cultivaron en placas 24 h antes del comienzo del ensayo a 10000 células por pocillo en una placa de microtítulo (MTP) de 384 pocillos en 30 µl de medio de crecimiento. Antes del ensayo del compuesto, se registró una curva de respuesta a la dosis para la expresión de luciferasa dependiente de Wnt estimulando la línea celular de ensayo con Wnt-3a recombinante humana (R&D, #5036-WN-010) en diferentes concentraciones durante 16 h a 37°C y 5% de CO_2 seguido por la medición subsiguiente de luciferasa, para determinar la Wnt-3a EC_{50} para la línea de células HEK293 en el día del ensayo. La Wnt-3a humana recombinante se aplicó de ese modo entre 2500 y 5 ng/ml en etapas dobles de dilución.

Se determinó la actividad inhibidora selectiva de moléculas pequeñas en la ruta de Wnt tipo salvaje después de la incubación paralela de ambas (TOP y FOP) líneas de células reporteras HEK293 con una dilución de compuesto seriada de 50 µM a 15 nM en etapas de diluciones de 3.16 veces en solución amortiguadora

CAFTY (cloruro sódico 130 mM, cloruro de potasio 5 mM, HEPES 20 mM, cloruro de magnesio 1 mM, bicarbonato sódico 5 mM, pH 7.4) que contenía Ca^{2+} 2 mM y BSA al 0,01%.

Los compuestos se prediluyeron en forma seriada en 100% DMSO y luego 50 veces en la solución amortiguadora de dilución de compuesto CAFTY (descrita anteriormente). De esta dilución, se agregaron 10 µl en combinación con la concentración EC_{50} de Wnt3a recombinante a las células en 30 µl de medio de crecimiento y se incubó durante 16 horas a 37°C y 5% CO_2. Luego, se agregó solución amortiguadora de ensayo de luciferasa (1:1 mezcla de solución amortiguadora sustrato de luciferasa (Tricina 20 mM, sulfato de magnesio 2,67 mM, EDTA 0,1 mM, DTT 4 mM, 270 µM de Coenzima A, 470 µM de Luciferina, 530 µM de ATP, ajuste del ph a pH 7.8 con un volumen suficiente de hidróxido sódico 5M) y solución amortiguadora Triton (30 ml de Triton X-100, 115 ml de glicerol, 308 mg de Ditiotreitol, 4,45 g de fosfato de hidrógeno disódico dihidrato, 3,03 g de Tris . HCl, y 1l de H_2O, pH 7.8) en un volumen igual para determinar la expresión de luciferasa como una medida de la actividad de señalamiento de Wnt en un luminómetro. Se determinó la actividad inhibidora de Wnt como IC_{50} de las curvas de respuesta a la dosis resultantes.

7.2 Ensayo de Estabilización de Axina

Se evaluó el efecto in vitro e in vivo de la inhibición de Tanquirasa sobre la estabilización de Axina celular usando el ensayo Peggy Simple Western con separación basada en tamaño e inmunodetección de Axina2. Se sembraron células SW403 (meramente a título enunciativo) a 50000 células por pocillo en placas de 96 pocillos. Luego de la incubación durante toda la noche, las células fueron tratadas con compuestos del ensayo y vehículo a 37 °C durante 24 horas. A continuación, se lavaron las células con PBS y luego se lisaron en 15 µl de solución amortiguadora de lisis (solución amortiguadora M-PER, Thermo Scientific # 78505) con inhibidores completos de proteinasa y fosfatasa (Roche, #11836153001 y # 04906837001). Se centrifugaron los lisados y se cosecharon los sobrenadantes para el análisis. Se homogeneizaron xenoinjertos tumorales de estudios in vivo en tubos de 2 ml de Precellys®24 (Bertin Technologies,

Villeurbanne, Francia) seguido por centrifugación para obtener lisados tumorales. Se llevaron a cabo ensayos Simple Western basados en electroforesis capilar con Peggy Sue™ NanoPro 1000 (ProteinSimple, California, USA). Se detectaron las cantidades de proteína de Axina2 (meramente a título enunciativo) usando anticuerpo anti-Axina2 (Cell Signaling, Catálogo #2151), se cuantificó usando el área bajo la curva, y se normalizó contra GAPDH (anti-GAPDH, Zytomed Systems GmbH, Catálogo #RGM2-6C5, Berlín, Alemania).

7.3 RT-PCR en tiempo real para el análisis cuantitativo de transcripción génica

RT-PCR en tiempo real que emplea un sistema de detección fluorogénico TaqMan es un ensayo simple y sensible para el análisis cuantitativo de la transcripción génica. El sistema de detección fluorogénico TaqMan puede monitorear la PCR en tiempo real usando una sonda de hibridación fluorogénica con marcado dual (sonda TaqMan) y una polimerasa con actividad de exonucleasa 5'-3'.

Se cultivaron células de diferentes líneas de células cancerígenas (como HCT116, meramente a título enunciativo) a 500-1000 células/pocillo en placas de cultivo celular de 384 pocillos. Para la lisis celular, se eliminó el medio celular cuidadosamente. Se lavaron las células cuidadosamente una vez con 50 µl/pocillo de PBS. Luego, se agregaron 9,75 µl/pocillo de buffer de lisis celular (Tris HCl 50 mM pH 8,0, cloruro sódico 40 mM, cloruro de magnesio 1,5 mM, 0,5 % IGEPAL CA 630, tiocianato de guanidio 50mM) y 0,25 µl de RNASeOUT (40 U/µl, Invitrogen, 10777-019)) por pocillo. Se incubó la placa durante 5 min a temperatura ambiente. Luego, se agregaron 30 µl de agua libre de DNAsa/RNAsa por pocillo y se mezclaron los lisados. El aislamiento del ARN total de tejidos tumorales se llevó a cabo usando el Mini Kit de ARN Tisular InviTrap® Spin (#1062100300, STRATEC MOLECULAR).

Para la RT-PCR en una etapa se transfirieron 2 µl de lisado (cada uno) a una placa de PCR de 384 pocillos. La reacción PCR estaba compuesta por 5 µl 2x One Step RT qPCR MasterMix Plus, 0,05 µl de Inhibidor Euroscript RT/RNAse (50 U/µl, 20 U/µl) y 200 nM de la mezcla de Cebador/ Sonda de Hidrólisis apropiada (secuencias cebadoras de cebador delantero, inverso y sonda se proporcionan a

continuación para cada gen de interés analizado o gen constitutivo “house keeping”). Se agregaron 10 µl de agua por pocillo. Se cerró herméticamente la placa con un film óptico adhesivo. El protocolo de RT-PCR se estableció con 30 min 48°C, luego 10 min 95°C seguido por 50 ciclos de 15 seg 95°C/1 min 60°C y un paso de enfriamiento de 40°C durante 30 seg usando un Lightcycler LS440 de Roche. Se calculó la expresión relativa usando valores de CP del gen de interés (por ejemplo AXINA2, meramente a título enunciativo) y un gen constitutivo (L32).

Cebadores utilizados

L32 (cebador delantero: AAGTTCATCCGGCACCAGTC (SEC ID NO. 1); cebador inverso: TGGCCCTTGAATCTTCTACGA (SEC ID NO. 2); sonda: CCCAGAGGCATTGACAACAGGG (SEC ID NO. 3))

AXINA2 (cebador delantero: AGGCCAGTGAGTTGGTTGTC (SEC ID NO. 4); cebador inverso: AGCTCTGAGCCTTCAGCATC (SEC ID NO. 5); sonda: TCTGTGGGGAAGAAATTCCATACCG (SEC ID NO. 6))

8 Eficacia In vivo en modelos de xenoinjerto

Se emplearon modelos de xenoinjertos subcutáneos en ratones inmunocomprometidos para evaluar la eficacia antitumoral in vivo de los compuestos.

8.1 Estudios de máxima dosis tolerable (MTD, por sus siglas en inglés)

Con anterioridad a los estudios de eficacia, se determinó la máxima dosis tolerable (MTD) mediante el siguiente protocolo: Ratones desnudos femeninos (NMRI (nu/nu), Taconic M&B A/S) recibieron una dosis oral definida del compuesto de ensayo diariamente o cada dos días durante 7 días consecutivos seguido por un período de observación de 7 días sin dosificación. Se monitorearon diariamente el peso corporal individual y la letalidad.

La MTD es definida como máxima dosis aplicable a) sin que ningún animal pierda más del 10% del peso corporal en comparación con el peso corporal inicial y b) sin letalidad alguna durante la fase de tratamiento.

8.2 Estudios de eficacia in vivo

Para medir la eficacia antitumoral, se analizaron los compuestos de ensayo en modelos de xenoinjertos en ratones. Los compuestos de ensayo fueron dosificados oralmente en su respectiva MTD así como también en dosificaciones sub-MTD. En el caso en que no se pudiera determinar la MTD en estudios previos de MTD, los compuestos era dosificados a una dosis diaria máxima de 200 mg/kg (aplicados ya sea en una sola dosis o separados en 2 dosis de 100 mg/kg).

Los compuestos fueron analizados principalmente en un modelo de teratocarcinoma de ovario (PA-1) y en diversos modelos de cáncer colorrectal en ratones hembra inmunocomprometidos.

A tal fin, se inyectaron subcutáneamente 1-5x10^6 células tumorales (suspendidas en 0,1 ml de 50% medio de cultivo celular /50% Matrigel) en el flanco de cada animal. Se distribuyeron los animales aleatoriamente en grupos de tratamiento cuando los tumores habían alcanzado un área promedio de 20-30 mm^2 y se inició el tratamiento. Se midieron el peso corporal y el área tumoral de cada animal 2-3 veces semanalmente, dependiendo del crecimiento tumoral. Se terminaron los estudios, cuando los animales en los grupos control (que recibieron solamente soluciones vehículo del compuesto) o grupos de tratamiento alcanzaron áreas tumorales ~150 mm^2. En ese momento, todos los grupos en el estudio terminaron, los tumores fueron aislados y pesados.

Como parámetro primario para la eficacia antitumoral, se calcularon la relación Tratamiento/Control (T/C) de los pesos tumorales finales (peso tumoral medio del grupo de tratamiento dividido por peso tumoral medio del grupo vehículo).

8.3 Estudios de Modo de Acción in vivo

Para determinar el Modo de Acción (MoA) in vivo de los compuestos de ensayo, se utilizaron los mismos modelos in vivo a los descritos en 8.2. Los animales que tenían tumores fueron tratados durante al menos 3 días con MTD y también con dosis sub-MTD. Al finalizar el estudio, se aislaron los tumores y se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido. Se aislaron el ARN y proteína total de muestras tumorales siguiendo los protocolos estándares.

Se midieron la expresión del gen objetivo Wnt/β-catenina y la abundancia de la proteína Axina2 mediante qRT-PCR estándar y métodos Western blotting (ver 7.2 y 7.3).

Tabla 1: Valores IC_{50} para ejemplos seleccionados en ensayo celular HEK293 TOP y FOP así como también en ensayo bioquímico de TNKS1 y TNKS 2

Ejemplo	HEK293 TOP IC_{50} [µM]	HEK293 FOP IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS1 IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS2 IC_{50} [µM]
1	0,052	50	0,073	0,072
2	0,025	50	0,55	0,23
3	0,013	50	0,01	0,0081
4	0,01	50	0,0022	0,0021
5	0,19	50	0,15	0,11
6	0,055	50	0,077	0,06
7	0,03	50	0,024	0,027
8	2,1	50	4,1	2,3
9	0,18	50	0,085	0,11
10	0,09	50	0,25	0,24
11	0,14	50	0,26	0,21
12	0,072	50	0,0037	0,0072
13	0,095	50	0,01	0,019
14	0,12	50	0,063	0,037
15	0,071	50	0,052	0,042
16	1,4	50	1,1	1,2
17	0,049	50	0,084	0,09
18	0,15	50	0,094	0,12
19	0,089	50	0,12	0,16
20	0,22	50	0,09	0,13
21	0,079	50	0,037	0,083
22	0,024	50	0,01	0,0053

Ejemplo	HEK293 TOP IC_{50} [µM]	HEK293 FOP IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS1 IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS2 IC_{50} [µM]
23	0,11	50	0,021	0,025
24	0,086	50	0,021	0,017
25	0,063	50	0,013	0,011
26	0,14	50	0,062	0,08
27	0,035	50	0,03	0,019
28	0,024	50	0,068	0,026
29	0,93	50	0,65	0,59
30	44	40	> 10	> 10
31	0,25	50	0,15	0,12
32	0,27	50	0,36	0,28
33	0,7	50	0,72	0,38
34	0,21	50		
35	17	50	>10	>10
36	4,9	50	>10	>10
37	43	50	>10	>10
38	0,44	50		
39			0,38	0,1
40	0,46	50		
41	21	50	>10	>10
42	0,12	50	0,12	0,12
43	0,13	50	0,081	0,074
44	0,081	50	0,048	0,15
45	0,16	50	0,31	0,13
46	0,097	50	0,065	0,025
47	0,39	16	0,53	0,42
48	0,41	14	0,41	0,31
49	0,68	32	0,4	0,13
50	0,35	50	0,11	0,17

Ejemplo	HEK293 TOP IC_{50} [µM]	HEK293 FOP IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS1 IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS2 IC_{50} [µM]
51	0,29	50	0,083	0,031
52	0,15	40	0,022	0,011
53	0,4	50	0,15	0,047
54	0,62	50	0,46	0,68
55	0,28	50	0,74	0,49
56	0,99	50	0,84	0,37
57	0,31	50	0,44	0,16
58	1,1	50	0,74	0,71
59	1,3	50	0,95	0,5
60	0,62	24	>10	2,2
61	0,021	50	0,12	0,034
62	12	50	>10	2
63	0,054	50	0,057	0,031
64	0,74	27	0,059	0,049
65	0,23	50	0,17	0,19
66	0,25	50	0,31	0,28
67	0,22	50	0,25	0,28
68	0,12	33	0,06	0,079
69	0,17	50	0,057	0,057
70	0,22	29	0,078	0,076
71	0,1	23	0,18	0,066
72	0,14	50	0,055	0,026
73	0,4	19	0,27	0,19
74	0,19	32	0,084	0,073
75	0,37	50	0,084	0,1
76	0,23	50	0,094	0,078
77	0,27	50	0,037	0,06
78	0,13	9,7	0,075	0,089

Ejemplo	HEK293 TOP IC_{50} [µM]	HEK293 FOP IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS1 IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS2 IC_{50} [µM]
79	0,14	43	0,17	0,1
80	0,09	23	0,062	0,05
81	0,15	6,8	0,1	0,072
82	0,38	50	0,3	0,25
83	0,24	29	0,61	0,27
84	0,23	50	0,37	0,23
85	0,13	24	0,049	0,023
86	0,094	14	0,03	0,022
87	0,06	50	0,027	0,051
88	2,4	50	3,6	7,1
89	1,2	24	1,2	1,6
90	1,9	33	3,1	2,7
91	1,8	50	2,8	6,8
92	3,2	21	>10	10
93	1,5	12	0,79	1,6
94	0,61	50	1,3	1,6
95	2,1	39	2,4	4,3
96	0,022	18	0,04	0,028
97	0,034	18	0,045	0,039
98	0,57	50	0,054	0,039
99	0,051	20	0,068	0,11
100	0,2	39	0,18	0,11
101	0,36	35	0,16	0,1
102	0,12	50	0,33	0,2
103	0,41	27	0,52	0,29
104	0,088	50	0,063	0,066
105	0,24	50	0,19	0,12
106	0,4	50	0,049	0,015

Ejemplo	HEK293 TOP IC_{50} [µM]	HEK293 FOP IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS1 IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS2 IC_{50} [µM]
107	0,88	50	0,12	0,074
108	0,18	50	0,052	0,06
109	3	50	0,062	0,038
110	0,27	50	0,31	0,086
111	0,073	50	0,52	0,21
112	0,19	50	0,15	0,068
113	0,094	50	0,11	0,052
114	1,6	50	0,86	0,48
115	0,18	50	0,16	0,19
116	0,33	8,7	0,58	0,59
117	0,22	50	0,34	0,46
118	0,3	50	0,089	0,067
119	0,39	50	0,56	0,61
120	0,14	7,1	0,21	0,26
121	0,03	50	0,4	0,33
122	0,47	50	0,24	0,19
123	0,66	50	1	0,48
124	0,29	8,9	0,23	0,26
125	0,069	50	0,12	0,13
126	0,19	50	0,082	0,065
127	0,22	50	0,32	0,3
128	0,24	50	0,088	0,096
129	0,41	39	0,045	0,034
130	0,022	50	0,034	0,018
131	0,14	50		
132	0,051	50	0,064	0,029
133	0,29	50	0,14	0,055
134	0,14	50	0,074	0,033

Ejemplo	HEK293 TOP IC_{50} [µM]	HEK293 FOP IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS1 IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS2 IC_{50} [µM]
135	0,038	50	0,048	0,029
136	0,0012	50	0,013	0,0047
137	5	50	0,011	0,0033
138	0,0061	50	0,022	0,007
139	0,0011	50	0,011	0,0042
140	0,00086	50	0,012	0,0069
141	0,0018	50	0,011	0,0065
142	0,068	41	0,093	0,08
143	0,22	33	0,21	0,15
144	0,25	25	0,19	0,23
145	0,15	15	0,33	0,28
146	0,72	29	0,15	0,1
147	0,054	50	0,15	0,077
148	0,14	50	3,9	1,3
149	0,19	50	0,29	0,17
150	0,08	50	0,17	0,035
151	0,11	50	0,47	0,15
152	0,091	50		0,14
153	0,53	50		0,17
154	0,13	50	0,087	0,057
155	0,13	50	0,14	0,091
156	0,19	50	0,39	0,23
157	8,3	50	0,45	0,28
158	0,034	50		0,15
159	0,014	50		0,13
160	0,013	50	0,008	0,0034
161	0,055	50	0,0041	0,0016
162	0,0094	40	0,013	0,0082

Ejemplo	HEK293 TOP IC_{50} [µM]	HEK293 FOP IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS1 IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS2 IC_{50} [µM]
163	0,0024	50	0,013	0,0059
164	0,0092	50	0,037	0,028
165	0,0038	35	0,012	0,0063
166	0,00069	50	0,0074	0,0026
167	0,13	50	0,66	0,27
168	0,00023	50	0,0073	0,0031
169	0,033	50	0,035	0,014
170	2	50	2,4	1,5
171	0,45	50	0,4	0,15
172	0,41	50	0,98	0,51
173	0,19	50	0,2	0,18
174	0,079	50		0,24
175	1,6	1,3	10	10
176	0,35	5,3	0,16	0,13
177	0,071	40	0,013	0,0092
178	0,56	50	0,33	0,23
179	0,41	50	0,97	0,33
180	7,6	50	>10	>10
181	9,6	24	>10	>10
182	0,19	50	2,2	1
183	0,21	50	0,70	0,40
184	0,021	50	0,010	0,0062
185	0,0061	50	0,0087	0,0017
186	0,0021	50	0,018	0,0074
187	0,0059	50	0,012	0,0043
188	0,00068	50		0,0027
189	0,00030	9,8		0,0056
190	0,000060	12		0,0028

Ejemplo	HEK293 TOP IC_{50} [µM]	HEK293 FOP IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS1 IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS2 IC_{50} [µM]
192	0,00021	50		0,0053
193	0,00060	16		0,0050
194	0,0015	50		0,0048
195	0,0013	50	0,011	0,0071
196	0,00074	35	0,0067	0,0024
197	0,00074	19	0,0045	0,0021
198	0,0017	19	0,0080	0,0031
199	0,00098	21	0,0075	0,0030
200	0,00017	30	0,0069	0,0026
201	0,00054	22	0,0055	0,0022
202	0,00055	39	0,0073	0,0029
203	25	50	0,63	0,48
204	0,048	50		0,16
205	0,50	25	> 10	2,5
206	0,50	25	> 10	> 10
207	3,5	50	10	> 10
208	0,66	50	5,6	3,2
209	0,099	50	1,2	0,24
210	0,28	25	0,39	0,092
211	0,27	25	0,43	0,074
212	0,088	38	0,56	0,29
213	0,14	30	0,34	0,22
214	0,016	50	0,012	0,0053
215	0,0055	50	0,0075	0,0022
216	0,071	50	0,57	0,34
217	0,0037	50	0,0061	0,0017
218	0,016	50	0,014	0,0048
219	0,0056	0,50		0,0075

Ejemplo	HEK293 TOP IC_{50} [µM]	HEK293 FOP IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS1 IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS2 IC_{50} [µM]
220	0,0026	38		0,010
221	0,0015	18	0,011	0,0038
222	0,0021	50	0,013	0,0065
223	0,27	50		1,2
224	0,00083	50	0,014	0,011
225	0,059	50	0,0060	0,0025
226	0,032	0,50	0,0082	0,0033
227	0,088	50		0,15
228	0,060	0,50		0,42
229	0,057	50		
230	0,030	0,50		0,28
231	0,0080	0,50		0,0038
232	0,0064	50	0,0085	0,0033
233	0,0090	50	0,071	0,025
234	0,59	50		0,21
235	0,23	0,50		0,029
236	0,35	50		0,019
237	0,00014	50		0,0089
238	0,043	0,50		0,40
239	0,073	0,50		0,57
240	0,029	0,50		0,51
241	0,00099	8,1		0,019
242	0,0071	50		0,021
243	0,0015	50		0,011
244	0,0037	0,50		0,0064
245	0,10	50		0,72
246	0,00015	50		0,0059
247	0,49	13		6,0

Ejemplo	HEK293 TOP IC_{50} [µM]	HEK293 FOP IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS1 IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS2 IC_{50} [µM]
248	5,1	50		> 10
249	14	50		> 10
250	50	50		> 10
251	2,5	50		> 10
252	50	50		> 10
253	20	19		> 10
254	10	50		> 10
255	50	50		> 10
256	0,0023	50	0,012	0,012
257	0,0014	50	0,010	0,0057
258	0,0023	50	0,013	0,0063
259	0,0086	50	0,012	0,0063
260	0,0028	50	0,0074	0,0017
261	0,0046	50		0,017
262	0,000080	50		0,0070
263	0,0027	50		0,011
264	0,0023	33	0,020	0,0040
265	0,0035	50	0,0064	0,0048
266	0,0066	50	0,020	0,0068
267	0,0032	50	0,0099	0,0052
268	0,076	50	0,54	0,23
269	0,065	50	0,80	0,29
270	0,0089	50	0,16	0,28
271	0,0036	50	0,015	0,0059
272	0,20	50		0,64
273	0,0019	50		0,011
274	0,0028	38		0,071
275	0,60	11		0,30

Ejemplo	HEK293 TOP IC_{50} [µM]	HEK293 FOP IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS1 IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS2 IC_{50} [µM]
276	0,027	32	0,18	0,089
277	0,040	31	0,26	0,15
278	0,090	50	0,45	0,17
279	0,064	50	0,29	0,17
280	0,023	50	0,22	0,094
281	0,043	50	0,33	0,28
282	0,041	8,0	0,31	0,16
283	0,44	20	10	4,3
284	0,10	6,8	0,65	0,22
285	0,092	16	0,63	0,38
286	0,028	50	8,6	4,4
287	0,069	50		0,021
288	0,0014	20	0,0067	0,0028
289	0,0018	16	0,0087	0,0029
290	0,0047	16	0,0062	0,0017
291	0,0049	50		0,0086
292	0,0016	10		0,0088
293	0,0016	50		0,0079
294	0,046	50		0,15
295	0,0010	12		0,0092
296	0,0013	35		0,0083
297	0,0069	9,3	0,010	0,0076
298	0,0049	50	0,0061	0,0020
299	0,00090	50	0,0071	0,0020
300	0,018	0,50	0,094	0,045
301	0,028	0,50	0,13	0,080
302	0,042	0,50	0,17	0,069
303	0,014	0,50		0,032

Ejemplo	HEK293 TOP IC_{50} [µM]	HEK293 FOP IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS1 IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS2 IC_{50} [µM]
304	0,011	0,50		0,047
305	0,0081	0,50		0,065
306	0,012	0,50		0,067
307	0,03	50		
308	0,0054	11		0,11
309	0,10	50		0,045
310	0,015	13		0,27
311	0,030	50		0,041
312	0,024	0,50		0,0041
313	0,0027	0,50		0,010
314	0,0063	0,50		0,022
315	0,0039	0,50		0,014
316	0,0016	0,50		0,0050
317	0,0014	0,50		0,0087
318	0,0020	0,50		0,0087
319	50	50		> 10
320	0,027	50		0,0094
321	0,0060	24		0,052
322	0,0014	21		0,012
323	0,097	50		0,93
324	0,0030	0,50		0,019
325	0,023	50		0,10
326	0,060	50		0,18
327	0,0070	31		0,029
328	0,050	27		0,075
329	0,26	40		0,16
330	0,0050	30		0,011
331	0,0065	30		0,076

Ejemplo	HEK293 TOP IC_{50} [µM]	HEK293 FOP IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS1 IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS2 IC_{50} [µM]
332	0,57	35		4,7
333	0,055	30		0,67
334	0,0095	50	0,012	0,0049
335	0,65	50		> 10
336	0,054	50		0,87
337	1,1	50		> 10
338	1,9	18		> 10
339	3,1	50		> 10
340	0,077	25		0,85
341	2,9	50		> 10
342	0,84	35		1,3
343	0,0023	24		0,016
344	0,0040	50		0,021
345	0,017	8,2		0,044
346	0,059	50		0,53
347	2,4	50		4,0
348	0,0018	50		0,0092
349	0,014	50		0,043
350	0,0012	50		0,020
351	6,7	50	0,15	0,056
352	7,5	50	0,35	0,12
353	0,0072	28		0,027
354	0,015	19		0,026
355	0,0034	50		0,0084
356	0,026	50		
357	0,0053	50		
358	0,0057	50		0,041
359	4,0	50	> 10	> 10

Ejemplo	HEK293 TOP IC_{50} [µM]	HEK293 FOP IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS1 IC_{50} [µM]	Ensayo B de TNKS2 IC_{50} [µM]
360	10	50	2,5	1,7
361	0,56	50		3,9
362	0,0039	31		0,033
363	0,021	50	0,057	0,019
364	0,17	50		
365	21	35	> 10	> 10
366	25	50	> 10	> 10