

DERIVADOS PIRROLIDINA ESPIRO-CONDENSADOS COMO INHIBIDORES DE ENZIMAS DESUBIQUITINANTES (DUB)

La presente invención se refiere a compuestos novedosos y a métodos para la
5 fabricación de inhibidores de enzimas desubiquitinantes (DUB). En particular, la invención se refiere
a la inhibición de Cezanne 1. La invención se refiere además al uso de inhibidores de DUB en el
tratamiento del cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

El enunciado o la discusión de un documento de publicación aparentemente previa
en esta especificación no necesariamente debe tomarse como un reconocimiento de que el
documento es parte del estado de la técnica o de que es conocimiento general común.

La ubiquitina es una proteína pequeña que consiste de 76 aminoácidos que es
15 importante para la regulación de la función de proteínas en la célula. La ubiquitilación y la
desubiquitilación son procesos enzimáticamente mediados por los cuales la ubiquitina se une
covalentemente o se escinde de una proteína objetivo. Estos procesos han estado implicados en la
regulación de muchas funciones celulares, incluida la progresión del ciclo celular, la apoptosis, la
modificación de los receptores de la superficie celular, la regulación de la transcripción del ADN y la
20 reparación del ADN. Por lo tanto, el sistema de ubiquitina ha estado implicado en la patogénesis de
numerosos estados de enfermedad incluyendo inflamación, infección viral, disfunción metabólica,
trastornos del CNS y oncogénesis.

Las moléculas de ubiquitina se escinden de las proteínas desubiquitilando enzimas
(DUB), de las cuales hay aproximadamente 95 DUB en células humanas, divididas en subfamilias
25 basadas en la homología de secuencia. La familia del tumor ovárico (OTU) consiste en al menos 14
DUB activos y se caracterizan por la presencia de un dominio OTU y la tendencia a dividir las
cadenas de ubiquitina de una manera específica de enlace. Cezanne 1, también conocida como
OTUD7B, es una proteína de 843 aminoácidos que se identificó debido a su similitud con el miembro
de la familia OTU A20 que se ha demostrado bioquímicamente que tiene una fuerte preferencia por
30 los enlaces de cadena de ubiquitina K11.

Se ha demostrado que Cezanne 1 actúa como un regulador negativo tanto de la vía
canónica como no canónica de NF- κ B. Se ha demostrado que Cezanne 1 actúa sobre la ruta
canónica procesando cadenas K63 en la proteína RIP1 y en la ruta no canónica mediante
desubiquitilación del componente inhibidor TRAF3 (factor 3 asociado al receptor de TNF). También
35 se ha demostrado que tiene un papel en la hipoxia al regular los niveles de proteína HIF1 α (factor

inducible por hipoxia 1a). ARNsi de Cezanne 1 disminuyó los niveles de proteína HIF1α bajo hipoxia y, en consecuencia, disminuyó la expresión del gen objetivo HIF1α. El derribo de Cezanne 1 condujo a niveles más altos de apoptosis después de la hipoxia. Dado que HIF1α tiene propiedades oncogénicas, y Cezanne 1 tiene un papel pro-supervivencia en la hipoxia, se ha sugerido que Cezanne 1 es un buen objetivo para la intervención farmacológica.

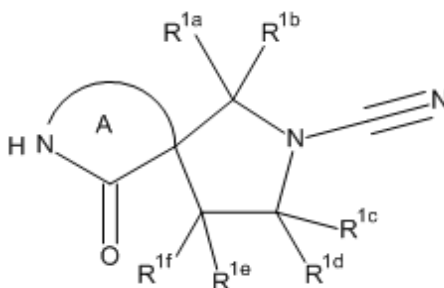
Se ha demostrado que Cezanne 1 facilita la activación de las células T y las respuestas inflamatorias al regular la ubiquitinación de ZAP70 (Hu et al 2016 Journal of Exploratory Medicine). Esto muestra que la inhibición de Cezanne 1 conduciría a una reducción en la respuesta inflamatoria. Existe una necesidad continua de compuestos que inhiban DUB tales como Cezanne para el tratamiento de la inflamación.

Se ha demostrado que Cezanne 1 tiene un papel en la proliferación celular, la migración y la invasión al antagonizar la internalización y degradación de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). Cezanne 1 y Cezanne 2 se identificaron en una revisión genética para encontrar una enzima DUB para EGFR. La sobreexpresión de Cezanne 1 condujo a niveles más elevados de EGFR fosforilado, niveles más bajos de estabilización ubiquilada de EGFR y EGFR. En las células de cáncer de mama MDA-MB-231, la eliminación de Cezanne 1 provocó una disminución de la invasión y la migración. Analysis of The Cancer Genome Atlas by Pareja *et al.* (2012) mostraron que Cezanne 1 estaba sobreexpresada en el cáncer de mama y que la amplificación del gen se observó en un tercio de los tumores de mama. El nivel de expresión de Cezanne 1 se correlacionó con un mal pronóstico. Aunque ha habido un puñado de inhibidores de DUB publicados en la literatura, existe una necesidad continua de compuestos y composiciones farmacéuticas que inhiban los DUB tales como Cezanne 1 y USP30 para el tratamiento del cáncer u otras indicaciones en las que se observa actividad de DUB.

25

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I)



30

(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} representan cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o R^{1a} y R^{1b} forman juntos un anillo de cicloalquilo opcionalmente sustituido, R^{1c} y R^{1d} forman juntos un anillo de cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R^{1d} junto con R^{1e} forma un anillo de cicloalquilo opcionalmente sustituido;

10 R^{1e} y R^{1f} representan cada uno independientemente hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o R^{1e} forma un anillo de cicloalquilo opcionalmente sustituido con R^{1f} o R^{1d};

el anillo A es un anillo heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros que puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente.

15 En un aspecto, la invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento del cáncer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20

La figura 1 proporciona una imagen de Cezanne 1 purificado de células de mamíferos. La proteína purificada por FLAG o las concentraciones indicadas de BSA se separaron por SDS-PAGE y se tiñeron con tinción de proteína Imperial (Pierce Biotechnology).

25 La figura 2 es un gráfico que muestra la actividad proteolítica de Cezanne 1 medida usando un ensayo de polarización de fluorescencia. Se incubaron diversos volúmenes de Cezanne 1 purificado como se indica con un péptido marcado con TAMRA unido a ubiquitina a través de un enlace isopeptídico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30

Las definiciones y explicaciones siguientes son para los términos como se usan a través de todo este documento incluyendo tanto la especificación como las reivindicaciones. La referencia a compuestos como se describe en este documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula I), incluye referencia a la fórmula I y II que incluyen cualquier modalidad subgenérica de la misma.

35

Cuando cualquier grupo de los compuestos de fórmula I se ha mencionado como opcionalmente sustituido, este grupo puede estar sustituido o no sustituido. La sustitución puede ser por uno o más de los sustituyentes especificados los cuales pueden ser iguales o diferentes. Será apreciado que el número y naturaleza de los sustituyentes será seleccionado para evitar cualesquier combinaciones indeseables estéricamente.

En el contexto de la presente especificación, a menos que se indique lo contrario, un grupo sustituyente alquilo, alquilenilo, alcoxi, alquenilo, o alquinilo (o enlazador), o un radical alquilo, alquenilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Las cadenas de alquilo, alquilenilo y alquenilo también pueden incluir heteroátomos intermedios tales como oxígeno.

Alquilo de C_x-C_y se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que tiene átomos de carbono x-y que pueden ser lineales o ramificados. Por ejemplo, alquilo de C_1-C_6 contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . "Ramificado" significa que está presente al menos un punto de ramificación del carbono en el grupo. Por ejemplo, terc-butilo e isopropilo son ambos grupos ramificados. Ejemplos de grupos alquilo de C_1-C_6 incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. Alquilo de C_1-C_6 , alquilo de C_1-C_4 y alquilo de C_1-C_3 dentro de las definiciones de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^6 , R^7 , R^{7a} , Q^1 , y dentro de la definición de sustituyentes para R^2 , puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en este documento. Los ejemplos de alquilo de C_1-C_6 sustituido incluyen, por lo tanto, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CN , CH_2OH y CH_2CH_2OH .

Un grupo o radical alquilenilo de C_x-C_y puede ser lineal o ramificado y se refiere a un grupo hidrocarburo divalente que tiene un átomo de hidrógeno menos de alquilo de C_x-C_y como se definió anteriormente. Alquilenilo de C_1-C_6 puede incluir heteroátomos intermedios tales como oxígeno, y por lo tanto incluye grupos alquilenoxi. El alquinoxio como se emplea en este documento también se extiende a modalidades en las que el o un átomo de oxígeno (por ejemplo, un único átomo de oxígeno) está localizado dentro de la cadena alquilenilo, por ejemplo $CH_2CH_2OCH_2$ o CH_2OCH_2 . Los ejemplos de grupos alquilenilo de C_1-C_6 incluyen metileno, metilenoxi, etileno, etilenoxi, n-propileno, n-propilenoxi, n-butileno, n-butilenoxi, metilmetileno y dimetilmetileno. A menos que se indique lo contrario, alquilenilo de C_1-C_6 , alquilenilo de C_1-C_4 y alquilenilo de C_1-C_3 dentro de las definiciones de R^5 , Q^1 , Q^{2a} , Q^{2b} y Q^{2c} pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más de los sustituyentes definidos aquí.

Alquenilo de C_2-C_6 se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace e incluye

alquenilo de C₂-C₄. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-hexenilo, 2-metil-1-propenilo, 1,2-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo y 1-hexadienilo. A menos que se indique lo contrario, el alquenilo de C₂-C₆ dentro de las definiciones de Q₁ y dentro de la definición de sustituyentes para R², puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en este documento.

Alquenileno de C₂-C₆ se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene un átomo de hidrógeno menos a partir de alquenilo de C₂-C₆ como se definió anteriormente. Los ejemplos de alquenileno de C₂-C₆ incluyen etenileno, propenileno y butenileno. A menos que se indique lo contrario, el alquenileno de C₂-C₆ dentro de las definiciones de Q¹, Q^{2a}, Q^{2b} y Q^{2c} puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en este documento.

Alquinilo de C₂-C₆ se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etinilo, propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 1-hexinilo. A menos que se especifique lo contrario, el alquinilo de C₂-C₆, dentro de las definiciones de Q¹ y dentro de la definición de sustituyentes para R², puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos aquí.

Alcoxi de C₁-C₆ se refiere a un grupo o parte de un grupo que tiene un grupo alquilo -O-C_x-C_y según la definición de alquilo de C_x-C_y anterior. Alcoxi de C₁-C₆ contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alcoxi de C₁-C₆ incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi. Alcoxi como se emplea en el presente documento también se extiende a modalidades en las que el átomo o un átomo de oxígeno (por ejemplo, un único átomo de oxígeno) está localizado dentro de la cadena alquilo, por ejemplo CH₂CH₂OCH₃ o CH₂OCH₃. De este modo, el alcoxi se puede unir a través de carbono al radical de la molécula, por ejemplo, -CH₂CH₂OCH₃, o alternativamente, el alcoxi se une a través del oxígeno al radical de la molécula, por ejemplo, -O-alquilo de C₁₋₆. En un caso, el alcoxi se une a través del oxígeno al radical de la molécula pero el grupo alcoxi contiene un átomo de oxígeno adicional, por ejemplo -OCH₂CH₂OCH₃. A menos que se especifique lo contrario, alcoxi de C₁-C₆ y alcoxi de C₁-C₃ dentro de las definiciones R^{1e}, R^{1f}, Q¹, y dentro de la definición de sustituyentes para R², pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más de los sustituyentes definidos aquí. Los ejemplos de alcoxi de C₁-C₆ sustituido incluyen, por lo tanto, OCF₃, OCHF₂, OCH₂CF₃, CH₂CH₂OCH₃ y CH₂CH₂OCH₂CH₃.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a átomos de cloro, bromo, flúor o yodo, en particular átomos de cloro o flúor.

El término "oxo" significa =O.

El término "amino" significa -NR'R" donde R' y R" representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de C₁-C₃.

El término "amido" significa $-C(O)NR'R''$ donde R' y R'' representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de C_1-C_3 .

Para evitar dudas, se entenderá que los anillos de cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo descritos en este documento y dentro de las definiciones de R^2 , R^8 , anillo A, no incluyen
 5 ninguna estructura de anillo inestable o, en el caso de heteroarilo y anillos heterocíclicos sistemas, cualquier enlace O-O, O-S o S-S. Los sistemas de anillos pueden ser monocíclicos o bicíclicos. Los sistemas de anillos bicíclicos incluyen sistemas de anillo puentado, fusionado y espiro. Si está presente un sustituyente puede estar unido a cualquier átomo adecuado del anillo el cual puede ser un átomo de carbono o, en el caso de los sistemas de anillos heteroarilo y heterocíclico, un
 10 heteroátomo. La sustitución en un anillo también puede incluir un cambio en el átomo del anillo en la posición de la sustitución. Por ejemplo, la sustitución en un anillo de fenilo puede incluir un cambio en el átomo del anillo en la posición de sustitución de carbono a nitrógeno, dando como resultado un anillo de piridina.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo no aromático, monocíclico, saturado o
 15 parcialmente insaturado, en donde todos los átomos del anillo son carbono y tienen el número de átomos en el anillo como se indica. Por ejemplo, cicloalquilo de C_3-C_{10} se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico que contiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo de C_3-C_{10} son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y decahidronaftalenilo. Los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen sistemas de anillos puentados tales
 20 como bicicloheptano y biciclooctano. A menos que se especifique lo contrario, el cicloalquilo dentro de las definiciones de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^2 , R^8 , puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en este documento.

Un grupo/radical "arilo" se refiere a cualquier grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico que comprende al menos un grupo aromático y que tiene de 5 a 10 miembros de anillo de
 25 átomo de carbono. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. Los anillos bicíclicos pueden ser anillos aromáticos fusionados donde ambos anillos son aromáticos, por ejemplo, naftalenilo. Los grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo, más preferiblemente fenilo. A menos que se especifique lo contrario, el arilo dentro de las definiciones de R^{1e} , R^{1f} , R^2 , R^8 , puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en este documento.

"Heteroarilo" como se usa en el presente documento significa un radical aromático poliinsaturado, monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene al menos uno y hasta 5
 30 heteroátomos, particularmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y los átomos del anillo restantes son átomos de carbono, en combinaciones estables conocidas por la persona experta. Los átomos de nitrógeno y azufre del anillo heteroarilo se oxidan opcionalmente, y el o los
 35 átomos de nitrógeno son opcionalmente cuaternizados. Un anillo heteroarilo puede ser un solo anillo

aromático o un anillo bicíclico fusionado en donde el sistema de anillo bicíclico puede ser aromático, o uno de los anillos fusionados es aromático y el otro está al menos parcialmente saturado. En un ejemplo, un heteroarilo bicíclico es uno en el que el sistema de anillo condensado completo es aromático. Un heteroarilo bicíclico puede tener al menos un heteroátomo en cualquiera de los

5 anillos condensados. Por ejemplo, un anillo bicíclico con un anillo aromático fusionado a un anillo parcialmente saturado puede contener al menos un heteroátomo en el anillo aromático o el anillo parcialmente saturado. La unión del anillo bicíclico al grupo que es un sustituyente puede ser a través de un anillo que contiene heteroátomo o un anillo que contiene sólo carbono. El punto de unión de heteroarilo al grupo que es un sustituyente puede ser a través de un átomo de carbono o

10 un heteroátomo (por ejemplo, nitrógeno). En los casos en que el anillo A es un heteroarilo, el anillo es un anillo aromático y puede fusionarse a otro anillo aromático o parcialmente saturado. Los ejemplos incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, furazanilo, imidazolilo, indazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazinanilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, tetrahydrofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirazinilo, 4H-quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, indolinilo, isoindolinilo, triazinilo, dihidroiridinilo, quinoxalinilo y dihidrobenzoxazinilo. A menos que se especifique lo contrario, heteroarilo dentro de las definiciones de R^{1e}, R^{1f}, R², R⁸, puede estar no sustituido o

20 sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en este documento.

"Heterociclilo" o "heterocíclico" como se usa en la presente descripción de un anillo significa, a menos que se indique lo contrario, un anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado, no aromático o un anillo bicíclico saturado o parcialmente insaturado, en donde el sistema de anillo bicíclico no es aromático, el anillo mono o bicíclico que tiene, por ejemplo, 3 a 10

25 miembros, donde al menos un miembro y hasta 5 miembros, particularmente 1, 2 o 3 miembros del anillo son heteroátomos seleccionados de, por ejemplo, N, O y S y los átomos del anillo restantes son átomos de carbono, en combinaciones estables conocidas por los expertos en la técnica. Los átomos de nitrógeno y azufre del anillo heterociclilo se oxidan opcionalmente y el o los átomos de nitrógeno son opcionalmente cuaternizados. Como se usa aquí, el anillo heterociclilo puede ser un

30 anillo fusionado a otro sistema de anillo para formar un biciclo, es decir uno o dos de los carbonos del anillo heterociclilo es común a un sistema de anillo adicional. En los casos en los que el heterociclilo es un anillo bicíclico, el segundo anillo puede ser aromático, por ejemplo, un fenilo fusionado, piridilo, pirazolilo, o similares. El heterociclilo puede estar unido a través de carbono o un heteroátomo al resto de la molécula y, en los casos en que el heterociclo es un anillo bicíclico, el

35 enlace puede ser a través del anillo que contiene heteroátomos o el anillo fusionado. El heterociclilo

del anillo A es un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros. Cuando el anillo A es bicíclico, el segundo anillo (es decir, la parte que no incluye -NH-C(O)-) puede ser aromático, por ejemplo un fenilo o piridinilo condensado. Cuando el anillo A es bicíclico, generalmente cualquier otro sustituyente estará en el segundo anillo. Los ejemplos de grupos heterocíclico incluyen azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, diazepanilo, dihidrofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), dioxolanilo, morfolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo, dihidropiranilo (por ejemplo, 3,4-dihidropiranilo, 3,6-dihidropiranilo), homopiperazinilo, dioxanilo, hexahidropirimidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 4H-quinolizinilo, quinuclidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tiazolidinilo, benzopiranilo, tetrahydroquinolinilo, dihidrobenzoxazinilo y tetrahydroisoquinolinilo. Ejemplos del anillo A de heterocíclico incluyen piperidin-2-ona, indolina-2-ona, piperazina-2-ona, pirrolidin-2-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona, 1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ona, 3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazina-2(1*H*)-ona, 1,5-dihidrobenczo[*e*][1,4]oxazepin-2(3*H*)-ona, 3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1*H*)-ona, 3,4-dihidro-1,6-naftiridin-2(1*H*)-ona, 3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona, 3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona y 3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazina-2(1*H*)-ona y 1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ona. A menos que se especifique lo contrario, heterocíclico dentro de las definiciones de R² y R⁸, puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en este documento. Los ejemplos de anillos de heterocíclico sustituidos incluyen 4,5-dihidro-1H-maleimido, tetrametilsulfóxido e hidantoinilo. El anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico A puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente como se describe en este documento.

"Opcionalmente sustituido" como se aplica a cualquier grupo significa que dicho grupo puede, si se desea, ser sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes) que pueden ser iguales o diferentes.

Ejemplos de sustituyentes adecuados para alquilo de C₁-C₆ "sustituido" y "opcionalmente sustituido" (incluyendo alquilo de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₃ y alquilo de C₁-C₂) y alcoxi de C₁-C₆ (incluyendo alcoxi de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₃ y alcoxi de C₁-C₂) y alquenilo de C₂-C₆ (incluyendo alquenilo de C₂-C₄) y alquinilo de C₂-C₆ (incluyendo alquinilo de C₂-C₄) dentro de las definiciones de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R³, R⁴, R^{4a}, R⁶, R⁷, R^{7a}, Q¹, y dentro de la definición de sustituyentes para R², y alquilenilo de C₁-C₆ (incluido alquilenilo de C₁-C₃) y alquenilenilo de C₂-C₆ dentro de las definiciones de R⁵, Q¹, Q^{2a}, Q^{2b} y Q^{2c}, incluyen halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅ (un mimético conocido de nitro), en particular, halógeno (preferiblemente flúor o cloro), hidroxilo y ciano. Otros sustituyentes adecuados incluyen amido, alquilamino C₁₋₃, alquenilamino C₂₋₆, alquilamino de C₁-C₃, acilamino de C₁-C₃, acilamino de di-C₁-C₃, carboxilo, alcocarbonilo de C₁-C₃, carboxamidilo, carbamoilo, mono-carbamoilo de C₁₋₃, di-carbamoilo de C₁₋₃ en el que cualquier

radical hidrocarbilo puede ser sustituido por halógeno, por ejemplo flúor, hidroxilo, ciano, amino, nitro o SF₅ (un mimético conocido de nitro).

Ejemplos de sustituyentes adecuados para anillos "sustituidos" y "opcionalmente sustituidos", es decir, anillos cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, dentro de las definiciones de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R², R⁸, anillo A, incluyen halógeno, ciano, oxo, nitro, amino, hidroxilo, alquilo de C₁-C₆ o alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₆ o alcoxi de C₁-C₃, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo de C₃-C₆, amino, alquilamino de C₁₋₃, alquenilamino de C₂₋₆, di-alquilamino de C₁-C₃, acilamino de C₁-C₃, di-acilamino de C₁-C₃, carboxi, alcóxicarbonilo de C₁-C₃, carboxamidilo, carbamoilo, mono-carbamoilo de C₁₋₃, di-carbamoilo de C₁₋₃ o cualquiera de los anteriores en el que un radical hidrocarbilo es él mismo sustituido por halógeno, por ejemplo flúor, hidroxilo, ciano, amino, nitro o SF₅.

Los ejemplos de sustituyentes adecuados para anillos "sustituidos" y "opcionalmente sustituidos" incluyen en particular, flúor, cloro, oxo, ciano, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, amino, amido, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo, en los que alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.

Los grupos sustituidos incluyen así, por ejemplo, Br, Cl, F, CN, Me, Et, Pr, t-Bu, OMe, OEt, OPr, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(O)NHCH₃, ciclopropilo, fenilo, etc. En el caso de los grupos arilo, las sustituciones pueden estar en forma de anillos de átomos de carbono adyacentes en el anillo de arilo, por ejemplo acetales cíclicos tales como O-CH₂-O.

En los grupos que contienen un átomo de oxígeno tales como hidroxilo y alcoxi, el átomo de oxígeno puede ser reemplazado con azufre para formar grupos tales como tio (SH) y tio-alquilo (S-alquilo). Por lo tanto, los sustituyentes opcionales incluyen grupos tales como S-metilo. En los grupos tio-alquilo, el átomo de azufre se puede oxidar adicionalmente para formar un sulfóxido o sulfona, y por lo tanto los sustituyentes opcionales incluyen, por lo tanto, grupos tales como S(O)-alquilo y S(O)₂-alquilo.

El término "tratar" o "que trata" o "tratamiento" incluye la profilaxis y los medios para mejorar, aliviar los síntomas, eliminar la causalidad de los síntomas ya sea de forma temporal o permanente o para prevenir o retrasar la aparición de los síntomas del trastorno nombrado o condición. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de animales humanos y no humanos.

La dosis del compuesto es esa cantidad eficaz para prevenir la ocurrencia de los síntomas del trastorno o para tratar algunos síntomas del trastorno del cual sufre el paciente. Por "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" o "dosis efectiva" se entiende aquella cantidad suficiente para provocar los efectos farmacológicos o terapéuticos deseados, dando como

resultado, de este modo, una prevención o tratamiento eficaz del trastorno. La prevención del trastorno se manifiesta al demorar el inicio de los síntomas del trastorno en un grado médicamente significativo. El tratamiento del trastorno se manifiesta por una disminución en los síntomas asociados con el trastorno o una mejora de la reaparición de los síntomas del trastorno.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención incluyen pero no se limitan a sales de adición (por ejemplo fosfatos, nitratos, sulfatos, boratos, acetatos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos e hidrohaluros), sales derivadas de bases orgánicas (tales como litio, potasio y sodio), sales de aminoácidos (tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, cisteína, metionina y prolina), bases inorgánicas
10 (tales como trietilamina, hidróxido, colina, tiamina y N-N'-diacetiletilendiamina). Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de amonio sustituido y sales de aluminio. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio cuaternario de los compuestos de la invención.

Los métodos generales para la producción de sales son bien conocidos por la
15 persona experta en la técnica. Estas sales se pueden formar por medios convencionales, por ejemplo por la reacción de una forma de ácido libre o de base libre de un compuesto con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiado, opcionalmente en un solvente, o en un medio en el que la sal es insoluble, seguido por la remoción de dicho solvente, o dicho medio, usando las técnicas estándar (por ejemplo al vacío, por liofilización o por filtración). Las sales también pueden
20 prepararse mediante el intercambio de un contra-ion de un compuesto en la forma de una sal con otro contra-ion, por ejemplo usando una resina de intercambio iónico adecuada.

Cuando existen los compuestos de la invención en diferentes formas enantioméricas y/o diastereoisoméricas, la invención se refiere a estos compuestos preparados como mezclas o racematos isoméricos presentes ya sea en una forma ópticamente pura o como mezclas con otros
25 isómeros. Los enantiómeros difieren solo en su capacidad de rotar la luz polarizada en el plano en cantidades iguales en direcciones opuestas y se denotan como las formas (+)/(S) o (-)/(R), respectivamente. Los enantiómeros o isómeros individuales pueden prepararse por los métodos conocidos en la técnica, tales como resolución óptica de productos o intermediarios (por ejemplo separación cromatográfica quiral por ejemplo HPLC quiral, o un enfoque de síntesis asimétrica). De
30 manera similar cuando existen los compuestos de la invención como una forma tautomérica alternativa por ejemplo ceto/enol, amida/ácido imídico, la invención se refiere a los tautómeros individuales en aislamiento, y a mezclas de los tautómeros en todas proporciones.

Isótopos

35 Los compuestos descritos en este documento pueden contener una o más

sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D), y ^3H (T). Del mismo modo, las referencias al carbono y al oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O . Ejemplos de isótopos incluyen ^2H ,
 5 ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P y ^{35}S .

En una manera análoga, una referencia a un grupo funcional particular también incluye dentro de su alcance variaciones isotópicas, a menos que el contexto lo indique de otro modo. Por ejemplo, una referencia a un grupo alquilo tal como un grupo etilo también cubre las variaciones en las cuales uno o más de los átomos de hidrógeno en el grupo está en la forma de un
 10 isótopo de deuterio o tritio, por ejemplo como en un grupo etilo en el cual los cinco átomos de hidrógeno están en la forma isotópica de deuterio (un grupo perdeuteroetilo).

Los isótopos pueden ser radioactivos o no radioactivos. En una modalidad, los compuestos no contienen isótopos radioactivos. Se prefieren esos compuestos para un uso terapéutico. Sin embargo, en otra modalidad, los compuestos pueden contener uno o más
 15 radioisótopos. Los compuestos que contienen esos radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o de tejidos de sustrato. Los isótopos radiactivos, es decir ^3H y ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista
 20 de su facilidad de incorporación y de los medios listos para la detección. La sustitución con isótopos más pesados, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en los estudios de
 25 Topografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntas usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado

30

Formas cristalina y amorfa

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma cristalina o amorfa y algunas de las formas cristalinas pueden existir como polimorfos, que se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Las formas polimórficas de compuestos de fórmula (I) pueden caracterizarse y
 35 diferenciarse usando una serie de técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero sin limitarse a,

espectros de infrarrojos, espectros Raman, difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido, análisis termogravimétrico y resonancia magnética nuclear de estado sólido.

En consecuencia, en modalidades adicionales, la invención proporciona un compuesto según cualquiera de las modalidades descritas en una forma cristalina. El compuesto
5 puede ser de 50% a 100% cristalino, y más particularmente es al menos 50% cristalino, o al menos 60% cristalino, o al menos 70% cristalino, o al menos 80% cristalino, o al menos 90% cristalino, o al menos 95% cristalino, o al menos 98% cristalino, o al menos 99% cristalino, o al menos 99.5% cristalino, o al menos 99.9% cristalino, por ejemplo 100% cristalino. Alternativamente el compuesto estar en una forma amorfa.

10 La invención descrita en este documento se refiere a todas las formas de cristal, solvatos e hidratos de cualquiera de los compuestos revelados pero preparados de este modo. En el grado en que cualquiera de los compuestos revelados en este documento tengan centros ácidos o básicos tales como grupos carboxilatos o amino, entonces todas las formas de sal de dichos compuestos están incluidas en este documento. En el caso de usos farmacéuticos, la sal debe verse
15 como siendo una sal farmacéuticamente aceptable.

La invención se refiere a cualesquier solvatos de los compuestos y sus sales. Los solvatos preferidos son solvatos formados por la incorporación dentro de la estructura de estado sólido (por ejemplo estructura de cristal) de los compuestos de la invención de moléculas de un
20 solvente no tóxico farmacéuticamente aceptable (en lo siguiente denominado como el solvente de solvatación). Ejemplos de esos solventes incluyen agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos se pueden preparar mediante recristalización de los compuestos de la invención con un solvente o mezcla de solventes que contiene el solvente de solvatación. Ya sea o no que un solvato se haya formado en cualquier circunstancia dada puede determinarse al someter los cristales del compuesto a análisis usando técnicas estándar y bien
25 conocidas tales como análisis termogravimétrico (TGE), calorimetría de exploración diferencial (DSC) y cristalografía de rayos X.

Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Los solvatos particulares pueden ser hidratos, y ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos. Para una discusión más detallada de los solvatos y los métodos usados
30 para elaborarlos y caracterizarlos, véase Bryn et al., Solid-State Chemistry of Drugs, Segunda Edición, publicado por SSCI, Inc de West Lafayette, IN, EUA, 1999, ISBN 0-967-06710-3.

La invención se refiere a derivados farmacéuticamente funcionales de los compuestos como se definieron en este documento incluyendo derivados de éster y/o derivados que tienen, o proporcionan, la misma función biológica y/o actividad como cualquier compuesto relevante
35 de la invención. Por lo tanto, para los fines de esta invención, el término también incluye

profármacos de los compuestos como se definieron en este documento.

El término "profármaco" de un compuesto relevante incluye cualquier compuesto que, después de administración oral o parenteral, se metaboliza *in vivo* para formar ese compuesto en una cantidad detectable experimentalmente, y dentro de un tiempo predeterminado (por ejemplo, dentro de un intervalo de dosificación de entre 6 y 24 horas (es decir, de una a cuatro veces al día).

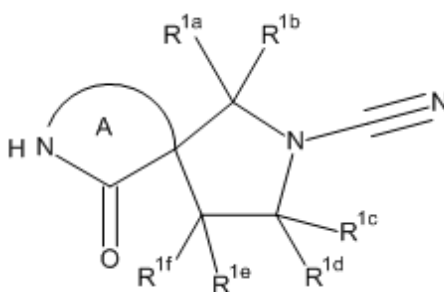
Los profármacos de los compuestos pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, *in vivo*, cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Las modificaciones se logran típicamente mediante la sintetización del compuesto parental con un profármaco sustituyente. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo en un compuesto está unido a cualquier grupo que puede escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo libre, respectivamente.

Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, grupos éster de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo y bases de N-Mannich. Información general de profármacos puede encontrarse por ejemplo en Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

Los compuestos de la invención pueden metabolizarse *in vivo*. Los metabolitos de compuestos de fórmula (I) están también dentro del alcance de la presente invención. El término 'metabolitos' se refiere a todas las moléculas derivadas de cualquiera de los compuestos según la presente invención en una célula u organismo, preferiblemente mamífero. Preferiblemente el término se refiere a moléculas que difieren de cualquier molécula que está presente en cualquiera de tales células u organismos bajo condiciones fisiológicas.

Un tratamiento definido en este documento puede aplicarse como una única terapia o puede involucrar, además de los compuestos de la invención, cirugía, radioterapia o quimioterapia convencionales. Además, los compuestos de fórmula (I) también pueden usarse en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de afecciones asociadas con cáncer, incluyendo agentes terapéuticos basados en agentes terapéuticos o anticuerpos de molécula pequeña.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} representan cada uno independientemente hidrógeno o un alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido, o R^{1a} y R^{1b} forman juntos un anillo de cicloalquilo opcionalmente sustituido, R^{1c} y R^{1d} forman juntos un anillo de cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R^{1d} junto con R^{1e} forma un anillo de cicloalquilo opcionalmente sustituido;

10 R^{1e} y R^{1f} representan cada uno independientemente hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo de C1-C6 opcionalmente sustituido, alcoxi de C1-C6 opcionalmente sustituido o un anillo de heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o R^{1e} forma un anillo de cicloalquilo opcionalmente sustituido con R^{1f} o R^{1d} ;

el anillo A es un anillo heterociclilo monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros que puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente.

15 R^{1a} puede representar hidrógeno. R^{1a} puede representar alquilo de C1-C6. R^{1a} puede representar hidrógeno o alquilo de C1-C3, por ejemplo, metilo o etilo. Cuando R^{1a} representa alquilo de C1-C6, R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} y R^{1f} pueden representar cada uno hidrógeno. El alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅, en particular flúor.

20 R^{1b} puede representar hidrógeno. R^{1b} puede representar alquilo de C1-C6. R^{1b} puede representar hidrógeno o alquilo de C1-C3, por ejemplo, metilo o etilo. Cuando R^{1b} representa alquilo de C1-C6, R^{1a} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} y R^{1f} pueden representar cada uno hidrógeno. El alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅, en particular flúor.

25 R^{1c} puede representar hidrógeno. R^{1c} puede representar alquilo de C1-C6. R^{1c} puede representar hidrógeno o alquilo de C1-C3, por ejemplo, metilo o etilo. Cuando R^{1c} representa alquilo de C1-C6, R^{1a} , R^{1b} , R^{1d} , R^{1e} y R^{1f} pueden representar cada uno hidrógeno. El alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅, en particular flúor.

30 R^{1d} puede representar hidrógeno. R^{1d} puede representar alquilo de C1-C6. R^{1d} puede representar hidrógeno o alquilo de C1-C3, por ejemplo, metilo o etilo. Cuando R^{1d} representa alquilo

de C₁-C₆, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1e} y R^{1f} pueden representar cada uno hidrógeno. El alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅, en particular flúor.

Alternativamente, R^{1a} y R^{1b} pueden formar juntos un anillo de cicloalquilo. Además o
5 alternativamente, pero preferiblemente alternativamente, R^{1c} y R^{1d} pueden formar juntos un anillo de cicloalquilo. El anillo de cicloalquilo puede contener 3, 4, 5 o 6 átomos, en particular 3 o 4 átomos. Cuando R^{1a} y R^{1b} forman juntos un anillo de cicloalquilo de C₃-C₆, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} y R^{1f} pueden ser hidrógeno. Cuando R^{1c} y R^{1d} forman juntos un anillo de cicloalquilo, R^{1a}, R^{1b}, R^{1e} y R^{1f} pueden ser cada uno hidrógeno.

10 R^{1e} puede representar hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. El alquilo y el alcoxi pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅. El anillo heteroarilo o arilo puede estar no sustituido o sustituido con halógeno, ciano, nitro, amino, hidroxilo,
15 alquilo de C₁-C₆ o alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₆ o alcoxi de C₁-C₃, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilamino de C₁₋₃, alquenilamino de C₂₋₆, di-alquilamino de C₁-C₃, acilamino de C₁-C₃, di-acilamino de C₁-C₃, carboxilo, alcóxicarbonilo de C₁-C₃, carboxamidilo, carbamoilo, mono-carbamoilo de C₁₋₃, di-carbamoilo de C₁₋₃ o cualquiera de los anteriores en los que un radical hidrocarbilo está sustituido por halógeno, por ejemplo flúor, hidroxilo, ciano, amino, nitro o SF₅. En
20 particular, el anillo heteroarilo o arilo puede estar sustituido con halógeno, ciano, amino, alcoxi de C₁-C₃, alquilo de C₁-C₆. R^{1e} puede representar hidrógeno, flúor, alquilo de C₁-C₃ sustituido o no sustituido o alcoxi de C₁-C₃ sustituido o no sustituido. R^{1e} puede representar hidrógeno o metilo. R^{1e} puede representar hidrógeno. R^{1e} puede representar flúor. R^{1e} puede representar metilo. R^{1e} puede representar metoxi. R^{1e} puede representar CF₃. R^{1e} puede representar OCF₃. Cuando R^{1e}
25 representa flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1f} pueden representar hidrógeno.

R^{1f} puede representar hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi de C₁-C₆ opcionalmente sustituido o un anillo de heteroarilo o arilo
30 de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. El alquilo y el alcoxi pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅. El anillo heteroarilo o arilo puede estar no sustituido o sustituido con halógeno, ciano, oxo, nitro, amino, hidroxilo, alquilo de C₁-C₆ o alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₆ o alcoxi de C₁-C₃, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo de C₃-C₆, alquilamino de C₁₋₃, alquenilamino de C₂₋₆, di-alquilamino de C₁-C₃,
35 acilamino de C₁-C₃, di-acilamino de C₁-C₃, carboxi, alcóxicarbonilo de C₁-C₃, carboxamidilo,

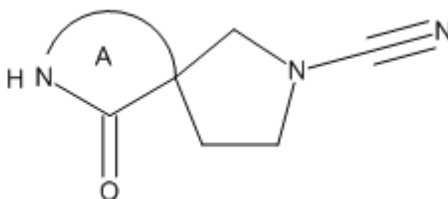
carbamoilo, mono-carbamoilo de C₁₋₃, di-carbamoilo de C₁₋₃ o cualquiera de los anteriores en los que un radical hidrocarbilo está sustituido por halógeno, por ejemplo flúor, hidroxilo, ciano, amino, nitro o SF₅. En particular, el anillo heteroarilo o arilo puede estar sustituido con halógeno, ciano, amino, alcoxi de C₁₋₃, alquilo de C₁₋₆. R^{1f} puede representar hidrógeno, flúor, alquilo de C₁₋₃ sustituido o no sustituido o alcoxi de C₁₋₃ sustituido o no sustituido. R^{1f} puede representar hidrógeno o metilo. R^{1f} puede representar hidrógeno. R^{1f} puede representar flúor. R^{1f} puede representar metilo. R^{1f} puede representar metoxi. R^{1f} puede representar CF₃. R^{1f} puede representar OCF₃. Cuando R^{1f} representa flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido o alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} pueden representar hidrógeno.

Cuando R^{1e} es hidrógeno, R^{1f} puede representar hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, amino, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi de C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un anillo de heteroarilo o arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

Alternativamente, R^{1e} y R^{1f} pueden formar juntos un anillo de cicloalquilo. Alternativamente, R^{1e} y R^{1d} pueden formar juntos un anillo de cicloalquilo. El anillo de cicloalquilo puede contener 3, 4, 5 o 6 átomos, en particular 3 o 4 átomos. Cuando R^{1e} y R^{1f} forman juntos un anillo de cicloalquilo de C₃₋₆, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} pueden ser hidrógeno. Cuando R^{1e} y R^{1d} forman juntos un anillo de cicloalquilo de C₃₋₆, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1f} pueden ser cada uno hidrógeno.

Los anillos de cicloalquilo dentro de las definiciones de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} y R^{1f} pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, nitro, amino, hidroxilo, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, alquilamino de C₁₋₃, alquenilamino de C₂₋₆, acilamino de C₁₋₃, carboxilo, alcocarbonilo de C₁₋₃, carboxamidilo, carbamoilo, mono-carbamoilo de C₁₋₃ y di-carbamoilo de C₁₋₃ en donde cualquier radical hidrocarbilo puede ser sustituido por uno o más de halógeno, hidroxilo, ciano, amino, nitro o SF₅, en particular flúor. En particular, el anillo de cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, oxo, nitro, amino, hidroxilo, alquilo de C₁₋₃ y alcoxi de C₁₋₃, en donde el alquilo y el alcoxi pueden estar sustituidos con uno o más halógeno, en particular flúor.

Los compuestos pueden estar en la forma en donde R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} y R^{1f} representan cada uno hidrógeno. En tales casos, los compuestos pueden ser de fórmula:



(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde el anillo A es un anillo heterociclilo

monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros que puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente.

El anillo A puede ser monocíclico o bicíclico. Cuando el anillo es bicíclico, el segundo anillo (es decir, el anillo no unido directamente al anillo de pirrolidina) puede ser aromático, saturado o puede estar parcialmente saturado. Preferiblemente, el segundo anillo es aromático.

El anillo A representa un anillo de heterociclilo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o 11 miembros) que puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) de $-Q^1-(R^2)_n$.

El anillo A puede representar un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros que puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) de $-Q^1-(R^2)_n$.

Alternativamente, el anillo A puede representar un anillo heterocíclico bicíclico condensado de 9, 10 o 11 miembros que puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) de $-Q^1-(R^2)_n$.

El anillo A puede comprender uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) heteroátomos además del nitrógeno amídico, en donde el o los heteroátomos adicionales se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En particular, el anillo A puede comprender además uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre nitrógeno y oxígeno. Cuando el anillo A es un anillo bicíclico, los heteroátomos adicionales pueden estar en el primer anillo (es decir, el anillo que contiene $-NH-C(O)-$) y/o el segundo anillo (es decir, la porción del anillo fusionado que no contiene $-NH-C(O)-$).

El anillo A se puede seleccionar de piperidin-2-ona, indolina-2-ona, piperazina-2-ona, pirrolidin-2-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona, 1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ona, 3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazina-2(1*H*)-ona, 1,5-dihidrobenczo[*e*][1,4]oxazepin-2(3*H*)-ona, 3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1*H*)-ona, 3,4-dihidro-1,6-naftiridin-2(1*H*)-ona, 3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1*H*)-ona, 3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1*H*)-ona y 3,4-dihidropirazino[2,3-*b*]pirazina-2(1*H*)-ona y 1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ona.

Más particularmente, el anillo A se selecciona de pirrolidin-2-ona, piperazina-2-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona, 1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ona, 3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazina-2(1*H*)-ona, 1,5-dihidrobenczo[*e*][1,4]oxazepin-2(3*H*)-ona y 1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ona.

En todos los casos descritos en este documento, el anillo A puede estar sustituido adicionalmente con uno o más $-Q^1-(R^2)_n$ en donde cada aparición de $-Q^1-(R^2)_n$ es igual o diferente, y en donde:

n es 0 o 1;

Q¹ representa halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxilo, -SR³, -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -NR³COR⁴, -NR³CONR⁴R^{4a}, -COR³, -C(O)OR³, -SO₂R³, -SO₂NR³R⁴, -NR³SO₂R⁴, NR³SO₂NR⁴R^{4a}, -NR³C(O)OR⁴, alquilo de -C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi de -C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo de -C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo de -C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -OR⁵-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -C(O)O-, alquilenilo de -C₀-C₃-CONR³-alquilenilo de C₀-C₃, alquilenilo de -C₀-C₃-NR³-alquilenilo de C₀-C₃, alquilenilo de -C₀-C₃-NR³CO-alquilenilo de C₀-C₃, alquilenilo de -C₀-C₃-NR³CONR⁴-alquilenilo de C₀-C₃, -SO₂NR³-, -NR³SO₂-, -NR³SO₂NR⁴-, -NR³C(O)O-, -NR³C(O)OR⁵-, alquilenilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido o alquilenilo de -C₂-C₆ opcionalmente sustituido;

R³, R⁴ y R^{4a} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

R⁵ representa alquilenilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

Cuando n es 1, R² representa un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido (cuando n es 0, Q¹ está presente y R² está ausente).

El anillo A puede ser sustituido adicionalmente con uno, dos, tres o cuatro de -Q¹-(R²)_n. La sustitución es además de la sustitución oxo que forma parte de la amida.

En particular, el anillo A no puede estar sustituido adicionalmente o puede estar sustituido adicionalmente con uno, dos o tres de -Q¹-(R²)_n. El anillo A puede estar sustituido adicionalmente con uno o dos de -Q¹-(R²)_n. Cada aparición de -Q¹-(R²)_n puede ser igual o diferente. Alternativamente, el anillo A puede estar sustituido adicionalmente con uno de -Q¹-(R²)_n. Q¹, R² y n son como se definen aquí. En ciertos casos, el anillo A no puede ser sustituido adicionalmente.

En ciertas modalidades, el anillo A está sustituido con un anillo adicional opcionalmente sustituido, es decir, el anillo A está sustituido con uno o más restos -Q¹-(R²)_n donde n es 1 para al menos uno de los radicales. Generalmente, el anillo A solo se sustituirá con un radical -Q¹-(R²)_n en el que n es 1, es decir, el anillo A solo estará sustituido con un anillo, que puede ser además de otros sustituyentes que no sean del anillo.

En todos los casos descritos en este documento, Q¹ se puede seleccionar de halógeno (por ejemplo flúor, cloro o bromo), ciano, oxo, nitro, hidroxilo, -SR³ (por ejemplo tiol), -NR³R⁴ (por ejemplo amino o N,N-dimetilamino), -CONR³R⁴ (por ejemplo amido), -NR³COR⁴ (N-acetilo), -NR³CONR⁴R^{4a}, -COR³ (por ejemplo acetilo), -C(O)OR³ (por ejemplo metoxycarbonilo o etoxycarbonilo), -SO₂R³ (por ejemplo metil sulfonilo), -SO₂NR³R⁴ (por ejemplo dimetilaminosulfonilo), -NR³SO₂R⁴, NR³SO₂NR⁴R^{4a}, -NR³C(O)OR⁴, alquilo de -C₁-C₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo propilo, isobutilo o terc butilo), alquilo de C₁-C₂ opcionalmente sustituido (por ejemplo metilo o etilo), alcoxi de -C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo de -C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquinilo de

5 -C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -OR⁵-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -C(O)O-, alquileo de -C₀-C₃ -CONR³-alquileo de C₀-C₃, alquileo de -C₀-C₃ -NR³-alquileo de C₀-C₃ (por ejemplo metilamino), alquileo de -C₀-C₃-NR³CO-alquileo de C₀-C₃, -NR³CONR⁴-, -SO₂NR³-, -NR³SO₂-, -NR³SO₂NR⁴-, -NR³C(O)O-, -NR³C(O)OR⁵-, alquileo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo metileno o etileno) o alquilenilo de -C₂-C₄ opcionalmente sustituido (por ejemplo vinilo), en donde R³, R⁴, R^{4a} y R⁵ son como se definieron antes.

10 En una modalidad, Q¹ se selecciona de halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxilo, -SR³, -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -NR³COR⁴, -NR³CONR⁴R^{4a}, -COR³, -C(O)OR³, -SO₂R³, -SO₂NR³R⁴, -NR³SO₂R⁴, NR³SO₂NR⁴R^{4a}, -NR³C(O)OR⁴, alquilo de -C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alquilo de C₁-C₂ opcionalmente sustituido, alcoxi de -C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueniilo de -C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alqueniilo de -C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, -OR⁵-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -C(O)O-, -CONR³-, -NR³-, -NR³CO-, -NR³CONR⁴-, -SO₂NR³-, -NR³SO₂-, -NR³SO₂NR⁴-, -NR³C(O)O-, -NR³C(O)OR⁵-, alquileo de C₁-C₄ opcionalmente sustituido o alqueniilo de -C₂-C₄ opcionalmente sustituido, en donde R³, R⁴, R^{4a} y R⁵ son como se definieron antes.

15 Cuando n es 0, el anillo A puede estar adicionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes Q¹ seleccionados independientemente de halógeno (por ejemplo flúor, cloro o bromo), ciano, oxo, nitro, hidroxilo, -SR³, -NR³R⁴, -CONR³R⁴, -NR³C(O)R⁴, -NR³C(O)NR⁴R^{4a}, -C(O)R³, -C(O)OR³, -SO₂R³, -SO₂NR³R⁴, -NR³SO₂R⁴, NR³SO₂NR⁴R^{4a}, -NR³C(O)OR⁴, alquilo de -C₁-C₆, alcoxi de -C₁-C₆, alqueniilo de C₂-C₆, o alquiniilo de C₂-C₆, donde el alquilo, alcoxi, alqueniilo o alquiniilo, pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅, y en donde R³, R⁴, R^{4a} y R⁵ son como se han definido anteriormente.

25 En particular, cuando n es 0, Q¹ puede representar oxo, metilo, etilo, CF₃, metoxi, halógeno (por ejemplo, flúor o cloro), -C(O)NR³R⁴, donde R³ y R⁴ representan cada uno independientemente hidrógeno o metilo.

30 En ejemplos particulares, n es 0 y el anillo A representa un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes Q¹ seleccionados independientemente de halógeno (por ejemplo flúor o cloro), oxo, alquilo de C₁-C₆ o alquilo de C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más flúor, por ejemplo CF₃.

35 Alternativamente, n es 0 y el anillo A representa un anillo de heterociclilo miembros 9 o 10 que está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes Q¹ seleccionados independientemente de halógeno (por ejemplo flúor o cloro), alquilo de C₁-C₆ o alquilo de C₁-C₃ o alcoxi de C₁-C₆ o alcoxi de C₁-C₃, en donde el alquilo o alcoxi está

opcionalmente sustituido con uno o más flúor, por ejemplo CF_3 o $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ en donde R^3 y R^4 representan cada uno independientemente hidrógeno y metilo.

Cuando n es 1, Q^1 es un enlace covalente o un enlazador seleccionado de un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-\text{OR}^5-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, alquilenos de $-\text{C}_0-\text{C}_3-\text{CONR}^3-$, alquilenos de C_0-C_3 , alquilenos de $-\text{C}_0-\text{C}_3-\text{NR}^3-$, alquilenos de C_0-C_3 , alquilenos de $-\text{C}_0-\text{C}_3-\text{NR}^3\text{CO}-$, alquilenos de C_0-C_3 , $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3-$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4-$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^5-$, alquilenos de C_1-C_6 o alquilenos de $-\text{C}_2-\text{C}_6$, donde el alquilenos o alquilenos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF_5 , y en donde R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron antes.

En particular, cuando n es 1, Q^1 se puede seleccionar de un enlace covalente o un enlazador seleccionado del enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-\text{OR}^5-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CONR}^3-$, $-\text{NR}^3-$, $-\text{NR}^3\text{CO}-$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3-$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4-$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^5-$, alquilenos de C_1-C_6 o alquilenos de $-\text{C}_2-\text{C}_6$, en donde el alquilenos o alquilenos es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF_5 , y en donde R^3 , R^4 y R^5 son como se definieron antes.

En particular, cuando n es 1, Q^1 es un enlace covalente o alquilenos de C_1-C_6 , por ejemplo alquilenos de C_1-C_3 , donde el alquilenos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF_5 .

Se prefiere que el anillo A esté sustituido con un anillo adicional directamente o mediante un enlazador, es decir, el anillo A está sustituido con al menos un $-\text{Q}^1-(\text{R}^2)_n$ en donde n es 1.

En todos los casos descritos en este documento, R^2 representa un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros. R^2 se puede seleccionar de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, decahidronaftalenilo, fenilo, naftilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, primidinilo, piridazinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, indolinilo, purínilo, furazanilo, imidazolilo, indazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, isoindolinilo, triazinilo, dihidropiridinilo, quinoxalinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, diazepanilo, dihidrofuranilo (por ejemplo 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), dioxolanilo, morfolínilo, oxazolidínilo, oxazinanilo, indolinilo, isoindolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolínilo, dihidropiranilo (por ejemplo 3,4-dihidropiranilo, 3,6-dihidropiranilo), homopiperazinilo, dioxanilo, hexahidropirimidinilo, pirazolinilo, pirazolidínilo, 4H-quinolizínilo, quinuclidínilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo,

tetrahidrotiofenilo, tiazolidinilo, benzopiraniilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzoxazinilo y tetrahidroisoquinolinilo.

R^2 puede representar un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

5 Alternativamente, R^2 puede representar un anillo heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo bicíclico de 9 o 10 miembros opcionalmente sustituido.

En particular, R^2 se selecciona de fenilo, pirazolilo, indazolilo, piridinilo, benzotiazolilo y pirimidinilo. Más particularmente, R^2 es fenilo.

En todos los casos descritos aquí, R^2 puede ser opcionalmente sustituido con uno o
10 más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, oxo, nitro, hidroxilo $-SR^6$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-NR^6SO_2R^7$, $NR^6SO_2NR^7R^{7a}$, $-NR^6C(O)OR^7$, alquilo de $-C_1-C_6$, alcoxi de $-C_1-C_6$, alquenilo de $-C_2-C_6$, $-C_2-C_6$, $-Q^{2a}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-Q^{2b}-NR^6CONR^7-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6R^7$, $-Q^{2b}-NR^6-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-COR^6$, $-Q^{2b}-CO-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6COR^7$, $-Q^{2b}-NR^6CO-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6C(O)OR^7$, $-Q^{2b}-NR^6C(O)O-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-SO_2R^6$, $-Q^{2b}-SO_2-Q^{2c}-R^8$,
15 $-Q^{2b}-CONR^6R^7$, $-Q^{2b}-CONR^6-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-CO_2R^6$, $-Q^{2b}-CO_2-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-SO_2NR^6R^7$, $-Q^{2b}-SO_2NR^6-Q^{2c}-R^8$, $-Q^2-NR^6SO_2R^7$, $-Q^2-NR^6SO_2-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2NR^7R^{7a}$ y $-Q^{2b}-NR^6SO_2NR^7-Q^{2c}-R^8$ en donde el alquilo, alcoxi, alquenilo o alquinilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF_5 , en donde

Q^{2a} representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-SO-$,
20 $-SO_2-$, $-CO-$, alquilenilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido o alquilenilo de C_2-C_6 opcionalmente sustituido;

Q^{2b} y Q^{2c} representan cada uno independientemente un enlace covalente, alquilenilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido o alquilenilo de C_2-C_6 opcionalmente sustituido;

R^6 , R^7 y R^{7a} representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo de C_1-C_6
25 opcionalmente sustituido; y

R^8 representa heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un cicloalquilo opcionalmente sustituido.

R^2 puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro), en particular uno o dos, sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, oxo, nitro,
30 hidroxilo, $-SR^6$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^6R^7$, $-NR^6SO_2R^7$, $NR^6SO_2NR^7R^{7a}$, $-NR^6C(O)OR^7$, alquilo de $-C_1-C_6$, alcoxi de $-C_1-C_6$, alquenilo de $-C_2-C_6$, alquinilo de $-C_2-C_6$, $-Q^{2b}-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-Q^{2b}-NR^6R^7$, $-Q^{2b}-C(O)R^6$, $-Q^{2b}-NR^6C(O)R^7$, $-Q^{2b}-NR^6C(O)OR^7$, $-Q^{2b}-SO_2R^6$, $Q^{2b}-C(O)NR^6R^7$, $-Q^{2b}-CO_2R^6$, $-Q^{2b}-SO_2NR^6R^7$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2R^7$ y $-Q^{2b}-NR^6SO_2NR^7R^{7a}$, en donde Q^{2b} representa un enlace covalente, alquilenilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido o alquilenilo
35 de C_2-C_6 opcionalmente sustituido, y en donde R^6 , R^7 y R^{7a} cada uno representa independientemente

hidrógeno o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, en donde cualquiera de alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, alquilo o alqueno es opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes seleccionados halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF₅.

5 En particular, R² puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno (por ejemplo, flúor), ciano, oxo, alquilo de C₁-C₃ o alcoxi de C₁-C₃ en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con flúor, -CONR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -Q^{2a}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶SO₂-Q^{2c}-R⁸, donde Q^{2a} es un enlace covalente, un átomo de oxígeno, -CO-, -SO₂- o alqueno de -C₁-C₃, Q^{2b} es un enlace covalente o alqueno de C₁-C₃ y Q^{2c} es un enlace covalente, y donde R⁶ y R⁷ se seleccionan
10 cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo de C₁-C₃, y R⁸ es un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros, en particular un monocíclico de 3 a 6 miembros anillo de cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o arilo. Más particularmente, R⁸ se selecciona de fenilo, piperazinilo, ciclopropilo, morfolinilo y piperidinilo.

Más particularmente, R² puede estar sustituido con uno o más sustituyentes
15 seleccionados de halógeno (por ejemplo, cloro o flúor), ciano, oxo, metilo, i-propilo, OMe, OCF₃, O-i-propilo, -C(O)NHMe, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)Me, piperidinilo, -NHSO₂-ciclopropilo, Q^{2a}-fenilo en donde Q^{2a} es un enlace covalente, un átomo de oxígeno o metileno, Q^{2a}-piperazinilo en donde Q^{2a} es un enlace covalente o -CO- y Q^{2a}-morfolinilo en donde Q^{2a} es -CO- o -SO₂-.

En particular, R² está sin sustituir, monosustituido o disustituido.

20 En ciertos casos, R² está opcionalmente sustituido con un anillo de heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo o arilo de 3 a 10 miembros, bien directamente unido o a través de un grupo de unión. El grupo de enlace puede ser un átomo de oxígeno, carbonilo, -SO₂-, -NHSO₂-, o un alqueno de C₁-C₃ opcionalmente sustituido. El grupo de enlace puede ser oxígeno, -CO- o una cadena de alqueno, por ejemplo, metileno o metileno. Por ejemplo, R² puede estar sustituido con
25 un anillo de 5 o 6 miembros seleccionado entre fenilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. R² puede estar además sustituido, además de la sustitución del anillo, con uno o más sustituyentes que no son del anillo seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, alquilo de C₁-C₃, alcoxi de C₁-C₃, en donde el alquilo o alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con flúor, -C(O)NHMe, -C(O)N(CH₃)₂ y -NHC(O)Me.

30 En ciertos casos, R² representa un heterociclilo de 3 to 10 miembros, cicloalquilo, anillo de heteroarilo o arilo seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, decahidronaftalenilo, fenilo, naftilo, naftalenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, indolinilo, purinilo, furazanilo, imidazolilo, indazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo,
35

benzimidazolilo, benzotiazolilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, isoindolinilo, triazinilo, dihidropiridinilo, quinoxalinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo, diazepanilo, dihidrofuranilo (por ejemplo 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo), dioxolanilo, morfolinilo, oxazolidinilo, oxazinanilo, indolinilo, isoindolinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo, dihidropiranilo (por ejemplo 3,4-dihidropiranilo, 3,6-dihidropiranilo), homopiperazinilo, dioxanilo, hexahidropirimidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, 4H-quinolizino, quinuclidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tiazolidinilo, benzopiranilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzoxazinilo y tetrahidroisoquinolinilo, que es no sustituido o sustituido con uno o más (por ejemplo uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados de halógeno (por ejemplo flúor o cloro), ciano, oxo, nitro, hidroxilo, $-SR^6$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-NR^6SO_2R^7$, $NR^6SO_2NR^7R^{7a}$, $-NR^6C(O)OR^7$, alquilo de $-C_1-C_6$, alcoxi de $-C_1-C_6$, alqueno de $-C_2-C_6$, alquino de $-C_2-C_6$, $-Q^{2a}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-Q^{2b}-NR^6CONR^7-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6R^7$, $-Q^{2b}-NR^6-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-COR^6$, $-Q^{2b}-CO-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6COR^7$, $-Q^{2b}-NR^6CO-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6C(O)OR^7$, $-Q^{2b}-NR^6C(O)O-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-SO_2R^6$, $-Q^{2b}-SO_2-Q^{2c}-R^8$, $Q^{2b}-CONR^6R^7$, $-Q^{2b}-CONR^6-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-CO_2R^6$, $-Q^{2b}-CO_2-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-SO_2NR^6R^7$, $-Q^{2b}-SO_2NR^6-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2R^7$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2-Q^{2c}-R^8$, $-Q^2-NR^6SO_2NR^7R^8$ y $-Q^{2b}-NR^6SO_2NR^7-Q^{2c}-R^8$, en donde el alquilo, alcoxi, alqueno o alquino se sustituyen opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, tiol, ciano, amino, nitro y SF_5 , en donde Q^{2a} representa un enlace covalente, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, alqueno de C_1-C_6 o alqueno de C_2-C_6 opcionalmente sustituido, Q^{2b} y Q^{2c} cada uno representa independientemente un enlace covalente, alqueno de C_1-C_6 opcionalmente sustituido o alqueno de C_2-C_6 opcionalmente sustituido, R^6 , R^7 y R^{7a} cada uno representa independientemente hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido, y R^8 representa heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o un cicloalquilo de opcionalmente sustituido.

En particular, R^2 puede seleccionarse entre fenilo, pirazolilo, indazolilo, piridinilo, benzotiazolilo y pirimidinilo, en donde el anillo no está sustituido o está sustituido con uno o más (por ejemplo, uno, dos o tres) sustituyentes seleccionados entre halógeno, ciano, oxo, alquilo de C_1-C_3 o alcoxi de C_1-C_3 en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con flúor, $-CONR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-Q^{2a}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2-Q^{2c}-R^8$, en donde Q^{2a} es un enlace covalente, un átomo de oxígeno, $-CO-$, $-SO_2-$ o alqueno de $-C_1-C_3$, Q^{2b} es un enlace covalente o alqueno de C_1-C_3 y Q^{2c} es un enlace covalente y en donde R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo de C_1-C_3 y R^8 es un cicloalquilo opcionalmente sustituido de 3 a 10 miembros, heterociclilo, arilo o anillo heteroarilo.

La presente invención se refiere además a compuestos de fórmula (I), o sales

farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo de C_1 - C_3 que puede estar opcionalmente sustituido con flúor;

- 5 R^{1e} y R^{1f} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, flúor, alquilo de C_1 - C_3 o alcoxi de C_1 - C_3 en donde el alquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con flúor;

El anillo A es un anillo heterociclilo de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres de $-Q^1-(R^2)_n$ en el que Q^1 , R^2 y n son como se definen aquí.

- 10 La presente invención se refiere además a compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} y R^{1f} representan cada uno hidrógeno;

- 15 El anillo A se selecciona de pirrolidin-2-ona, piperazina-2-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona, 1*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]oxazin-2(3*H*)-ona, 3,4-dihidropirido[2,3-*b*]pirazina-2(1*H*)-ona, 1,5-dihidrobenzo[*e*][1,4]oxazepin-2(3*H*)-ona y 1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[2,3-*b*][1,4]diazepin-4-ona en donde el anillo está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres de $-Q^1-(R^2)_n$ en donde Q^1 , R^2 y n son como se definen aquí.

La presente invención se refiere además a compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

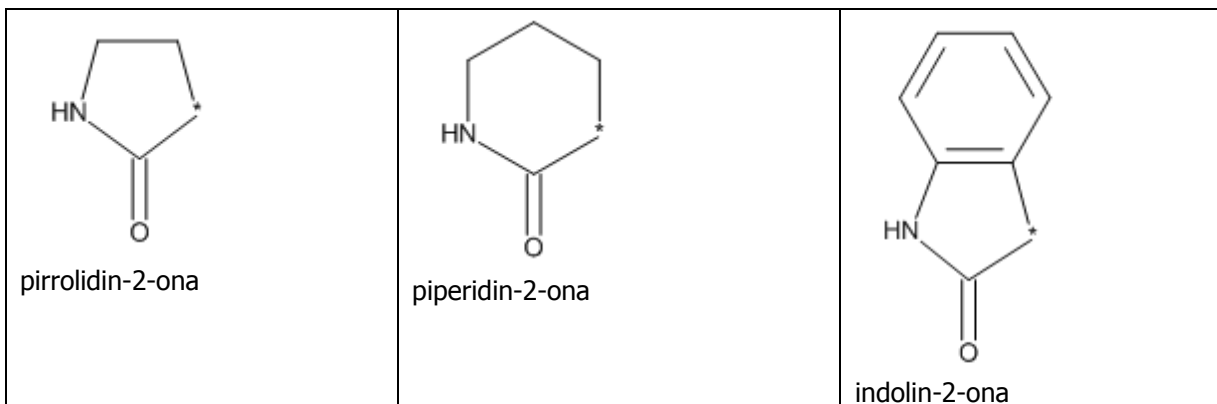
R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} y R^{1f} representan cada uno hidrógeno;

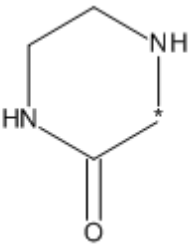
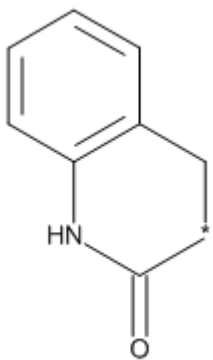
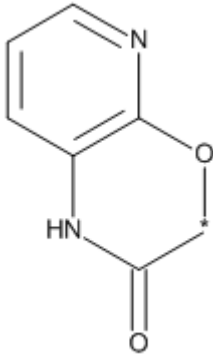
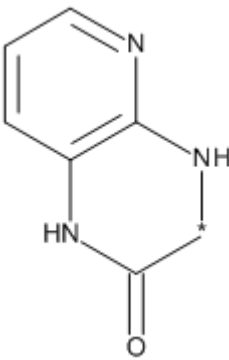
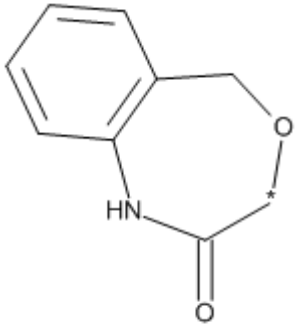
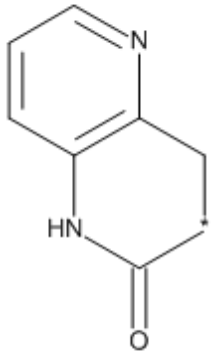
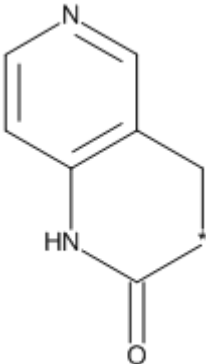
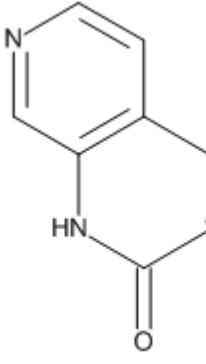
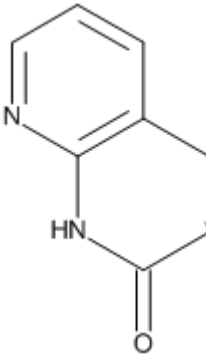
- 20 El anillo A representa un anillo heterociclilo de 5 a 10 miembros monocíclico o bicíclico que está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres de $-Q^1-(R^2)_n$; donde n es 0 o 1;

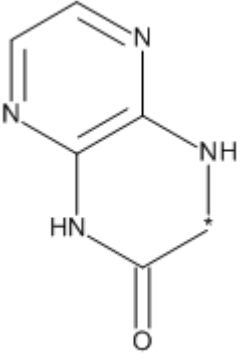
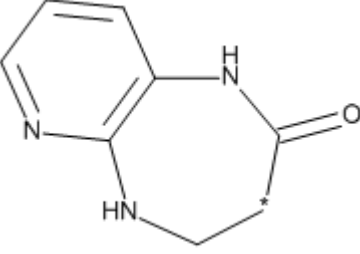
R^2 se selecciona de piperidinilo, pirrolilo, fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, indazolilo, piridinilo, dihidropiridinilo, benzotiazolilo y pirimidinilo;

- 25 Q^1 es como se define en este documento.

Los ejemplos del anillo de heterociclilo monocíclico y bicíclico representado por A incluyen los que se muestran a continuación:



 piperazina-2-ona	 3,4-dihidroquinolin-2(1<i>H</i>)-ona	 1<i>H</i>-pirido[2,3-<i>b</i>][1,4]oxazin-2(3<i>H</i>)-ona
 3,4-dihidropirido[2,3-<i>b</i>]pirazina-2(1<i>H</i>)-ona	 1,5-dihidrobenco[<i>e</i>][1,4]oxazepin-2(3<i>H</i>)-ona	 3,4-dihidro-1,5-naftiridin-2(1<i>H</i>)-ona
 3,4-dihidro-1,6-naftiridin-2(1<i>H</i>)-ona	 3,4-dihidro-1,7-naftiridin-2(1<i>H</i>)-ona	 3,4-dihidro-1,8-naftiridin-2(1<i>H</i>)-ona

 3,4-dihidropirazino[2,3-<i>b</i>]pirazina-2(1<i>H</i>)-ona	 1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-<i>b</i>][1,4]diazepin-4-ona	
---	---	--

donde * representa el punto de unión al resto de la molécula, es decir, a la pirrolidina cianamida para formar un espirociclo, y en el que los anillos están opcionalmente sustituidos con uno o más de $-Q^1-(R^2)_n$.

5

Los ejemplos de nuevos compuestos de fórmula I incluyen:

2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo

7'-cloro-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo

7'-metoxi-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo

10

7'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-

quinolina]-1-carbonitrilo

7'-([1,1'-bifenil]-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-

carbonitrilo

7'-(4-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-

15

carbonitrilo

7'-(2-fluoro-5-metilfenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-

carbonitrilo

7'-(3-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-

carbonitrilo

7'-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-

20

1-carbonitrilo

2'-oxo-7'-(4-fenoxifenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-

carbonitrilo

7'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-

25

1-carbonitrilo

7'-(4-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-

- carbonitrilo
- 7'-(2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 5 metilpicolinamida
- 7'-(2-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)-N-metilbenzamida
- 10 7'-(3-((2-clorobencil)oxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 7'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 7'-(6-metoxipiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 15 carbonitrilo
- 7'-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 7'-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 20 7'-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 7'-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 7'-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 25 1-carbonitrilo
- N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)ciclopropanosulfonamida
- 7'-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 30 2'-oxo-7'-(pirimidin-5-il)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida
- 3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)-N,N-dimetilbenzamida
- 35

- N-(4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida
- 7'-(4-(morfolinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 5 7'-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 7'-(2-metilpiridin-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 10 2'-oxo-7'-(3-(piperidin-1-il)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- N-(2-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida
- 7'-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 15 7'-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 7'-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 20 7'-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 2'-oxo-6'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 6'-(4-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 25 6'-(3-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 6'-(4-fluorofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 6'-(3-fluorofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 30 1-ciano-N,N-dimetil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-7'-carboxamida
- 1-ciano-N-metil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-7'-carboxamida
- 2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
- 35 2-oxo-7-fenil-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-

	carbonitrilo	7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
	carbonitrilo	7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
5	carbonitrilo	7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
	carbonitrilo	7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
	carbonitrilo	2-oxo-6-fenil-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
10	carbonitrilo	2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
		2-oxo-6-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-
	1'-carbonitrilo	
15		2-oxo-7-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
	carbonitrilo	
		7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
	carbonitrilo	
		7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
20	carbonitrilo	
		7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
	carbonitrilo	
		3-oxo-3,4-dihidro-1H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-2,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
		6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo
25		(R)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo
		(S)-2-oxo-7-fenil-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
	carbonitrilo	
		(S)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
		(S)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
30		(R)-2'-oxo-6'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
		(S)-2-oxo-7-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
	carbonitrilo	
		(S)-7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-
	1'-carbonitrilo	
35		(S)-7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-

- 1'-carbonitrilo
(S)-7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-
1'-carbonitrilo
(S)-7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-
5 pirrolidina]-1'-carbonitrilo
(S)-7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-
pirrolidina]-1'-carbonitrilo
(S)-7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-
1'-carbonitrilo
10 (S)-7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-
pirrolidina]-1'-carbonitrilo
(8R)-8-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carbonitrilo
7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carbonitrilo
(8S)-8-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carbonitrilo
15 7,10-dioxo-8-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carbonitrilo
8-etil-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo
8-bencil-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo
8-metil-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo
2-oxo-1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
20 2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]diazepina-3,3'-pirrolidina]-1'-
carbonitrilo
8-metil-7,10-dioxo-8-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carbonitrilo
2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
7'-cloro-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
25 7'-metoxi-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
7'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-
quinolina]-1-carbonitrilo
7'-([1,1'-bifenil]-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-
carbonitrilo
30 7'-(4-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-
carbonitrilo
7'-(2-fluoro-5-metilfenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-
carbonitrilo
7'-(3-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-
35 carbonitrilo

- 7'-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 2'-oxo-7'-(4-fenoxifenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 5 7'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 7'-(4-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 10 7'-(2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 5-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)-N-metilpicolinamida
- 7'-(2-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 15 4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)-N-metilbenzamida
- 7'-(3-((2-clorobencil)oxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 7'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 20 7'-(6-metoxipiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 7'-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 25 7'-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 7'-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 30 7'-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 7'-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)ciclopropanosulfonamida
- 35 7'-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo

- 1-carbonitrilo
 2'-oxo-7'-(pirimidin-5-il)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
 N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida
 5 3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)-N,N-dimetilbenzamida
 N-(4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida
 10 7'-(4-(morfolinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
 7'-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
 7'-(2-metilpiridin-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
 15 2'-oxo-7'-(3-(piperidin-1-il)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
 N-(2-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida
 20 7'-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
 7'-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
 7'-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
 25 7'-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
 2'-oxo-6'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
 6'-(4-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
 30 6'-(3-cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
 6'-(4-fluorofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
 35 6'-(3-fluorofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-

	carbonitrilo	1-ciano-N,N-dimetil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-7'-
	carboxamida	1-ciano-N-metil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-7'-
5	carboxamida	2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo 2-oxo-7-fenil-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
	carbonitrilo	7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
10	carbonitrilo	7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
	carbonitrilo	7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
	carbonitrilo	7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
15	carbonitrilo	2-oxo-6-fenil-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
	carbonitrilo	2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo 2-oxo-6-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
20	1'-carbonitrilo	2-oxo-7-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
	carbonitrilo	7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
25	carbonitrilo	7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
	carbonitrilo	7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
	carbonitrilo	3-oxo-3,4-dihidro-1H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-2,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo 6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo (R)-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo (S)-2-oxo-7-fenil-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
30	carbonitrilo	(S)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
35		

- (S)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
 (R)-2'-oxo-6'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
 (S)-2-oxo-7-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
 carbonitrilo
- 5 (S)-7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-
 1'-carbonitrilo
 (S)-7-(4-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-
 1'-carbonitrilo
 (S)-7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-
 1'-carbonitrilo
- 10 (S)-7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-
 pirrolidina]-1'-carbonitrilo
 (S)-7-(3-fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-
 pirrolidina]-1'-carbonitrilo
- 15 (S)-7-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-
 1'-carbonitrilo
 (S)-7-(3-cianofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-
 pirrolidina]-1'-carbonitrilo
- 20 (8R)-8-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carbonitrilo
 7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carbonitrilo
 (8S)-8-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carbonitrilo
 7,10-dioxo-8-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carbonitrilo
 8-etil-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo
 8-bencil-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo
- 25 8-metil-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo
 2-oxo-1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
 2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]diazepina-3,3'-pirrolidina]-1'-
 carbonitrilo
- 30 8-metil-7,10-dioxo-8-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carbonitrilo
 2-oxo-6-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-
 carbonitrilo
- 35 7-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-
 pirrolidina]-1'-carbonitrilo
 7-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-
 pirrolidina]-1'-carbonitrilo

- (R)-7'-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- (R)-7'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 5 7'-(1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 6'-(1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- (R)-7'-(1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 10 (S)-7'-(1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- (R)-6'-(1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 15 1'-ciano-N-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-6-carboxamida
- 2-oxo-6-(piperidina-1-carbonil)-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
- 7-(1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
- 20 1'-carbonitrilo
- 6-(1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
- (S)-7-(1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
- 25 (S)-6-(1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
- (S)-1'-ciano-N-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-6-carboxamida
- 1'-ciano-2-oxo-N-fenil-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-6-carboxamida
- 30 carboxamida
- 1'-ciano-N-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-6-carboxamida
- 7-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
- 35 (R)-7-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-

- pirrolidina]-1'-carbonitrilo
 (S)-7-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-
 pirrolidina]-1'-carbonitrilo
 7-(1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-
 5 3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
 (R)-7-(1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-
 b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
 (S)-7-(1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-
 b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
 10 7-(1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-
 3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
 (R)-7-(1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-
 b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
 (S)-7-(1-(2-metoxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-
 15 b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
 7-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-
 pirrolidina]-1'-carbonitrilo
 (R)-7-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-
 3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
 20 (S)-7-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-
 3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo
 2'-oxo-7'-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-
 1-carbonitrilo
 4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)-N,N-
 25 dimetilbenzamida
 7'-(3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-
 3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
 7'-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-
 carbonitrilo
 30 6'-([1,1'-bifenil]-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-
 carbonitrilo
 6'-(4-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-
 carbonitrilo
 6'-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-
 35 1-carbonitrilo

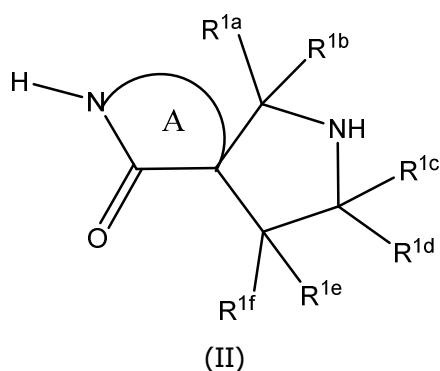
- 2'-oxo-6'-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-
1-carbonitrilo
- 2'-oxo-6'-(4-fenoxifenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-
carbonitrilo
- 5 6'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-
1-carbonitrilo
- 5-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-il)-N-
metilpicolinamida
- 6'-(2-(benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-
10 carbonitrilo
- 4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-il)-N-
metilbenzamida
- 6'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-
quinolina]-1-carbonitrilo
- 15 6'-(3-((2-clorobencil)oxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-
quinolina]-1-carbonitrilo
- 6'-(6-metoxipiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-
carbonitrilo
- 6'-(5-fluoro-2-isopropoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-
20 quinolina]-1-carbonitrilo
- 6'-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-
1-carbonitrilo
- 6'-(4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-
3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 25 6'-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-
1-carbonitrilo
- 6'-(5-metil-1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-
1-carbonitrilo
- N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-
30 il)fenil)ciclopropanosulfonamida
- 4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-il)-N,N-
dimetilbenzamida
- 2'-oxo-6'-(pirimidin-5-il)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-
carbonitrilo
- 35 N-(3-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-

- il)fenil)acetamida
N-(4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-
- il)fenil)acetamida
6'-(3-(4-metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-
- 5 3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
6'-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 6'-(4-(morfolinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-
- 10 quinolina]-1-carbonitrilo
6'-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 2'-oxo-6'-(3-(piperidin-1-il)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- N-(2-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-
- 15 il)fenil)acetamida
6'-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 6'-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-
- 20 quinolina]-1-carbonitrilo
6'-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 6'-(2-metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-
- 25 quinolina]-1-carbonitrilo
6'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 6'-(2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-
- quinolina]-1-carbonitrilo
- 6'-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-
- 30 quinolina]-1-carbonitrilo
N-bencil-4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-il)benzamida
- 6'-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo
- 6'-(4-(morfolinometil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-
- 35 1-carbonitrilo

6'-(2-metilpiridin-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo.

5 Debe apreciarse que cada uno de los compuestos químicos listados anteriormente representa un aspecto particular e independiente de la invención.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende los pasos de hacer reaccionar una amina de fórmula II con bromuro de cianógeno para formar compuestos de N-CN:



15 Donde $R^{1a} - R^{1f}$ y A son como se definen en otra parte.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden cualquiera de los compuestos de la invención combinados con cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables, son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen pero no se limitan a agentes de conservación, rellenos, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y forma de dosificación. Las composiciones pueden estar en la forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, elíxires, comprimidos, supositorios, jarabes y preparaciones líquidas que incluyen suspensiones y soluciones. El término "composición farmacéutica" en el contexto de esta invención significa una composición que comprende un agente activo y comprende adicionalmente uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. La composición puede contener además ingredientes seleccionados de, por ejemplo, diluyentes,

adyuvantes, excipientes, vehículos, agentes de conservación, rellenos, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y forma de dosificación.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionadas con la inhibición de DUB, particularmente la inhibición de Cezanne 1 y USP30.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo para uso en terapia. En particular, los compuestos de la invención tienen uso en el tratamiento del cáncer y más particularmente en el tratamiento del cáncer relacionado con la actividad DUB. Los compuestos de la invención pueden ser útiles contra cualquier enzima DUB, que incluye pero no se limita a Cezanne 1 y USP30.

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer vinculado a la actividad de DUB.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método de tratamiento o prevención del cáncer relacionado con la actividad de Cezanne 1 o USP30, comprendiendo el método administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica del mismo a un individuo que padece cáncer relacionado con la actividad de Cezanne 1 o USP30.

Los compuestos o composiciones descritos en este documento pueden usarse para tratar el cáncer. Las referencias a "cáncer" o "tumor" incluyen pero no se limitan a mama, ovario, próstata, pulmón, riñón, gástrico, colon, testicular, cabeza y cuello, páncreas, cerebro, melanoma, hueso u otros cánceres de órganos de tejido y cánceres de las células sanguíneas tales como linfomas y leucemias. Los cánceres particulares incluyen linfoma, mieloma múltiple, cáncer colorectal, y carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

Los compuestos o composiciones descritos en este documento se pueden usar para tratar enfermedades adicionales relacionadas con la actividad de Cezanne 1.

Los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas de los mismos como se describen en este documento se pueden combinar con uno o más agentes adicionales. Los compuestos se pueden combinar con uno o más agentes terapéuticos antitumorales adicionales, por ejemplo, fármacos quimioterapéuticos o inhibidores de otras proteínas reguladoras. En una modalidad, el uno o más agentes terapéuticos antitumorales es un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos se pueden seleccionar de olaparib, mitomicina C, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, radiación ionizante (IR), camptotecina, irinotecán, topotecán,

temozolomida, taxanos, 5-fluoropirimidinas, gemcitabina y doxorubicina. En una modalidad adicional, el agente terapéutico antitumoral adicional es un mimético de BH-3. En una modalidad adicional los miméticos de BH-3 pueden seleccionarse de pero no se limitan a uno o más de ABT-737, ABT-199, ABT-263, y Obatoclax.

5 Como se menciona anteriormente, la inhibición de Cezanne 1 conduciría a una reducción en la respuesta inflamatoria, y por lo tanto los compuestos de la invención (fórmula (I)) pueden usarse en el tratamiento de la inflamación.

Como se discutió anteriormente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionadas con la inhibición de USP30. Los compuestos de la invención pueden, por lo tanto, ser útiles en el tratamiento de trastornos o enfermedades que tienen un componente relacionado con la disfunción mitocondrial.

Las disfunciones mitocondriales resultan de defectos de la mitocondria, los cuales son compartimentos especializados presentes en cada célula del cuerpo excepto los glóbulos rojos. Cuando falla la mitocondria, se genera menos y menos energía dentro de la célula y sigue la lesión celular o incluso la muerte celular. Si este proceso se repite a través de todo el cuerpo se compromete gravemente la vida del sujeto en el que esto sucede. Las enfermedades de la mitocondria aparecen más a menudo en órganos que son muy demandantes de energía tales como el cerebro, el corazón, el hígado, los músculos esqueléticos, el riñón y el sistema endócrino y respiratorio.

20 La condición que involucra la disfunción mitocondrial puede seleccionarse de una condición que involucra un defecto de mitofagia, una condición que involucra una mutación en el ADN mitocondrial, una condición que involucra estrés oxidativo mitocondrial, una condición que involucra un defecto en el potencial de la membrana mitocondrial, biogénesis mitocondrial, una condición que involucra un defecto en la forma o morfología mitocondrial, y una condición que involucra un defecto de almacenamiento lisosomal.

En particular, la condición que involucra la disfunción mitocondrial puede seleccionarse de una enfermedad neurodegenerativa; esclerosis múltiple (MS), miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica, y el síndrome de episodios similares a apoplejía (MELAS); neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON); cáncer; neuropatía, ataxia, síndrome de Leigh retinitis pigmentosa heredada por vía materna (NARP-MILS); enfermedad de Danon; nefropatía diabética; trastornos metabólicos; insuficiencia cardíaca; cardiopatía isquémica que conduce al infarto de miocardio; enfermedades psiquiátricas, por ejemplo esquizofrenia; deficiencia múltiple de sulfatasa (MSD); mucopolipidosis II (ML II); mucopolipidosis III (ML III); mucopolipidosis IV (ML IV); GMI-gangliosidosis (GM1); ceroides-lipofuscinosis neuronales (NCL1); enfermedad de Alpers; 35 síndrome de Barth; defectos de la beta-oxidación; deficiencia de carnitina-acil-carnitina; deficiencia

de carnitina; síndromes de deficiencia de creatina; deficiencia de co-enzima Q10; deficiencia de complejo I; deficiencia del complejo II; deficiencia de complejo III; deficiencia del complejo IV; deficiencia de complejo V; deficiencia de COX; síndrome de oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO); deficiencia de CPT I; deficiencia de CPT II; aciduria glutárica tipo II; síndrome de Kearns-Sayre; acidosis láctica; deficiencia de acil-CoA-deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD); enfermedad o síndrome de Leigh; cardiomiopatía letal infantil (LIC); enfermedad de Luft; aciduria glutárica tipo II; deficiencia de acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media (MCAD); epilepsia mioclónica y el síndrome de la fibra roja desplazada (MERRF); citopatía mitocondrial; síndrome de ataxia recesiva mitocondrial; síndrome de agotamiento del ADN mitocondrial; trastorno mioneurogastrointestinal y encefalopatía; síndrome de Pearson; deficiencia de piruvato deshidrogenasa; deficiencia de piruvato carboxilasa; mutaciones de POLG; deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena media/corta (M/SCHAD); deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD); y la disminución dependiente de la edad en la función cognitiva y la fuerza muscular.

La condición que involucra la disfunción mitocondrial puede ser un trastorno del SNC, por ejemplo una enfermedad neurodegenerativa. Las enfermedades neurodegenerativas incluyen, entre otras, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), la enfermedad de Huntington, la isquemia, el accidente cerebrovascular, la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal.

20

Formas de dosificación

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden diseñarse para la administración por vía oral, parenteral o mucosal y la elección o la forma específica de composición depende de la ruta de administración. Por lo tanto para la oral administración la composición puede estar en la forma de, por ejemplo, tabletas, pastillas, grageas, películas, polvos, elixires, jarabes, preparaciones líquidas incluyendo dispersiones, suspensiones, emulsiones, soluciones o aerosoles, cápsulas lisas, gránulos, cápsulas, etc. Para la administración a la mucosa la composición puede estar en la forma de aerosoles, inhalantes, dispersiones, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles, parches, películas, pomadas, cremas, lociones, supositorios etc. Para la administración parenteral la composición está en la forma de una preparación líquida tal como una solución, dispersión, emulsión o suspensión incluyendo composiciones liposomales.

30

Las preparaciones según la invención para la administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas estériles, orgánicas acuosas, y orgánicas.

Esas formas de dosificación se preparan según las técnicas conocidas en el arte de la formulación farmacéutica. Cuando está en la forma de aerosoles o inhalantes las composiciones

35

farmacéuticas pueden administrarse nasalmente. Las formulaciones adecuadas para este fin son conocidas por los expertos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse mediante inyección y pueden estar en la forma de una preparación líquida estéril para inyección, incluyendo preparaciones liposomales. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de supositorios para administración rectal. Estas se formulan de modo que la composición farmacéutica es sólida a temperatura ambiente y líquida a la temperatura corporal para permitir la liberación del compuesto activo.

Las dosificaciones pueden variarse dependiendo de los requerimientos del paciente, la gravedad de la condición que se trata, y del compuesto que se emplea. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la remisión de la persona experta en la habilidad de la técnica. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones menores las cuales son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente aumenta la dosificación mediante incrementos pequeños hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias.

La magnitud de una dosis eficaz de un compuesto, variará, por supuesto, con la naturaleza de la gravedad de la condición a ser tratada y con el compuesto particular y su ruta de administración. La selección de las dosificaciones apropiadas está dentro de las capacidades de una persona con conocimientos ordinarios en ésta técnica, sin trabajo indebido. El intervalo de la dosis diaria es de aproximadamente 10µg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un animal humano y no humano y en general puede ser de aproximadamente 10µg a 30mg por kg de peso corporal por dosis. La dosis anterior puede darse de una a tres veces por día.

Metodologías de síntesis

Los compuestos de la invención pueden prepararse a través de una variedad de rutas de síntesis. Las rutas ejemplares para ciertos compuestos de la invención se muestran a continuación. Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos de síntesis general descritos a continuación y se ilustran más particularmente en las reacciones químicas siguientes. Ya que las reacciones químicas son una ilustración, la invención no debe considerarse como estando limitada por las reacciones químicas y las condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida usados en las reacciones químicas está bien dentro de la habilidad de las personas con experiencia en la técnica. Los expertos en la técnica apreciarán que, donde sea apropiado, las transformaciones individuales dentro de una reacción química pueden completarse en un orden diferente. Las siguientes reacciones químicas describen métodos de síntesis general mediante los cuales se pueden preparar los compuestos intermediarios y objetivo de la presente invención. Compuestos y estereoisómeros,

representativos adicionales, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos pueden sintetizarse usando los intermediarios preparados de acuerdo con las reacciones químicas generales y otros materiales, compuestos y reactivos conocidos por los expertos en la técnica. Todos esos compuestos, estereoisómeros, mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos están ideados para estar comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Todos los enantiómeros individuales listados se prepararon a partir de la mezcla racémica correspondiente mediante HPLC preparativa quiral o cromatografía de fluido supercrítico (SFC).

Todos los compuestos se caracterizaron por cromatografía líquida-espectroscopía de masas (LCEM) y/o ^1H RMN.

Abreviaturas:

	ABPR	Regulador de contra presión automatizado	
	AIBN	Azobisisobutironitrilo	
15	Boc	Terc-butoxicarbonilo	
	br	Amplio (señal de RMN)	
	CAS	Servicio de resúmenes de química	
	d	Doblete (señal de RMN)	
	DCM	Diclorometano	
20	DIPEA	Diisopropiletilamina	
	DMF	N,N-dimetilformamida	
	DMSO	Dimetilsulfóxido	
	dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno	
	ES	Electro-rocado	
25	AcOEt	Acetato de etilo	
	h	Hora(s)	
	HATU	1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio	3-óxido
	hexafluorofosfato		
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución	
30	IPA	Propan-2-ol	
	LCEM	cromatografía de líquidos-espectrometría de masa;	
	LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio	
	m	Multiplete (señal de RMN)	
	MeCN	Acetonitrilo	
35	MeOH	Metanol	

	MTBE	Metil terc-butil éter
	NBS	N-bromosuccinimida
	nBu	n-butilo
	RMN	resonancia magnética nuclear
5	PE	Éter de petróleo
	Ph	Fenilo
	Prep	Preparativa
	Pa	Pascal
	ta	Temperatura ambiente
10	TR	Tiempo de retención
	s	Singlete (señal de RMN)
	t	Triplete (señal de RMN)
	TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
	TEA	Trietilamina
15	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TLC	Cromatografía de capa fina

Métodos LCEM

Método 1		
Columna	BEH C18, 50x2.1mm, 1.7µm o equivalente	
Fase Móvil	(A) Acetato de amonio 5mM + ácido fórmico al 0.1% en agua (B) Ácido fórmico al 0.1% en MeCN	
Caudal	0.55 ml/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0.01	5
	0.40	5
	0.80	35
	1.20	55
	2.50	100
	3.30	100
	3.31	5
	4.00	5

20

Método 2		
Columna	BEH C18, 50x2.1mm, 1.7µm o equivalente	
Fase Móvil	(A) Acetato de amonio 5mM + ácido fórmico al 0.1% en agua (B) Ácido fórmico al 0.1% en MeCN	
Caudal	0.45 ml/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0.01	2
	0.50	2

	5.00	90
	6.00	95
	7.00	95
	7.01	2
	8.00	2

Método 3		
Columna	X-bridge C18, 50x4.6mm, 3.5µm o equivalente	
Fase Móvil	(A) Amoníaco al 0.1% en agua (B) Amoníaco al 0.1% en MeCN	
Caudal de flujo	1.0 ml/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0.01	5
	5.00	90
	5.80	95
	7.20	95
	7.21	5
	10.00	5

Método 4		
Columna	X-bridge C18, 250x4.6mm, 5µm o equivalente	
Fase Móvil	(A) Amoníaco al 0.1% en agua (B) Amoníaco al 0.1% en MeCN	
Caudal de flujo	1.0 ml/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0.01	5
	5.00	5
	10.00	30
	15.00	30
	25.00	60
	30.00	90
	35.00	90
	35.01	5
	40.00	5

Método 5		
Columna	CHIRALPAK IC, 250x4.6mm, 5 µm o equivalente	
Fase Móvil	(A) Acetato de amonio 5mM + ácido fórmico al 0.1% en agua (B) Ácido fórmico al 0.1% en IPA	
Caudal	3 ml/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0.01	55
	10.00	55
	10.01	95
	11.00	95
	11.01	2
	12.00	2

Método 6		
Columna	Chiral ART SA 250x4.6 mm, 5 µm o equivalente	
Fase Móvil	(B) CO ₂ líquido (B) Amoníaco al 0.1% en IPA	
Caudal	3.0 ml/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0.01	2
	2.00	2
	10.00	50
	15.00	50

Método 7		
Columna	Xbridge C18, 150x19 mm, 5µm o equivalente	
Fase Móvil	(A) Acetato de amonio 20 mM en agua (B) MeCN:MeOH (50:50)	
Caudal	15 ml/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0.01	0
	32.00	10
	32.01	100
	35.00	100
	35.01	0
	40.00	0

Método 8		
Columna	Agilent TC-C18, 50x2.1mm, 5µm o equivalente	
Fase Móvil	(A) TFA al 0.04% en agua (B) TFA al 0.02% en MeCN	
Caudal	0.8 ml/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0.00	1
	0.40	1
	3.40	100
	4.00	100
	4.01	1
	4.50	1

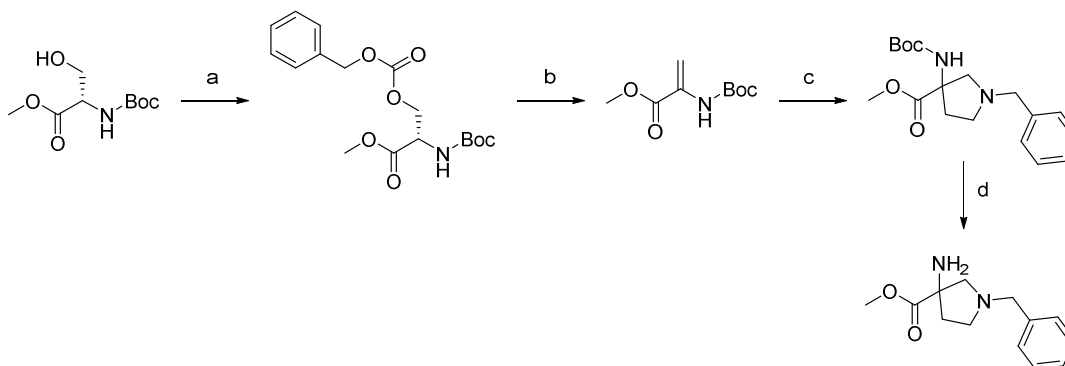
Método 9		
Columna	YMC Triart C18 150x4.6 mm, 5µm o equivalente	
Fase Móvil	(A) Acetato de amonio 10 mM en agua (B) MeCN	
Caudal de flujo	1.0 ml/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0.01	0
	5.00	0
	10.00	30
	13.00	70
	15.00	90

	17.00	90
	17.01	0
	20.00	0

Método 10		
Columna	XBridge ShieldRP18, 2.1x50mm, 5µm o equivalente	
Fase Móvil	(A) 0.05% de NH ₃ .H ₂ O en agua (B) MeCN	
Caudal de flujo	0.80 ml/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0.01	5
	3.40	100
	4.00	100
	4.01	5
	4.50	5

Método 11		
Columna	Agilent TC-C18, 2.1x50mm, 5µm o equivalente	
Fase Móvil	(A) TFA al 0.04% en agua (B) TFA al 0.02% en MeCN	
Caudal	0.80 ml/min	
Gradiente	Tiempo	%B
	0.01	10
	3.40	100
	4.00	100
	4.01	10
	4.50	10

Intermedio A 3-amino-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de metilo



5

Paso a. A una solución agitada de metil (terc-butoxicarbonil)-L-serinato (Número CAS 2766-43-0; 30 g, 136.9 mmol) en DCM (600 ml) se añadió piridina (27.03 g, 342.1 mmol) a -50°C. Se añadió cloroformato de bencilo (23.35 g, 136.9 mmol) lentamente a la mezcla de reacción a -50°C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 horas. La mezcla resultante se vertió en una solución de ácido cítrico al 10% (1500 ml) y la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con DCM (2 x 300 ml). Se separó la fase orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró

10

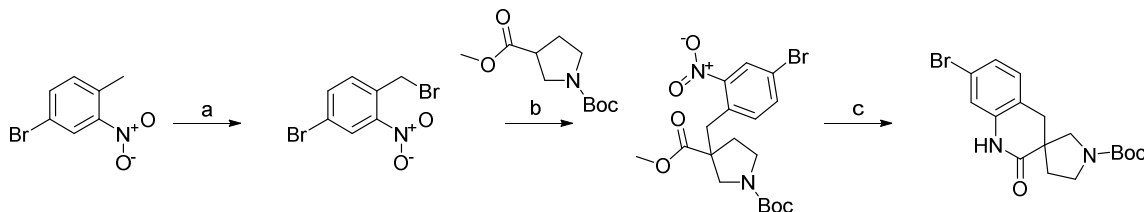
y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (20% de EtOAc en hexano) produciendo O-((benciloxi)carbonil)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-serinato de metilo (22.0 g, 62.323 mmol). LCEM: Método 3, 4.98 min, EM: ES+ 354.2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.49 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 5 H), 5.16 (s, 2 H), 4.35 - 4.40 (m, 2 H), 4.21 - 4.27 (m, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H).

Paso b. A una solución agitada de O-((benciloxi)carbonil)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-serinato de metilo (22.0 g, 62.3 mmol) en DMF (150 ml) se añadió K_2CO_3 (17.2 g, 124.6 mmol) a ta y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (2000 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Se separó la fase orgánica combinada, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (5% de EtOAc en hexano) produciendo 2-((terc-butoxicarbonil)amino)acrilato de metilo (11.0 g, 54.726 mmol). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.39 (s, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H).

Paso c. A una solución agitada de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)acrilato de metilo (11 g, 54.726 mmol) y N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)bencilamina (Número CAS 93102-05-7; 12.97 g, 54.7 mmol) en DCM (250 ml) se añadió TFA (0.3 ml) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (1500 ml). La capa orgánica separada y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 200 ml). Se separó la fase orgánica combinada, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (5-20% de EtOAc en hexano) para proporcionar 1-bencil-3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (9.0 g, 26.9 mmol). LCEM: Método 3, 4.69 min, EM: ES+ 335.1; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.59 (s, 1 H), 7.28 (m, 4 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 3.57 - 3.63 (m, 5 H), 2.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 2.68 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 2.58 - 2.61 (m, 1 H), 2.47 - 2.49 (m, 1 H), 2.17 - 2.21 (m, 1 H), 1.97 - 1.99 (m, 1 H), 1.36 (s, 9 H).

Paso d. A una solución agitada de 1-bencil-3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (0.8 g, 2.39 mmol) en DCM (15 ml) se añadió TFA (4 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente usando DCM (2 x 20 ml). El residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (3 x 50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida produciendo 3-amino-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de metilo (0.57 g, cuantitativo). Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación posterior. LCEM: Método 1, 0.90 min, EM: ES+ 235.3; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.22 - 7.33 (m, 5 H), 3.63 (s, 3 H), 3.58 (s, 2 H), 2.88 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 2.68 (q, $J=7.2$ Hz, 1 H), 2.54 - 2.58 (m, 1 H), 2.38 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 2.21 - 2.25 (m, 1 H), 1.61 - 1.68 (m, 1 H).

Intermedio B 7'-bromo-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Reactivos y condiciones: a) NBS, AIBN, CCl₄, 76°C, 16 h b) LiHMDS, THF, -78°C, 1 h; temperatura ambiente, 16 h c) Fe, NH₄Cl, THF/agua, 60°C, 16 h.

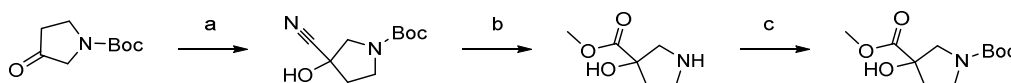
Paso a. A una mezcla de 4-bromo-1-metil-2-nitro-benceno (60 g, 277 mmol, 1.0 eq) y NBS (59.3 g, 333 mmol, 1.2 eq) en CCl₄ (600 ml) se añadió AIBN (5.47 g, 33.3 mmol, 0.12 eq) a temperatura ambiente bajo N₂. La mezcla se agitó a 76°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se lavó con NaHCO₃ 2 M (2 x 250 ml) y salmuera (400 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0~5% de EtOAc/PE) para proporcionar 4-bromo-1-(bromometil)-2-nitro-benceno (40 g, 135 mmol, 48.8% de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.19 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H).

Paso b. A una mezcla de 1-(terc-butil) 3-metilpirrolidina-1,3-dicarboxilato (31.1 g, 135 mmol, 1.0 eq) en THF (450 ml) se añadió gota a gota LiHMDS (1 M, 203 ml, 1.5 eq.) a -78°C bajo N₂. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, luego se añadió una solución de 4-bromo-1-(bromometil)-2-nitro-benceno (40 g, 135 mmol, 1.0 eq) en THF (150 ml) gota a gota a -78°C. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h, luego se agitó a ta durante 16 h. LCEM mostró que se detectó el compuesto deseado. La mezcla de reacción se templó mediante la adición de una solución saturada de NH₄Cl (500 ml) a ta, y luego se extrajo con EtOAc (5 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 1000 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0~30% de EtOAc/PE). Se obtuvo 1-(terc-butil) 3-metil 3-[(4-bromo-2-nitro-fenil)metil]-pirrolidina-1,3-dicarboxilato (15 g, 33.8 mmol, 24.9% de rendimiento) como un amarillo líquido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.04 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.13 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.23-3.49 (m, 5H), 2.25-2.37 (m, 1H), 1.78-1.92 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

30 **Paso c.** A una mezcla de 1-(terc-butil) 3-metil 3-[(4-bromo-2-nitro-fenil)metil]pirrolidin-1,3-dicarboxilato (15 g, 33.8 mmol, 1.0 eq) en THF (250 ml) y agua (250 ml) se añadió Fe (18.9 g, 338 mmol, 10.0 eq) y NH₄Cl (18.1 g, 338 mmol, 11.8 ml, 10.0 eq) a 0°C. La

mezcla se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Eluyente de 0~5% de DCM/MeOH). 7'-Bromo-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carboxilato de terc-butilo (12 g, 31.4 mmol, 93.0% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.34 (s, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.24-3.34 (m, 1H), 3.06 (dd, *J*=10.8, 2.8 Hz, 1H), 2.89 (q, *J*=11.6 Hz, 2H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.37 (s, 9 H).

Intermedio C 1-(Terc-butil) 3-metil 3-hidroxipirrolidina-1,3-dicarboxilato



Reactivos y condiciones: a) NaCN, NaHCO₃, Et₂O, agua; b) HCl, 1,4-dioxano, agua; c) Boc₂O, EtOAc, NaHCO₃ (ac); d) Cs₂CO₃, DMF; e) Fe, NH₄Cl, THF, agua; f) TFA, DCM; g) CNBr, K₂CO₃, THF

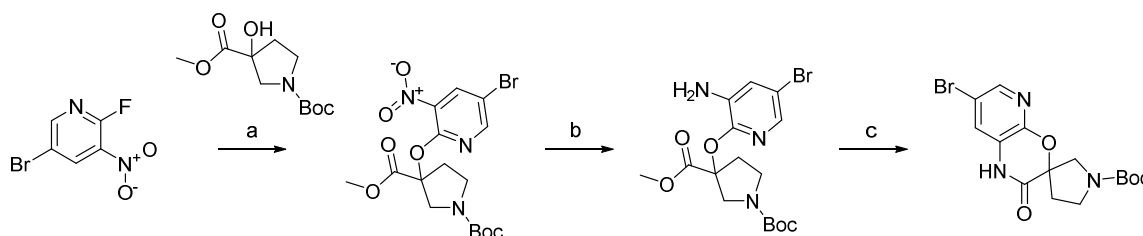
Paso a. A una solución agitada de N-Boc-3-pirrolidinona (número CAS 101385-93-7; 4.0 g, 21.6 mmol) en éter dietílico (50 ml) y agua (8 ml) se añadió NaHCO₃ (3.6 g, 43 mmol) en agua (5 ml) a 0°C. Se añadió NaCN (3.17 g, 64.8 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con dietil éter (2 x 300 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida produciendo 3-ciano-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4.21 g, 19.9 mmol). Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación posterior. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6.90 (s, 1 H), 3.48 - 3.63 (m, 2 H), 3.36 - 3.44 (m, 1 H), 3.20 - 3.32 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H), 2.13 - 2.20 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H).

Paso b. A una solución agitada de 3-ciano-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4.2 g, 19.8 mmol) en MeOH (10.5 ml) se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (42 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. El exceso de solvente se destiló a presión reducida produciendo sal de HCl de 3-hidroxipirrolidina-3-carboxilato de metilo (4.2 g, cuantitativo). Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación posterior. LCEM: Método 3, 1.140 min, EM: ES+ 146.07.

Paso c. A una solución agitada de sal de HCl de 3-hidroxipirrolidina-3-carboxilato de metilo (4.2 g, 23.204 mmol) en EtOAc (42 ml) se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (42 ml) a ta. Se añadió anhídrido de Boc (10.12 g, 46.4 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de

reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en NaHCO₃ (200 ml) saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (30% de EtOAc en hexano) produciendo 1-(terc-butil) 3-metil-3-hidroxipirrolidin-1,3-dicarboxilato (2.2 g, 8.979 mmol). LCEM: Método 1, 1.90 min, EM: ES+ 246.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 5.87 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.41 - 3.52 (m, 2 H), 3.28 - 3.32 (M, 2 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H), 1.91 - 1.94 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H).

Intermedio D 7-Bromo-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



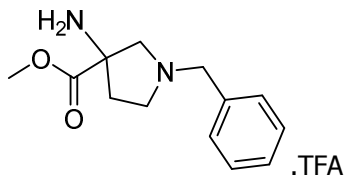
Paso a. A una solución agitada de 1-(terc-butil) 3-metil-3-hidroxipirrolidin-1,3-dicarboxilato (Intermedio C: 0.5 g, 2.04 mmol) en THF (30 ml) se añadió solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (1 M en THF; 2.04 ml, 2.04 mmol) gota a gota a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 5 minutos. Se añadió una solución de 2-fluoro-3-nitro-5-bromopiridina (Número CAS 886372-98-1; 0.493 g, 2.24 mmol) en THF (1 ml) a la mezcla de reacción a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C a -40°C durante 5 h. La mezcla de reacción resultante se inactivó por adición lenta de solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) a -40°C. La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se combinó con otros tres lotes en la misma escala preparados por un método idéntico. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó y se lavó con salmuera (30 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (12% de EtOAc en hexano) y se obtuvo 1-(terc-butil) 3-metil 3-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)oxi)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (1.65 g, 3.697 mmol). LCEM: Método 1, 2.539 min, EM: ES+ 390.2, 392.2 (M-2) (M-56); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.78 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 4.00 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.70 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.48 - 3.54 (m, 1 H), 3.37 - 3.46 (m, 1 H), 2.39 - 2.45 (m, 2 H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 9 H).

Paso b. A una solución agitada de 1-(terc-butil) 3-metil 3-((5-bromo-3-nitropiridin-2-il)oxi)pirrolidin-1,3-dicarboxilato (0.8 g, 1.793 mmol) en THF: agua (1:1; 8 ml), se añadió polvo de hierro (1.0 g, 17.927 mmol) y cloruro de amonio (0.957 g, 17.93 mmol) a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 18 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se combinó con otro lote en la misma escala preparado por un método idéntico. La mezcla de reacción se filtró a través de celite hyflow. El lecho de celite se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado combinado se vertió en agua (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida produciendo una mezcla aproximadamente 2:3 de 7-bromo-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de terc-butilo y 1-(terc-butil) 3-metil 3-((3-amino-5-bromopiridin-2-il)oxi)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (1.45 g, cuantitativo). La mezcla obtenida se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCEM: Método 1, 2.218 min, 2.429 min, EM: ES+ 328.0, 329.0 (M+2) (M-56), 416.1, 418.1

Paso c. A una solución agitada de una mezcla aproximadamente 2:3 de 7-bromo-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de terc-butilo y 1-(terc-butil) 3-metil 3-((3-amino-5-bromopiridin-2-il)oxi)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (0.7 g, 1.689 mmol) en THF (20 ml) se añadió 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (0.235 g, 1.689 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otro lote preparado en la misma escala por un método idéntico. La mezcla de reacción obtenida se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (25% de EtOAc en hexano) produciendo 7-bromo-2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (1.3 g, 3.618 mmol). LCEM: Método 1, 2.125 min, EM: ES+ 328.0, 330.0 (M+2) (M-56); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.21 (s, 1 H), 7.96 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 3.68 - 3.75 (m, 1 H), 3.52 - 3.60 (m, 2 H), 3.64 - 3.44 (m, 1 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H), 2.20 - 2.22 (m, 1 H), 1.40 (d, J=10.0 Hz, 9 H).

Intermedio E Sal de TFA de 3-amino-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de metilo



Paso a. A una solución de éster metílico de Boc-L-serina (Número CAS 2766-43-0; 30.0 g, 136.9 mmol) en DCM (300 ml) se añadió piridina (28.8 ml, 342 mmol) a -50°C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió cloroformato de bencilo (25.67 g, 150.5 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción a -50°C. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó gradualmente a ta. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 15 h. Después de 15 h, se añadió más piridina (22.0 ml, 274 mmol) y cloroformiato de bencilo (23.3 g, 136.9 mmol) a -50°C y la mezcla de

reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción resultante se templó con una solución de ácido cítrico al 50% (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se recogió y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con n-hexano (200 ml) proporcionando

5 O-((benciloxi)carbonil)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-serinato de metilo (33.25 g, 94.155 mmol). LCEM: Método 3, 4.94 min, EM: ES+ 354.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.48 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 5 H), 5.14 (s, 2H), 4.36 - 4.40 (m, 2H), 4.23 - 4.26 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.37 (S, 9H).

Paso b. A una solución de O-((benciloxi)carbonil)-N-(terc-butoxicarbonil)-L-serinato de metilo (33.0 g, 93.48 mmol) en DMF (330 ml) se añadió K₂CO₃ (25.88 g, 186.97 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 65°C por 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (3% de

10 EtOAc en hexano) produciendo 2-((terc-butoxicarbonil)amino)acrilato de metilo (10.39 g, 51.66 mmol). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 3% en hexano) produciendo 2-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (10.39 g, 7.98 mmoles). LCEM: Método 1, 2.25 min. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.49 (s, 1), 3.72 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

Paso c. A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)acrilato (10.3 g, 51.24 mmol) en DCM (103 ml) se añadió TFA (0.26 ml) a 0°C. Se añadió lentamente N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)-bencilamina (13.35 g, 56.37 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y luego se agitó a ta durante 15 h. Después de 15 h, se observó material de partida sin reaccionar, por lo que se añadió lentamente N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil)-bencilamina (3.64 g, 15.373 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de

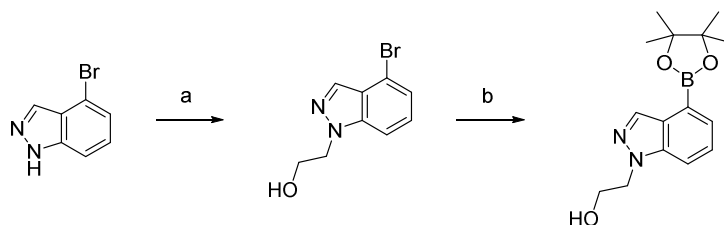
20 reacción se agitó a ta durante otras 15 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (250 ml) y se basificó usando Na₂CO₃. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 150 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (20% de EtOAc en hexano) produciendo 1-bencil-3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (13.80 g, 41.294 mmol). LCEM: Método 3, 4.68 min, EM: ES+ 335.3; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.59 (s, 1H), 7.21 - 7.33 (m, 5H), 3.57 - 3.62 (m, 5H), 2.99 (d, *J*=10 Hz, 1 H), 2.67 (d, *J*=10 Hz, 1 H), 2.50 - 2.61 (m, 2H), 2.14 - 2.18 (m, 1H), 1.98 - 1.99 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

Paso d. A una solución de 1-bencil-3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (2.00 g, 5.99 mmol) en DCM (20 ml) se añadió TFA (2 ml) a temperatura

35

ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se trituró con dietil éter (2 x 10 ml) produciendo sal de TFA de 3-amino-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de metilo (2.50 g cuantitativo). Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación posterior. LCEM: Método 1, 0.70 min, EM: ES+ 235.4.

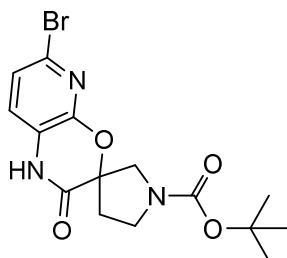
Intermedio F 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-il)etan-1-ol



Paso a. A una solución de 4-bromo-1H-indazol (número CAS 186407-74-9; 1.000 g, 5.076 mmol) en DMF (20 ml) se añadieron 2-bromoetanol (0.43 ml, 6.091 mmol) y K₂CO₃ (1.400 g, 10.145 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. La mezcla resultante se vertió en agua helada (50 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con hexano (50 ml) y se secó a alto vacío. El material sólido obtenido contenía una relación regioisomérica de 2:1 por LCEM. El producto deseado se aisló por cromatografía en columna (23% de EtOAc en hexano) produciendo 2-(4-bromo-1H-indazol-1-il) etan-1-ol (0.700 g, 2.904 mmol). LCEM: Método 1, 1.629 min, EM: ES+ 241.20, 243.20; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.03 (s, 1 H), 7.71 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H), 4.87 (t, J= 5.6 Hz, 1 H), 4.62 (t, J= 5.2 Hz, 2 H), 3.78 - 3.82 (m, 2 H).

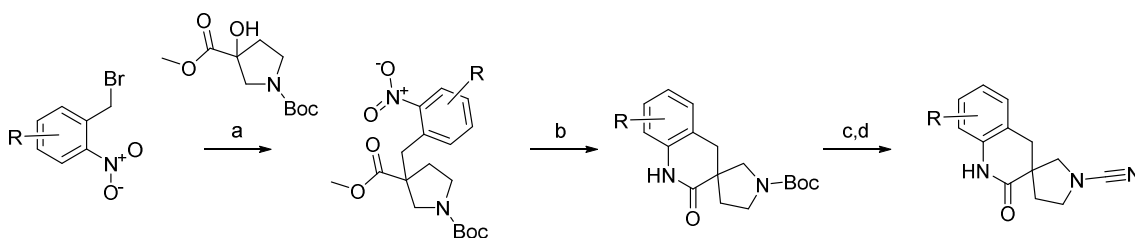
Paso b. A una solución de 2-(4-bromo-1H-indazol-1-il) etan-1-ol (0.700 g, 2.904 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le agregó bis(pinacolato)diborano (1.102 g, 4.356 mmol) y KOAc (0.569 g, 5.808 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 min a temperatura ambiente antes de la adición de PdCl₂(dppf) (0.212 g, 0.290 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con n-hexano (10 ml) produciendo 2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) -1H-indazol-1-ilo)etan-1-ol (1.0 g). LCEM: Método 1, 1.880 min, EM: ES+ 289.50 [M+1]. Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación adicional.

Intermedio G 6-Bromo-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de terc-butilo



Esto se preparó de manera similar al Intermedio D, usando 2,6-dibromo-3-nitropiridina (Número CAS 55304-80-8). LCEM: Método 1, 1.892 min, EM: ES+ 384.40, 386.40, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.23 (br s, 1 H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.69 - 3.74 (m, 1 H), 3.52 - 3.62 (m, 3 H), 2.33 - 2.39 (m, 1 H), 2.21 - 2.24 (m, 1 H), 1.42 (d, J = 10.4 Hz, 9 H).

REACCIÓN QUÍMICA 1



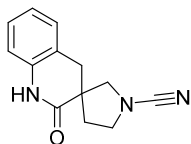
Reactivos y condiciones: a) i) LiHMDS, hexano, THF; b) 10% Pd/C, H_2 , MeOH OR Fe, NH_4Cl , THF, agua; c) TFA, DCM; d) CNBr, K_2CO_3 , THF

EJEMPLO 1

2'-Oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo

15

Síntesis según la Reacción Química 1



Paso a. A una solución agitada de metilpirrolidina-1,3-dicarboxilato de terc-butilo (Número CAS 122684-33-7; 1.0 g, 4.367 mmol) en THF seco (15 ml) se añadió LiMDS 1 M en hexano (1.08 g, 6.55 mmol) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0.5 h, luego se añadió bromuro de 2-nitrobencilo (1.03 g, 4.803 mmol) a -78°C . La mezcla de reacción resultante se calentó a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla se vertió luego en una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml), se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El material bruto

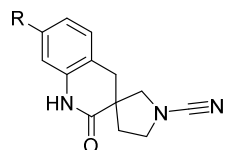
resultante se purificó por cromatografía instantánea (6% de EtOAc en hexano) para proporcionar 1-(terc-butil) 3-metil 3-(2-nitrobencil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato (0.48 g, 1.319 mmol). LCEM: Método 1, 2.41 min, EM: ES+ 365.4; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.68 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.53 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.36 - 7.41 (m, 1 H), 3.57 - 3.64 (m, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 6 H), 3.11 - 3.20 (m, 2 H), 2.15 - 2.19 (m, 1 H), 1.88 - 1.93 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H).

Paso b. A una solución agitada de 1-(terc-butil) 3-metil 3-(2-nitrobencil) pirrolidina-1,3-dicarboxilato (0.2 g, 0.549 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió 10% de Pd/C seco (0.2 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con H_2 gaseoso a ta durante 0.5 h. La mezcla de reacción resultante se filtró cuidadosamente a través de celite hyflow y se concentró a presión reducida para proporcionar 2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carboxilato de terc-butilo (0.14 g, 0.463 mmol). LCEM: Método 1, 2.20 min, EM: ES+ 247.4 (M-56); ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm: 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 7.02 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 3.71 - 3.76 (m, 2 H), 3.49 - 3.69 (m, 2 H), 2.93 - 3.06 (m, 2 H), 2.14 - 2.24 (m, 1 H), 1.77 - 1.89 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H).

Paso c. A una solución agitada de 2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carboxilato de terc-butilo (0.13 g, 0.43 mmol) en DCM (1 ml) se añadió TFA (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida produciendo sal de TFA de 1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-2'-ona (0.09 g, 0.285 mmol). Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación posterior. LCEM: Método 1, 1.46 min, EM: ES+ 203.3.

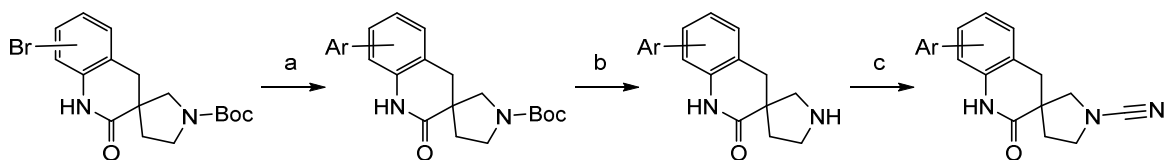
Paso d. A una solución agitada de sal de TFA de 1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-2'-ona (0.08 g, 0.253 mmol) en THF (10 ml) se añadió K_2CO_3 (0.174 g, 1.265 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de cianógeno (0.032 g, 0.304 mmol) a la mezcla de reacción a ta y la mezcla se agitó a ta durante 0.5 h. La mezcla de reacción resultante se filtró y se eliminó el exceso de THF a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (30% de EtOAc en hexano) produciendo 2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo (0.022 g, 0.096 mmol). LCEM: Método 2, 3.26 min, EM: ES+ 228.4; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.36 (s, 1 H), 7.16 - 7.20 (m, 2 H), 6.93 - 6.97 (m, 1 H), 6.88 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 3.67 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.51 - 3.55 (m, 1 H), 3.38 - 3.44 (m, 1 H), 3.22 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.02 (d, $J=16$ Hz, 1 H), 2.89 (s, $J=15.6$ Hz, 1 H), 1.97 - 2.04 (m, 1 H), 1.72 - 1.79 (m, 1 H).

Los compuestos en el cuadro 1 se sintetizaron usando un procedimiento similar a ese descrito para el ejemplo 1.



CUADRO 1

Ejemplo	R-	Nombre	Haluro de bencilo Número CAS	Método de LCEM	LCEM RT (min)	EM ES+	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
2	Cl-	<i>7'-Cloro-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo</i>	52311-59-8	2	3.710	262.18	10.64 (s, 1 H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 6.99 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 3.67 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H), 3.49 - 3.52 (m, 1 H), 3.39 - 3.42 (m, 1 H), 3.22 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1 H), 3.01 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1 H), 2.90 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1 H), 1.98 - 2.02 (m, 1 H), 1.73 - 1.78 (m, 1 H).
3	MeO-	<i>7'-Metoxi-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo</i>	57559-52-1	3	3.171	ES-256.20	10.28 (s, 1 H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 6.51 - 6.54 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.46 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.65 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H), 3.48 - 3.53 (m, 1 H), 3.37 - 3.43 (m, 1 H), 3.20 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1 H), 2.79 - 2.94 (m, 2 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H), 1.71 - 1.78 (m, 1 H).

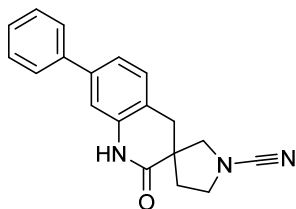
REACCIÓN QUÍMICA 2

Reactivos y condiciones: a) ArB(OH)_2 , Cs_2CO_3 , $\text{Pd(PPh}_3)_4$, 1,4-dioxano, agua; b) TFA, DCM o HCl/EtOAc ; c) CNBr , K_2CO_3 , THF o CNBr , NaHCO_3 , EtOH

5

EJEMPLO 4**2'-Oxo-7'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo**

Síntesis según la Reacción Química 2



10

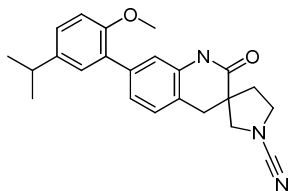
Paso a. A una solución agitada de 7'-bromo-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carboxilato de terc-butilo (**Intermedio B**; 0.25 g, 0.655 mmol) en 1,4-dioxano:agua (8:2, 10 ml) se añadió ácido fenilborónico (0.16 g, 1.311 mmol) y Cs_2CO_3 (0.427 g, 1.311 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.075 g, 0.065 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 8 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 25 ml). La fase orgánica combinada se separó y se lavó con salmuera (2 x 20 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (18% EtOAc en hexano) produciendo 2'-oxo-7'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carboxilato de terc-butilo (0.21g, 0.552 mmol). LCEM: Método 1, 2.54 min, EM: ES+ 323.4 (M-56).

Pasos b-c. El compuesto del título se sintetizó usando el intermedio anterior siguiendo un procedimiento similar a los pasos c-d del ejemplo 1. LCEM: Método 2, 4.23 min, EM: ES+ 304.3; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.45 (s, 1 H), 7.57 - 7.59 (m, 2 H), 7.45 - 7.49 (m, 2 H), 7.35 - 7.39 (m, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 2 H), 7.14 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 3.71 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.52 - 3.57 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 1 H), 3.26 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 3.07 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H), 2.95 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H), 2.03 - 2.09 (m, 1H), 1.77 - 1.84 (m, 1 H).

25

EJEMPLO 5**7'-(5-Isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo**

5 Síntesis según la Reacción Química 2

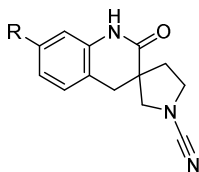


Paso a. A una solución de 7'-bromo-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carboxilato de terc-butilo (**Intermedio B**; 0.2 mmol), ácido (5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (0.2 mmol) y Cs₂CO₃ (0.6 mmol, 3eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0.2 ml) se añadieron Pd(PPh₃)₄ (0.2 eq) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100°C por 16 horas. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por prep-TLC(PE/EtOAc=1:1) produciendo 7'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-2',4'-dihidro-1'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carboxilato de terc-butilo.

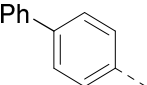
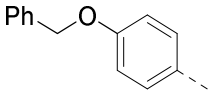
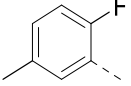
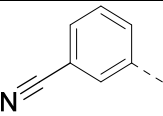
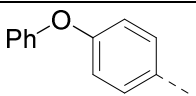
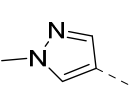
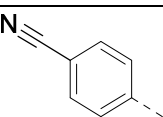
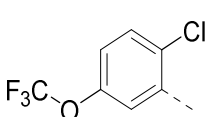
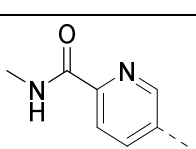
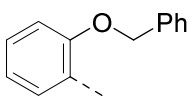
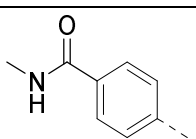
Paso b. A una solución de 7'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-2',4'-dihidro-1'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carboxilato de terc-butilo en EtOAc (1 ml) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2h. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo 7'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-2'(4H)-ona se usó para el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

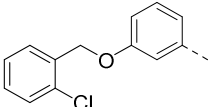
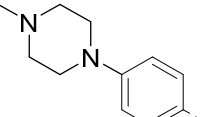
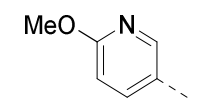
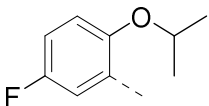
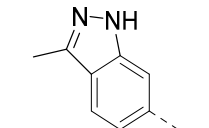
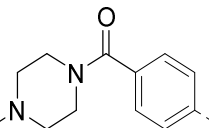
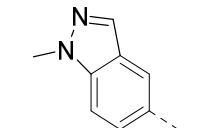
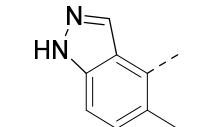
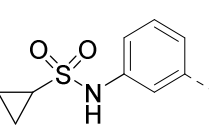
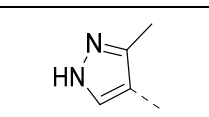
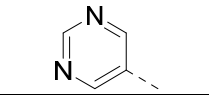
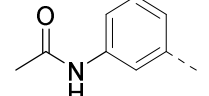
Paso c. A una solución de 7'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-1'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-2'(4H)-ona en EtOH (2 ml) se añadió bromuro de cianógeno (0.2 mmol) y NaHCO₃ (0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta por 16 horas. La mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa (A: 0.078% de CH₃COONH₄ en agua, B: MeCN) para obtener 7'-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-2',4'-dihidro-1'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo (37.25 mg, 99.2 µmol). LCEM: Método 8, 3.353 min, EM: ES+ 376.1.

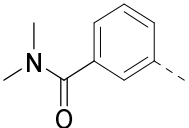
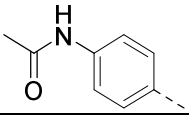
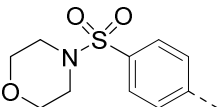
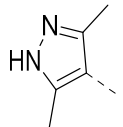
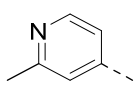
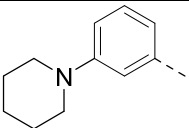
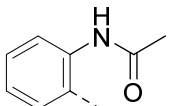
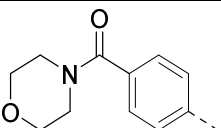
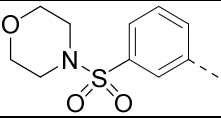
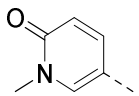
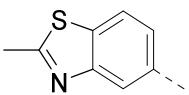
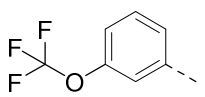
Los compuestos en el cuadro 2 se sintetizaron usando un procedimiento similar a ese descrito para el ejemplo 5.

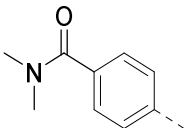
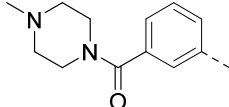


CUADRO 2

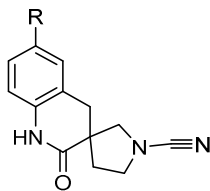
Ejemplo	R	Nombre	Ácido borónico Número CAS	Método de LCEM	LCEM RT (min)	EM ES+
6		7'-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	5122-94-1	11	2.862	380.1
7		7'-(4-(Benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	146631-00-7	11	2.835	410.1
8		7'-(2-Fluoro-5-metilfenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	166328-16-1	8	3.214	336.1
9		7'-(3-Cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	1072945-82-4	8	2.761	329
10		7'-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	847818-74-0	10	2.59	308.1
11		2'-Oxo-7'-(4-fenoxifenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	51067-38-0	11	2.848	396.1
12		7'-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	1022151-50-3	10	2.567	308.1
13		7'-(4-Cianofenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	126747-14-6	8	2.974	329.1
14		7'-(2-Cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	1022922-16-2	11	3.133	422.1
15		5-(1-Ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)-N-metilpicolinamida	1006876-27-2	10	2.615	362.1
16		7'-(2-(Benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	190661-29-1	11	3.104	410.1
17		4-(1-Ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)-N-metilbenzamida	121177-82-0	8	2.702	361

Ejemplo	R	Nombre	Ácido borónico Número CAS	Método de LCEM	LCEM RT (min)	EM ES+
18		7'-(3-((2-Clorobencil)oxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	845551-45-3	11	3.244	444.1
19		7'-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	229009-40-9	8	2.492	402.2
20		7'-(6-Metoxipiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	13472-61-2	8	2.875	335.1
21		7'-(5-Fluoro-2-isopropoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	480438-63-9	8	3.271	380.1
22		7'-(3-Metil-1H-indazol-6-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	1245816-26-5	8	2.853	358.1
23		7'-(4-(4-Metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	832114-06-4	8	2.148	430
24		7'-(1-Metil-1H-indazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	590418-08-9	8	2.688	358
25		7'-(5-Metil-1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	1245816-10-7	8	2.87	358.1
26		N-(3-(1-Ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)ciclopropanosulfonamida	1072945-67-5	8	2.486	423
27		7'-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	936250-20-3	10	2.045	308
28		2'-Oxo-7'-(pirimidin-5-il)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	109299-78-7	10	1.921	306
29		N-(3-(1-Ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida	521069-03-4	8	2.278	361

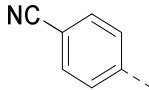
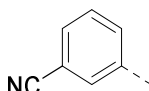
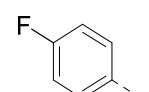
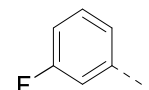
Ejemplo	R	Nombre	Ácido borónico Número CAS	Método de LCEM	LCEM RT (min)	EM ES+
30		3-(1-Ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)-N,N-dimetilbenzamida	373384-14-6	10	2.291	375
31		N-(4-(1-Ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida	101251-09-6	8	2.459	361
32		7'-(4-(Morfolinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	486422-68-8	8	2.701	453
33		7'-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	857530-80-4	10	2.57	322.1
34		7'-(2-Metilpiridin-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	579476-63-4	8	2.321	319.1
35		2'-Oxo-7'-(3-(piperidin-1-il)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	852227-97-5	11	1.828	387.1
36		N-(2-(1-Ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)fenil)acetamida	169760-16-1	8	2.292	361.1
37		7'-(4-(Morfolina-4-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	656239-38-2	8	2.304	417.1
38		7'-(3-(Morfolinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	871329-60-1	8	2.952	453.1
39		7'-(1-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	1002309-52-5	10	1.852	335.1
40		7'-(2-Metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	590417-67-7	8	2.677	375.1
88		2'-Oxo-7'-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	179113-90-7	11	3.222	388.0

Ejemplo	R	Nombre	Ácido borónico Número CAS	Método de LCEM	LCEM RT (min)	EM ES+
89		<i>4-(1-Ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-il)-N,N-dimetilbenzamida</i>	405520-68-5	10	2.813	375.2
90		<i>7'-(3-(4-Metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo</i>	957060-92-3	8	2.842	430.3
91		<i>7'-(1-Metil-1H-pirrol-2-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo</i>	911318-81-5	8	2.907	307.0

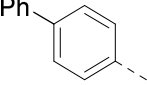
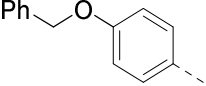
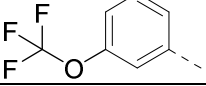
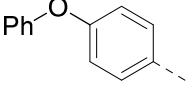
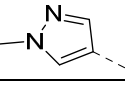
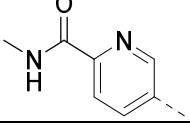
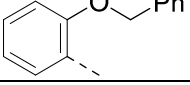
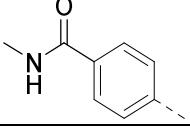
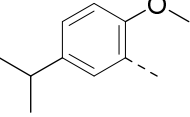
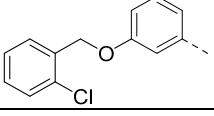
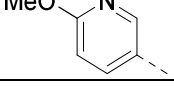
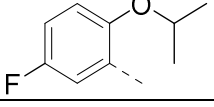
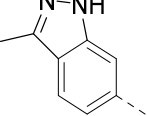
Los compuestos de los cuadros 3.1 y 3.2 se sintetizaron usando un procedimiento similar al descrito para el intermedio B/ejemplo 4 usando 4-bromo-2-(bromometil) -1-nitrobenceno.

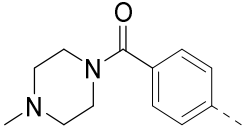
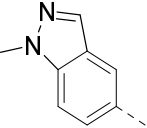
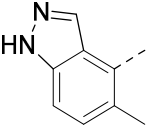
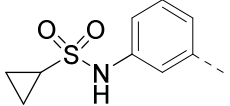
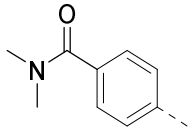
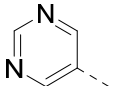
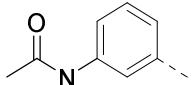
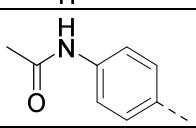
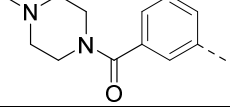
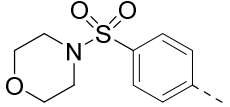
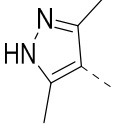
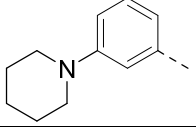


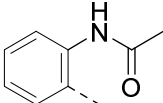
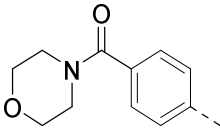
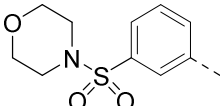
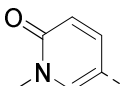
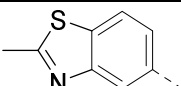
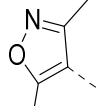
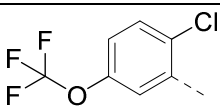
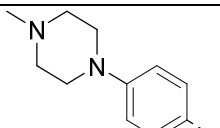
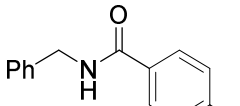
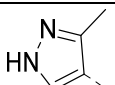
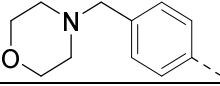
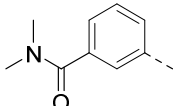
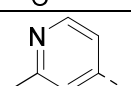
CUADRO 3.1

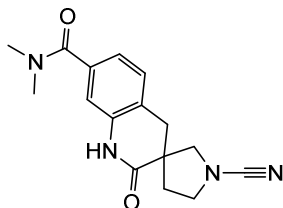
Ejemplo	R	Nombre	Ácido borónico Número CAS	Método de LCEM	LCEM RT (min)	EM ES+	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
41	Ph-	<i>2'-Oxo-6'-fenil-1',4'- dihidro-2'H- espiro[pirrolidina-3,3'- quinolina]-1-carbonitrilo</i>	98-80-6	3	4.39	304.1	10.45 (s, 1 H), 7.62 - 7.64 (m, 2 H), 7.49 - 7.52 (m, 2 H), 7.42 - 7.46 (m, 2 H), 7.30 - 7.34 (m, 1 H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 3.69 - 3.71 (m, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 3.42 - 3.46 (m, 1 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3.10 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1 H), 2.98 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1 H), 2.02 - 2.07 (m, 1 H), 1.77 - 1.84 (m, 1 H).
42		<i>6'-(4-Cianofenil)-2'-oxo- 1',4'-dihidro-2'H- espiro[pirrolidina-3,3'- quinolina]-1-carbonitrilo</i>	126747-14-6	2	3.97	329.2 4	10.54 (s, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 4 H), 7.61 - 7.65 (m, 2 H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 3.71 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H), 3.51 - 3.54 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 1 H), 3.27 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H), 3.11 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 3.00 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 2.01 - 2.07 (m, 1 H), 1.77 - 1.84 (m, 1 H).
43		<i>6'-(3-Cianofenil)-2'-oxo- 1',4'-dihidro-2'H- espiro[pirrolidina-3,3'- quinolina]-1-carbonitrilo</i>	150255-96-2	2	3.95	329.2 4	10.51 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.99 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 3 H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 3.71 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H), 3.53 - 3.57 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 1 H), 3.28 (m, 1 H), 3.10 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1 H), 3.00 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1 H), 2.01 - 2.08 (m, 1 H), 1.77 - 1.82 (m, 1 H).
44		<i>6'-(4-Fluorofenil)-2'-oxo- 1',4'-dihidro-2'H- espiro[pirrolidina-3,3'- quinolina]-1-carbonitrilo</i>	1765-93-1	2	4.03	322.2 4	10.45 (s, 1 H), 7.64 - 7.68 (m, 2 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.27 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2 H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 3.70 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H), 3.51 - 3.56 (m, 1 H), 3.41 - 3.46 (m, 1 H), 3.26 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H), 3.09 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1 H), 2.97 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1 H), 1.99 - 2.07 (m, 1 H), 1.76 - 1.81 (m, 1 H).
45		<i>6'-(3-Fluorofenil)-2'-oxo- 1',4'-dihidro-2'H- espiro[pirrolidina-3,3'- quinolina]-1-carbonitrilo</i>	768-35-4	2	4.04	322.3 4	10.49 (s, 1 H), 7.54 - 7.58 (m, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 3 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 3.71 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 3.51 - 3.57 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 1 H), 3.27 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1 H), 3.10 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 2.98 (d, <i>J</i> = 16 Hz, 1 H), 1.99 - 2.07 (m, 1 H), 1.76 - 1.83 (m, 1 H).

CUADRO 3.2

Ejemplo	R	Nombre	Método de LCEM	LCEM RT (min)	EM ES+
92		6'-([1,1'-Bifenil]-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	11	3.029	380.1
93		6'-(4-(Benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	10	3.243	410.1
94		6'-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	10	1.827	308.1
95		2'-Oxo-6'-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	10	3.172	388.1
96		2'-Oxo-6'-(4-fenoxifenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	8	3.428	396.1
97		6'-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	10	1.768	308.1
98		5-(1-Ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-il)-N-metilpicolinamida	10	1.857	362.1
99		6'-(2-(Benciloxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	10	3.197	410.1
100		4-(1-Ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-il)-N-metilbenzamida	8	2.306	361.2
101		6'-(5-Isopropil-2-metoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	8	3.302	376.2
102		6'-(3-((2-Clorobencil)oxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	11	3.134	444.1
103		6'-(6-Metoxipiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	8	2.570	335.1
104		6'-(5-Fluoro-2-isopropoxifenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	8	3.185	380.2
105		6'-(3-Metil-1H-indazol-6-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	8	2.564	358.2

Ejemplo	R	Nombre	Método de LCEM	LCEM RT (min)	EM ES+
106		6'-(4-(4-Metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	8	2.032	430.2
107		6'-(1-Metil-1H-indazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	8	2.551	358.2
108		6'-(5-Metil-1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	8	2.586	358.2
109		N-(3-(1-Ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-il)fenil)ciclopropanosulfonamida	8	2.651	423.1
110		4-(1-Ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-il)-N,N-dimetilbenzamida	10	1.976	375.1
111		2'-Oxo-6'-(pirimidin-5-il)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	10	1.573	306.1
112		N-(3-(1-Ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-il)fenil)acetamida	8	2.382	361.1
113		N-(4-(1-Ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-il)fenil)acetamida	8	2.315	361.2
114		6'-(3-(4-Metilpiperazina-1-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	8	2.049	430.2
115		6'-(1-Metil-1H-pirrol-2-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	8	2.671	307.1
116		6'-(4-(Morfolinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	8	2.612	453.1
117		6'-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	10	1.660	322.1
118		2'-Oxo-6'-(3-(piperidin-1-il)fenil)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	11	1.886	387.2

Ejemplo	R	Nombre	Método de LCEM	LCEM RT (min)	EM ES+
119		<i>N</i> -(2-(1-Ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-il)fenil)acetamida	10	1.874	361.1
120		6'-(4-(Morfolina-4-carbonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	8	2.347	417.2
121		6'-(3-(Morfolinosulfonil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	10	2.207	470.2
122		6'-(1-Metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	10	1.538	335.1
123		6'-(2-Metilbenzo[d]tiazol-5-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	8	2.750	375.1
124		6'-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	10	2.324	323.2
125		6'-(2-Cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	10	3.215	422.1
126		6'-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	8	1.966	402.3
127		<i>N</i> -Bencil-4-(1-ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-il)benzamida	10	2.769	437.2
128		6'-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	10	1.984	308.2
129		6'-(4-(Morfolinometil)fenil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	8	1.906	403.3
130		3-(1-Ciano-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-6'-il)- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida	10	2.275	375.1
131		6'-(2-Metilpiridin-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	8	1.706	319.2

EJEMPLO 46**1-Ciano-N,N-dimetil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-7'-carboxamida**

5 **Paso a.** A una solución agitada de 7'-bromo-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carboxilato de terc-butilo (**Intermedio B**; 0.75 g, 1.967 mmol) en MeOH (20 ml) se añadieron acetato de sodio (0.81 g, 9.837 mmol) y complejo PdCl₂(dppf) DCM (0.32 g) a temperatura ambiente en un autoclave. La mezcla de reacción se calentó a 120°C bajo una presión de 30 kg de monóxido de carbono durante 4 días. La mezcla de reacción se enfrió a

10 temperatura ambiente, se filtró a través de celite hyflow y se lavó con MeOH (5 x 30 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc al 38% en hexano) produciendo 1-(terc-butil) 7'-metil 2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1,7'-dicarboxilato (0.37 g, 1.025 mmol). LC/MS: Método 1, 2.159 min, EM: ES+ 305.08 (M-56); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10.44 (s, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 2 H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.57 (t, J=9.6 Hz, 1 H), 3.35 - 3.36 (m, 2 H), 2.96 - 3.11 (m, 3 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 1.68 - 1.74 (m, 1 H), 1.39 (d, J=4.8 Hz, 9 H).

15

Paso b. A una solución agitada de 1-(terc-butil) 7'-metil 2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1,7'-dicarboxilato (0.35 g, 0.969 mmol) en THF:agua (1:1; 20 ml) se añadió NaOH (0.077 g, 1.939 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta

20 durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se acidificó con HCl diluido (30 ml) y se extrajo con EtOAc (10 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida produciendo ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-7'-carboxílico (0.26 g, 0.749 mmol). LC/MS: Método 1, 1.929 min, EM: ES+ 291.1 (M-56); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.92 (br s, 1 H), 10.43 (s, 1 H), 7.48 - 7.57 (m, 2 H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.54 - 3.59 (m, 1 H), 3.22 - 3.34 (m, 2 H), 2.95 - 3.10 (m, 3 H), 1.99 - 2.01 (m, 1 H), 1.68 - 1.73 (m, 1 H), 1.38 (d, J=4.4 Hz, 9 H).

25

Paso c. A una solución agitada de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-7'-carboxílico (0.25 g, 0.72 mmol) en THF (10 ml) se añadieron HATU (0.41 g, 1.08 mmol) y DIPEA (0.185 g, 1.44 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a

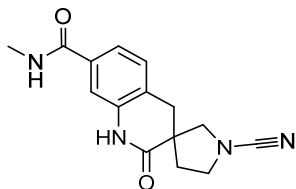
30 0°C durante 25 minutos. Se añadió una solución de dimetilamina (2 M en THF, 0.72 ml, 1.44 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). La fase orgánica

combinada se separó y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (25 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (80% EtOAc en hexano) produciendo 7'-(dimetilcarbamoil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carboxilato de terc-butilo (0.26 g, 0.696 mmol).

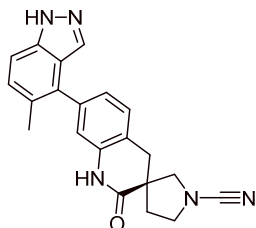
- 5 LCEM: Método 1, 1.909 min, EM: ES+ 318.18 (M-56); ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.36 (s, 1 H), 7.23 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 6.95 - 6.97 (m, 1 H), 6.87 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 1 H), 3.36 - 3.69 (m, 1 H), 3.21 - 3.28 (m, 1 H), 3.07 - 3.11 (m, 1 H), 2.88 - 3.03 (m, 8 H), 1.96 - 2.06 (m, 1 H), 1.67 - 1.75 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H).

- Paso d.** A una solución agitada de 7'-(dimetilcarbamoil)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carboxilato de terc-butilo (0.25 g, 0.669 mmol) en THF (3 ml) se añadió TFA (0.25 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío. El material bruto resultante se lavó con hexano y se secó al vacío produciendo sal de TFA de N,N-dimetil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-7'-carboxamida (0.21 g, 0.542 mmol). LCEM: Método 1, 1.289 min, 10
15 EM: ES+ 274.21; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.6 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 7.25 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 6.99 (d, 1.2 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 3.66 (t, $J=4.8$ Hz, 1 H), 3.32 - 3.41 (m, 1 H), 3.16 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 3.00 - 3.06 (m, 1 H), 2.91 - 2.97 (m, 6 H), 2.01 - 2.07 (m, 1 H), 1.82 - 1.87 (m, 1 H).

- Paso e.** A una solución agitada de sal TFA de N, N-dimetil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro [pirrolidina-3,3'-quinolin]-7'-carboxamida (0.2 g, 0.516 mmol) en THF (12 ml) se añadieron 20 K_2CO_3 (0.356 g, 2.584 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se filtró, se lavó con THF (30 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (la columna se empaquetó en hexano, el gradiente de EtOAc se aumentó gradualmente al 100%) produciendo 1-ciano-N, N-dimetil-2'-oxo-25 1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-7'-carboxamida (0.13 g, 0.435 mmol). LCEM: Método 2, 2.833 min, EM: ES+ 299.21; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.46 (s, 1 H), 7.24 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 6.97 (dd, $J=1.6$ Hz, 7.6 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 3.69 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.51 - 3.56 (m, 1 H), 3.39 - 3.45 (m, 2 H), 3.24 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.05 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H), 2.91 - 2.97 (m, 6 H), 2.00 - 2.07 (m, 1 H), 1.74 - 1.81 (m, 1 H).

EJEMPLO 47**1-Ciano-N-metil-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-7'-carboxamida**

5 **Pasos a-e.** El compuesto del título se sintetizó siguiendo un procedimiento similar al ejemplo 46 usando metilamina (2 M en THF) en el paso c. LCEM: Método 2 RT 2.493 min, EM: ES+ 285.27; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.47 (s, 1 H), 8.35 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 7.35 - 7.39 (m, 2 H), 7.26 (d, *J*=8 Hz, 1 H), 3.68 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 3.49 - 3.55 (m, 1 H), 3.38 - 3.44 (m, 1 H), 3.22 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 3.06 (d, *J*=16.0 Hz, 1 H), 2.95 (d, *J*=16.4 Hz, 1 H), 2.75 (d, *J*=4.4 Hz, 3 H), 1.97 - 2.03 (m, 1 H), 1.74 - 1.78 (m, 1 H).

EJEMPLO 132**(R)-7'-(5-Metil-1H-indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo**

15 **Paso a.** A una solución de 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (Número CAS 5551-12-2; 10.000 g, 43.478 mmol) en MeOH (120 ml) se añadieron malonato de isopropilideno (Número CAS 2033-24-1; 6.260 g, 43.478 mmol), dietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridinadicarboxilato (Número CAS 1149-23-1; 11.000 g, 43.478 mmol) y L-Prolina (Número CAS 147-85-3; 0.99 g, 8.690 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta por 16 h. La mezcla de reacción resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (15% EtOAc en n-hexano) produciendo 5-(4-bromo-2-nitrobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (14.500 g, 40.503 mmol). LCEM: Método 1, 3.269 min, EM: ES+ 358.0, 359.0

25 **Paso b.** A una solución de 5-(4-bromo-2-nitrobencil) -2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (14.00 g, 39.106 mmol) en MeOH (120 ml) se añadió yoduro de N,N-dimetilmetelenoiminio (Número CAS 33797-51-2; 18.08 g, 97.297 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se destiló a presión reducida. La mezcla resultante se disolvió en éter dietílico (500 ml) y se lavó

con una solución saturada de NaHCO_3 (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (15% de EtOAc en n-hexano) produciendo 2-(4-bromo-2-nitrobencil) acrilato de etilo (10.00 g, 31.847 mmol). Este material se usó en el siguiente paso sin más purificación.

Paso c. A una solución de 2-(4-bromo-2-nitrobencil) acrilato de etilo (10.00 g, 31.847 mmol) en MeCN (80 ml) se añadió una solución de N-(metoximetil)-N-(trimetilsililmetil) benzamina (Número CAS 93102-05-7; 9.829 g, 41.471 mmol) en MeCN (20 ml) a 0°C. Se añadió en porciones AgF (4.444 g, 35.030 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla resultante se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (10 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 11% en n-hexano) produciendo 1-bencil-3-(4-bromo-2-nitrobencil) pirrolidina-3-carboxilato de metilo (11.500 g, 26.558 mmol). LCEM: Método 1, 1.904, EM: ES+ 433.1, 435.1

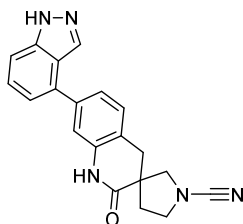
Paso d. A una solución de 1-bencil-3-(4-bromo-2-nitrobencil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (11.50 g, 26.558 mmol) en THF (100 ml) se añadió una solución de NH_4Cl (14.20 g, 265.47 mmol) en agua (100 ml) seguido de Fe en polvo (14.81 g, 265.41 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc (5 x 100 ml). El filtrado resultante se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo en EtOAc (10 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna (80-100% EtOAc en n-hexano) produciendo 1-bencil-7'-bromo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-2'-ona piridina (7.140 g, 19.245 mmol). LCEM: Método 1, 1.781, EM: ES+ 371.1, 373.1

Paso e. A una solución agitada de 1-bencil-7'-bromo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-2'-ona piridina (0.300 g, 0.801 mmol) y ácido 5-metil-1h-indazol-4-ilborónico (Número CAS 1245816-10-7; 0.214 g, 1.216 mmol) en 1,4-dioxano:agua (4:1, 12 ml) se añadió Cs_2CO_3 (0.528 g, 1.624 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos antes de la adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.046 g, 0.039 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla resultante se enfrió a ta, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía instantánea (40-80 % EtOAc en n-hexano) produciendo 1-bencil-7'-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-2'-ona (0.200 g, 0.473 mmol). LCEM: Método 1, 1.783 min, EM: ES+

423.52.

- Paso f.** A una solución de 1-bencil-7'-(5-metil-1H-indazol-4-il)-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolin]-2'-ona (0.180 g, 0.426 mmol) en THF (10 ml) se añadieron K₂CO₃ (0.058 g, 0.420 mmol) y CNBr (0.045 g, 0.426 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (MeOH al 3% en DCM), se purificó adicionalmente mediante TLC preparativa usando (MeOH al 3% en DCM) produciendo el racemato del compuesto deseado (0.037 g, 0.104 mmol). LCEM: Método 1, 1.776 min, EM: ES+ 358.40, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.05 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.43 - 7.45 (m, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.00 - 7.02 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 3.75 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.56 - 3.58 (m, 1 H), 3.45 - 3.47 (m, 1 H), 3.30 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.09 - 3.13 (m, 1 H), 2.98 - 3.02 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.09 - 2.14 (m, 1 H), 1.82 - 1.87 (m, 1 H).
- Los enantiómeros se separaron mediante purificación de SFC quiral usando IPA al 25% en CO₂ líquido durante 13 minutos en una columna Chiralpak IB 250x20,0 mm, 5 micras con caudal 70,0 ml/min y ABPR de 100 bar para dar el compuesto del título. La stereoquímica absoluta se asignó por analogía al ejemplo 63. LCEM: Método 1 RT 1.888 min, EM: ES+ 358.32; HPLC Quiral: Columna Chiralpak IB 250x4.6 mm, 5 micras, caudal 1ml/min, 6.82 min, 40% IPA en n-hexano RT 9.26 min; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.05 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.43 - 7.45 (m, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.00 - 7.02 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 3.75 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.56 - 3.58 (m, 1 H), 3.45 - 3.47 (m, 1 H), 3.30 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.09 - 3.13 (m, 1 H), 2.98 - 3.02 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.09 - 2.14 (m, 1 H), 1.82 - 1.87 (m, 1 H).

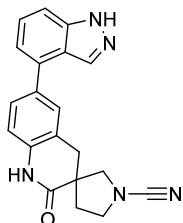
25

EJEMPLO 133**7'-(1H-Indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo**

- Esto se preparó usando un método similar a los pasos a-f del ejemplo 132 usando ácido indazol-4-borónico (Número CAS 1023595-17-6) en el paso e. LCEM: Método 3 RT 3.815 min, EM: ES+ 343.99; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.24 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H),

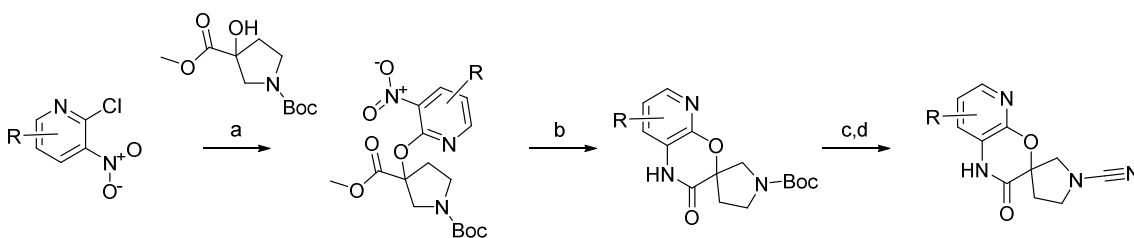
7.54 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 3 H), 7.20 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 3.73 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.53 - 3.58 (m, 1 H), 3.41 - 3.50 (m, 1 H), 3.28 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.08 - 3.12 (m, 1 H), 2.88 - 2.97 (m, 1 H), 2.06 - 2.12 (m, 1 H), 1.79 - 1.86 (m, 1 H).

5

EJEMPLO 134**6'-(1H-Indazol-4-il)-2'-oxo-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo**

Esto se preparó en un método similar al ejemplo 133 usando 5-bromo-2-nitrobenzaldehído (Número CAS 20357-20-4) en el primer paso. LCEM: Método 3 RT 3.517 min, EM: ES+ 344.06; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.19 (s, 1 H), 10.50 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.56 - 7.59 (m, 2 H), 7.50 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.40 (t, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, J= 6.4 Hz, 1 H), 7.04 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 3.73 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 1 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 3.30 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.02 - 3.17 (m, 2 H), 2.03 - 2.09 (m, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H).

15

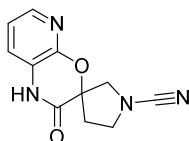
REACCIÓN QUÍMICA 3

Reactivos y condiciones: a) Cs₂CO₃, DMF, 60°C; b) Fe, NH₄Cl, THF, agua, 60°C; c) TFA, DCM, 0°C; d) CNBr, K₂CO₃, THF, 0°C

20

EJEMPLO 48**2-Oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo**

Síntesis según la Reacción Química 3



25

Paso a. A una solución agitada de 2-cloro-3-nitropiridina (Número CAS 5470-18-8; 0.5 g, 3.154 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 1-(terc-butil) 3-metil-3-hidroxipirrolidina-1,3-dicarboxilato (Intermedio C: 0.62 g, 2.524 mmol) y Cs_2CO_3 (3.08 g, 9.463 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua helada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 70 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea using neutral alumina (25% EtOAc en hexano) produciendo 1-(terc-butil) 3-metil 3-((3-nitropiridin-2-il)oxi)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (0.12 g, 0.327 mmol). LCEM: Método 1, 2.20 min, EM: ES+ 368.5; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.44 (dd, $J=1.6$ Hz, 4.8 Hz, 1 H), 7.30 - 7.34 (m, 1 H), 3.97 - 4.04 (m, 1 H), 3.68 - 3.71 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.44 - 3.48 (m, 2 H), 2.41 - 2.45 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H).

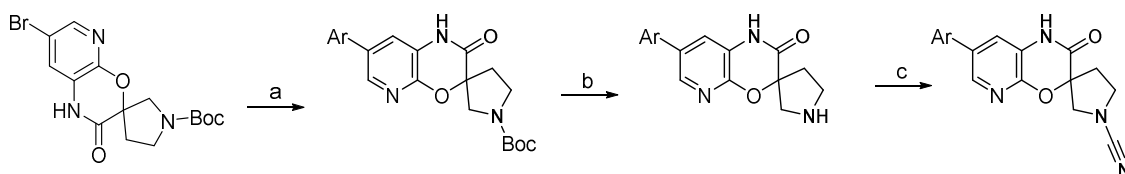
Paso b. A una solución agitada de 1-(terc-butil) 3-metil 3-((3-nitropiridin-2-il)oxi)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (0.1 g, 0.272 mmol) en THF:agua (1:1; 10 ml) se añadió hierro en polvo (0.15 g, 2.724 mmol) y NH_4Cl (0.15 g, 2.724 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea usando alúmina neutra (MeOH al 5% en DCM) produciendo 2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (0.065 g, 0.213 mmol). LCEM: Método 1, 1.95 min, EM: ES+ 306.3; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.09 (s, 1 H), 7.85 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 7.29 (dd, $J=1.6$ Hz, 7.6 Hz, 1 H), 7.09 (dd, $J=4.8$ Hz, 7.6 Hz, 1 H), 3.68 - 3.76 (m, 1 H), 3.50 - 3.57 (m, 2 H), 3.39 - 3.45 (m, 1 H), 2.32 - 2.40 (m, 1 H), 2.14 - 2.17 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H).

Paso c. A una solución agitada de 2-oxo-1,2-dihidroespiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (0.06 g, 0.197 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (0.3 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se destiló azeotrópicamente usando DCM (3 x 5 ml) y se trituroó con hexano (2 x 3 ml) produciendo sal de TFA de espiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-2(1H)-ona (0.08 g, cuantitativa). Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación posterior. LCEM: Método 1, 0.44 min, EM: ES+ 206.2; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.29 (s, 1 H), 9.48 (br, s, 1 H), 7.80 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.13 (t, $J=6.0$ Hz, 1 H), 3.77 - 3.81 (m, 1 H), 3.63 - 3.66 (m, 1 H), 3.39 - 3.45 (m, 2 H), 2.31 - 2.36 (m, 2 H).

Paso d. A una solución agitada de sal de TFA de espiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona (0.08 g, 0.25 mmol) en THF (5 ml) se añadió K_2CO_3 (0.17 g, 1.253 mmol)

a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos. Bromuro de cianógeno (0.032 g, 0.301 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min. La mezcla de reacción resultante se filtró y el exceso de THF se destiló a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea usando alúmina neutral (5% MeOH en DCM) produciendo 2-oxo-1,2-dihidrospiro-[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo (0.04 g, 0.174 mmol). LCEM: Método 3, 2.40 min, EM: ES+ 231.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.18 (s, 1 H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.30 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=4.8 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 3.86 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.71 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 2.35 - 2.43 (m, 1 H), 2.21 - 2.25 (m, 1 H).

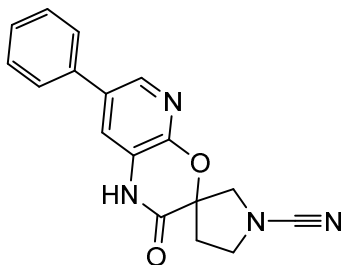
REACCIÓN QUÍMICA 4



Reactivos y condiciones: a) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, 1,4-dioxano, agua; b) TFA, DCM; c) bromuro de cianógeno, K₂CO₃, THF

EJEMPLO 49

2-Oxo-7-fenil-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo



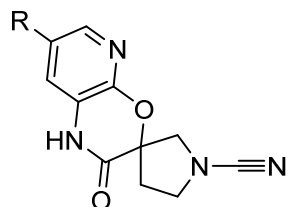
Paso a. A una solución agitada de 7-bromo-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (**Intermedio D**; 0.25 g, 0.651 mmol) en 1,4-dioxano:agua (4:1; 10 ml) se añadió Cs₂CO₃ (0.423 g, 1.301 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó durante 20 minutos antes de la adición de Pd(PPh₃)₄ (0.075 g, 0.065 mmol) y ácido fenilborónico (0.158 g, 1.301 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante 18 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se separó y se lavó con salmuera (20 ml). Se separó la fase orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (30% EtOAc en hexano) produciendo 2-oxo-7-fenil-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-

carboxilato de terc-butilo (0.22 g, 0.783 mmol). LCEM: Método 1, 2.328 min, EM: ES+ 382.3; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.19 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.62 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 7.41 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 3.72 - 3.80 (m, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 2 H), 3.44 - 3.51 (m, 1 H), 2.18 - 2.24 (m, 1 H), 2.33 - 2.41 (m, 1 H), 1.42 (d, $J=10.0$ Hz, 9 H).

5 **Paso b.** A una solución agitada de 2-oxo-7-fenil-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (0.21 g, 0.551 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (1.05 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío. El residuo obtenido se destiló azeotrópicamente con DCM (2 x 20 ml). El material obtenido se lavó con dietil éter (2 x 20 ml) y se secó con vacío
10 produciendo sal de TFA de 7-fenilspiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona (0.21 g, 0.531 mmol). LCEM: Método 1, 1.578 min, EM: ES+ 282.18.

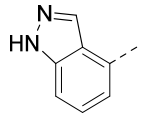
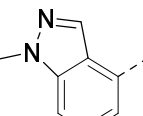
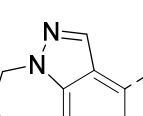
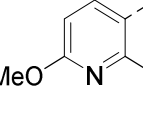
Paso c. A una solución agitada de **sal de TFA** 7-fenilspiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona (0.2 g, 0.506 mmol) en THF (10 ml) se añadió K_2CO_3 (0.208, 1.517 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min. Bromuro de cianógeno (0.063 g, 0.607
15 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se separó y se lavó con salmuera (20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (1.4% MeOH en DCM) produciendo 2-oxo-7-fenil-1,2-
20 dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo (0.085 g, 0.278 mmol). LCEM: Método 1, 1.855 min, EM: ES+ 307.37; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.28 (s, 1 H), 8.17 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J=1.2$ Hz, 2 H), 7.50 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 7.41 ($J=7.6$ Hz, 1 H), 3.88 (d, $J=11.6$ Hz, 1 H), 3.77 (dd, $J=1.2$ Hz, 11.2 Hz, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 2.38 - 2.44 (m, 1 H), 2.27 - 2.32 (m, 1 H).

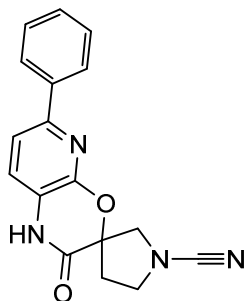
Los compuestos en el cuadro 4 se prepararon de una manera similar al ejemplo 49.



CUADRO 4

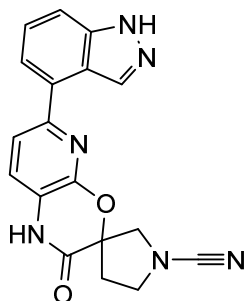
Ejemplo	R	Nombre	Ácido borónico Número CAS	Método de LCEM	LCEM RT (min)	EM ES+	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
50		7-(4-Cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	126747-14-6	2	3.38	332.13	11.33 (s, 1 H), 8.28 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2 H), 7.54 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 3.89 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1 H), 3.76 - 3.79 (dd, <i>J</i> = 11.2, 1.2 Hz, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.39 - 2.41 (m, 1 H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H).
51		7-(3-Cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	150255-96-2	2	3.39	332.08	11.34 (s, 1 H), 8.27 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.70 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1 H), 7.53 - 7.54 (m, 1 H), 3.89 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1 H), 3.77 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 2.39 - 2.45 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H).
52		7-(4-Fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	1765-93-1	2	3.53	325.14	11.28 (s, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7.55 - 7.68 (m, 2 H), 7.45 - 7.46 (m, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 3.88 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1 H), 3.76 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.37 - 2.45 (m, 1 H), 2.26 - 2.32 (m, 1 H).
53		7-(3-Fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	768-35-4	2	3.64	325.09	11.29 (s, 1 H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 4 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 3.89 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1 H), 3.77 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 2.39 - 2.44 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H).

Ejemplo	R	Nombre	Ácido borónico Número CAS	Método de LCEM	LCEM RT (min)	EM ES+	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
135		7-(1H-Indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	1023595-17-6	3	2.826	346.98	13.33 (s, 1 H), 11.24 (s, 1 H), 8.23 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.66 (d, J= 2.4 Hz, 1 H), 7.59 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.45 (t, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J= 6.8 Hz, 1 H), 3.89 - 3.92 (m, 1 H), 3.78 - 3.81 (m, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 2 H), 2.38 - 2.43 (m, 1 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H).
136		7-(1-Metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	1001907-60-3	3	2.988	361.10	11.23 (s, 1 H), 8.23 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.63 - 7.69 (m, 2 H), 7.51 (t, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.89 - 3.92 (m, 1 H), 3.79 - 3.82 (m, 1 H), 3.64 - 3.71 (m, 2 H), 2.41 - 2.45 (m, 1 H), 2.33 - 2.36 (m, 1 H).
137		7-(1-(2-Hidroxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	Intermedi o F	3	2.596	391.15	11.24 (s, 1 H), 8.20 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.70 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 7.46 (t, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.23 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 4.86 - 4.88 (m, 1 H), 4.46 - 4.49 (m, 2 H), 3.87 - 3.90 (m, 1 H), 3.77 - 3.83 (m, 3 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 2.39 - 2.42 (m, 1 H), 2.31 - 2.34 (m, 1 H).
138		7-(6-Metoxi-2-metilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	459856-12-3	3	3.107	352.10	11.24 (s, 1 H), 7.86 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 7.58 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 3.88 - 3.90 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.76 - 3.79 (m, 1 H), 3.62 - 3.70 (m, 2 H), 2.41 - 2.44 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H).

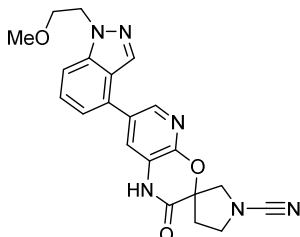
EJEMPLO 54**2-Oxo-6-fenil-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo**

5 Esto se preparó por un método similar al ejemplo 49 usando el intermedio G y 2,6-dicloro-3-nitropiridina. LCEM: Método 2 RT 3.624 min, EM: ES+ 307.21; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.25 (s, 1 H), 7.97 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.69 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.48 (m, 4 H), 3.89 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.78 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.64 - 3.68 (m, 2 H), 2.39 - 2.41 (m, 1 H), 2.30 - 2.32 (m, 1 H).

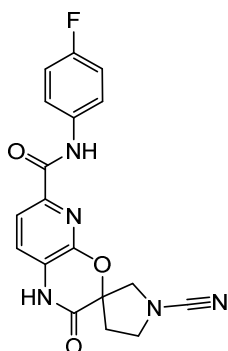
10

EJEMPLO 139**6-(1H-Indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo**

15 Esto se preparó por un método similar al ejemplo 135 usando el intermedio G y 2,6-dicloro-3-nitro-piridina. LCEM: Método 3 RT 2.947 min, EM ES+ 347.05; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.20 (s, 1 H), 11.31 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 7.80 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.41 - 7.44 (m, 2 H), 3.88 - 3.91 (m, 1 H), 3.80 - 3.83 (m, 1 H), 3.67 - 3.71 (m, 2 H), 2.38 - 2.43 (m, 1 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H).

EJEMPLO 140**7-(1-(2-Metoxietil)-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo**

- 5 Esto se preparó con un método similar al intermedio F/ejemplo 137 usando 2-bromoetil metil éter (Número CAS 6482-24-2). LCEM: Método 3 RT 3.072 min, EM: ES+ 405.15; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.26 (s, 1 H), 8.23 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.73 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.64 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 7.48 (t, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.26 (d, J= 6.8 Hz, 1 H), 4.61 - 4.63 (m, 2 H), 4.00 - 4.03 (m, 1 H), 3.77 - 3.90 (m, 3 H), 3.61 - 3.71 (m, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 2.41 - 2.44 (m, 1 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H).
- 10

EJEMPLO 141**1'-Ciano-N-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-6-carboxamida**

- 15 **Paso a.** A una solución de 6-bromo-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (**Intermedio G**; 0.300 g, 0.783 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOAc (0.322 g, 3.912 mmol) a temperatura ambiente preparado en autoclave. La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min antes de la adición de complejo de PdCl₂(dppf) DCM (0.046 g, 0.039 mmol) a temperatura ambiente y se aplicó una presión de 25 kg/cm² de H₂ en el autoclave. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 48 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otro lote preparado en la misma escala por un método idéntico. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (1.7% MeOH en DCM) produciendo 1'-(terc-butil) 6-metil 2-oxo-1,2-
- 20
- 25

dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1',6-dicarboxilato (0.400 g, 1.102 mmol). LCEM: Método 1, 1.658 min, EM: ES+ 364.58 [M+1].

Paso b. A una solución de 1'-(terc-butil) 6-metil 2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1',6-dicarboxilato (0.400 g, 1.102 mmol) en THF:agua (1:1, 5 ml) se
5 añadió NaOH (0.088 g, 2.203 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se acidificó usando una solución saturada de ácido cítrico. La mezcla resultante se extrajo en EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida produciendo ácido
10 ácido 1'-(terc-butoxicarbonil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-6-carboxílico (0.350 g, 1.003 mmol). Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación posterior. LCEM: Método 1, 1.507 min. EM: ES+ 350.60 [M+1]

Paso c. A una solución de ácido 1'-(terc-butoxicarbonil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-6-carboxílico (0.330 g, 0.945 mmol) en THF (5 ml) se añadieron HATU (0.538 g, 1.418 mmol) y DIPEA (0.244 g, 1.890 mmol) a temperatura
15 ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 4-fluoroanilina (Número CAS 371-40-4; 0.126 g, 1.134 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta por 3 h. La mezcla resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (2.2% MeOH en
20 DCM) produciendo 6-((4-fluorofenil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (0.250 g, 0.565 mmol). LCEM: Método 1, 2.059 min, EM: ES+ 443.70 [M+1]

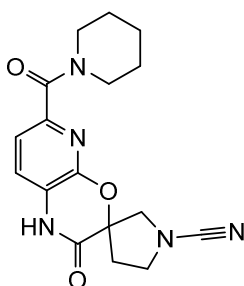
Paso d. A una solución de 6-((4-fluorofenil)carbamoil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (0.250 g, 0.565
25 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (1.25 ml, 5 V) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se co-destiló usando MTBE (3 x 5 ml). El residuo resultante se trituró con MTBE (2 x 5 ml). El residuo obtenido se secó con alto vacío produciendo sal de TFA de N-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-6-carboxamida (0.250
30 g). Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación posterior. LCEM: Método 1, 1.406 min., EM: ES+ 343.50 [M+1]

Paso e. A una solución de sal de TFA de N-(4-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-6-carboxamida (0.250 g, 0.548 mmol) en TFA (5 ml) se añadió K₂CO₃ (0.234 g, 1.695 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se
35 agitó a temperatura ambiente 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se trató con CNBr

(0.058 g, 0.547 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y luego se vertió en agua (50 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a alto vacío produciendo el compuesto del título (0.150 g, 0.408 mmol). LCEM: Método 3 RT 3.558 min, MS ES- 366.05; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.52 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 7.85 - 7.86 (m, 3 H), 7.43 - 7.45 (m, 1 H), 7.13 - 7.18 (m, 2 H), 3.90 - 3.93 (m, 1 H), 3.80 - 3.83 (m, 1 H), 3.62 - 3.68 (m, 2 H), 2.38 - 2.43 (m, 1 H), 2.29 - 2.33 (m, 1 H).

EJEMPLO 142

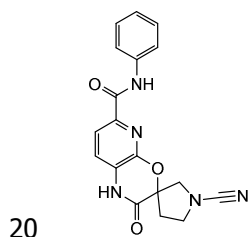
10 **2-Oxo-6-(piperidina-1-carbonil)-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo**



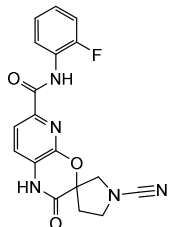
15 Esto se preparó por un método similar al ejemplo 141 usando piperidina en el paso c. LCEM: Método 2 RT 2.859 min, EM ES+ 342.42; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.34 (s, 1 H), 7.36 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 3.84 - 3.87 (m, 1 H), 3.75 - 3.77 (m, 1 H), 3.50 - 3.70 (m, 6 H), 2.36 - 2.42 (m, 1 H), 2.26 - 2.33 (m, 1 H), 1.45 - 1.61 (m, 6 H).

EJEMPLO 143

1'-Ciano-2-oxo-N-fenil-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-6-carboxamida

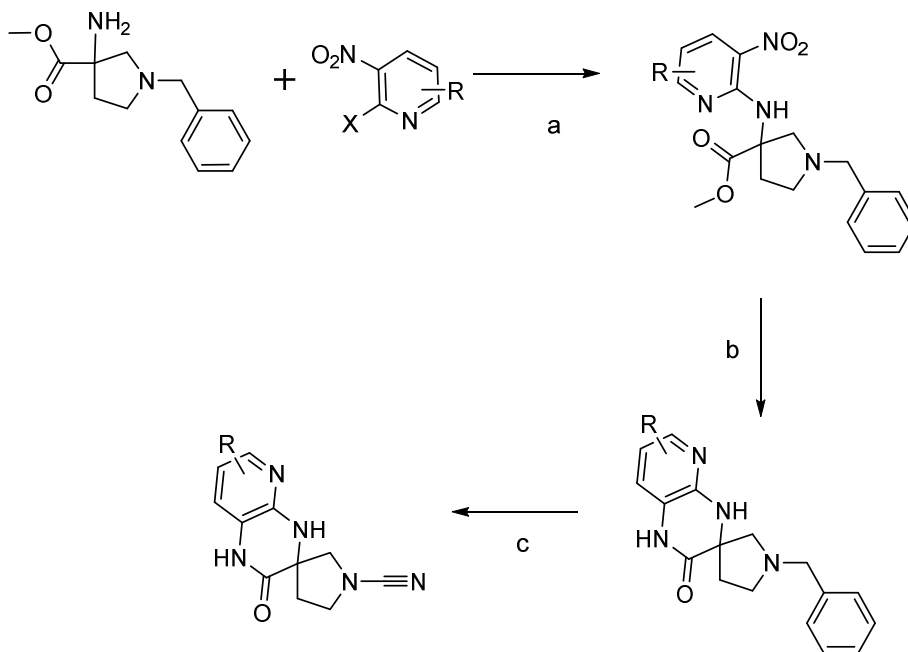


20 Esto se preparó por un método similar al ejemplo 141 usando anilina en el paso c. LCEM: Método 3 RT 3.337 min, MH+ ES- 348.05; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.55 (s, 1 H), 10.29 (s, 1 H), 7.85 - 7.90 (m, 3 H), 7.47 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.34 (t, J= 8.0 Hz, 2 H), 7.10 (t, J= 7.2 Hz, 1 H), 3.93 - 3.96 (m, 1 H), 3.83 - 3.86 (m, 1 H), 3.63 - 3.73 (m, 2 H), 2.41 - 2.45 (m, 1 H), 2.33 - 2.36 (m, 1 H).

EJEMPLO 144**1'-Ciano-N-(2-fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-6-carboxamida**

- 5 Esto se preparó por un método similar al ejemplo 141 usando 2-fluoroanilina en el paso c. LCEM: Método 3, RT 3.392 min, MS ES- 366.05; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.58 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 7.93 - 7.95 (m, 1 H), 7.89 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, J= 7.6 Hz, 2 H), 7.29 - 7.32 (m, 1 H), 7.22 - 7.24 (m, 2 H), 3.91 - 3.93 (m, 1 H), 3.85 - 3.88 (m, 1 H), 3.65 - 3.71 (m, 2 H), 2.41 - 2.45 (m, 1 H), 2.33 - 2.36 (m, 1 H).

10

REACCIÓN QUÍMICA 5

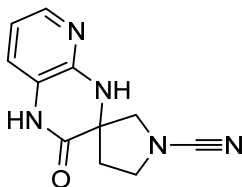
Reactivos y condiciones: a) K₂CO₃, tolueno; b) Fe, NH₄Cl, THF, agua; c) CNBr, K₂CO₃,

15 THF

EJEMPLO 55**2-Oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo**

Síntesis según la Reacción Química 5

5



Paso a. A una solución agitada de 3-amino-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de metilo (**Intermedio A**; 0.3 g, 1.280 mmol) y 2-fluoro-3-nitropiridina (Número CAS 1480-87-1; 0.236 g, 1.665 mmol) en tolueno (15 ml) se añadió K_2CO_3 (0.265g, 1.921 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se separó la fase orgánica combinada, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna (10-15% EtOAc en hexano) produciendo 1-bencil-3-((3-nitropiridin-2-il)amino)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (0.17 g, 0.477 mmol). LCEM: Método 1, 1.82 min, EM: ES+ 357.3; ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8.45 - 8.47 (m, 1 H), 8.37 - 8.40 (m, 1 H), 7.90 (br, s, 1 H), 7.33 (d, $J=4.4$ Hz, 4 H), 7.23 - 7.28 (m, 1 H), 6.83 - 6.87 (m, 1 H), 6.74 - 6.77 (m, 1 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.07 (d, $J=10.4$ Hz, 1 H), 2.90 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 2.83 - 2.89 (m, 1 H), 2.55 - 2.62 (m, 1 H), 2.12 - 2.16 (m, 1 H).

Paso b. A una solución agitada de 1-bencil-3-((3-nitropiridin-2-il)amino)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (0.19 g, 0.534 mmol) en TFA (5 ml) se añadió una solución de cloruro de amonio (0.285 g, 5.331 mmol) en agua (5 ml) a temperatura ambiente. Se añadió polvo de hierro (0.29 g, 5.337 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a ta, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Se separó la fase orgánica combinada, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna (2% MeOH en DCM) produciendo 1'-bencil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidin]-2-ona (0.08 g, 0.272 mmol). LCEM: Método 1, 1.39 min, EM: ES+ 295.5; ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 10.46 (s, 1 H), 7.65 (dd, $J=1.6$ Hz, 5.2 Hz, 1 H), 7.30 - 7.31 (m, 4 H), 7.21 - 7.24 (m, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.97 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 6.60 - 6.63 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 2.84 - 2.87 (m, 1 H), 2.63 (q, $J=9.6$ Hz, 2 H), 2.38 - 2.43 (m, 2 H), 1.81 - 1.84 (m, 1 H).

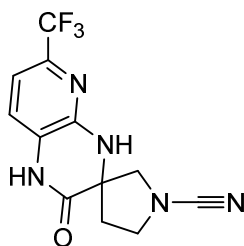
Paso c. A una solución agitada de 1'-bencil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidin]-2-ona (0.07 g, 0.238 mmol) en TFA (10 ml) se añadió K_2CO_3 (0.066 g, 0.476 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 5 min. Bromuro de cianógeno (0.025 g,

0.238 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se separó la fase orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna (2% MeOH en DCM) produciendo 2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo (0.03 g, 0.131 mmol). LCEM: Método 3, 2.44 min, EM: ES+ 230.0; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.71 (s, 1 H), 7.70 (dd, J=1.6 Hz, 5.2 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.02 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.65 - 6.69 (m, 1 H), 3.78 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 3.65 - 3.71 (m, 1 H), 3.46 (q, J= 8.0 Hz, 1 H), 3.26 - 3.29 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H), 1.90 - 1.97 (m, 1 H).

10

EJEMPLO 56

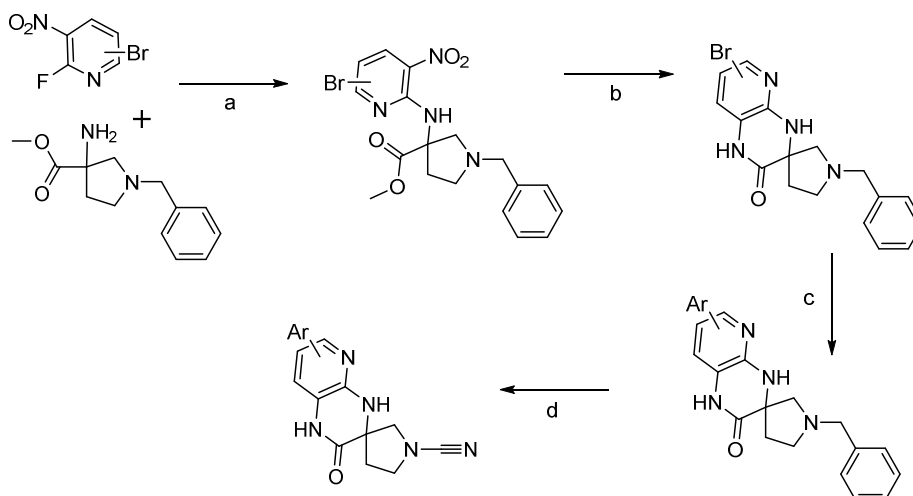
2-Oxo-6-(trifluorometil)-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo



15

Esto se preparó usando un procedimiento similar al **Ejemplo 55** usando 2-cloro-3-nitro-6-trifluorometilpiridina (Número CAS 117519-08-1) en el paso a. LCEM: Método 2, 3.439 min, EM: ES+ 298.18; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.08 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.10 - 7.15 (m, 2 H), 3.80 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 3.67 - 3.73 (m, 1 H), 3.46 - 3.52 (m, 1 H), 3.37 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 2.33 - 2.42 (m, 1 H), 1.96 - 2.02 (m, 1 H).

20

REACCIÓN QUÍMICA 6

Reactivos y condiciones: a) K_2CO_3 , tolueno; b) Fe, NH_4Cl , THF, agua; c) $ArB(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, CS_2CO_3 , 1,4-dioxano, agua; d) $CNBr$, K_2CO_3 , THF

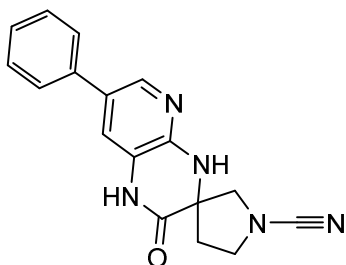
5

EJEMPLO 57

2-Oxo-7-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo

10

Preparado de acuerdo con la Reacción Química 6



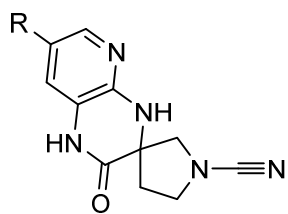
Pasos a-b. Estos se llevaron a cabo usando un procedimiento similar a los pasos a y b del ejemplo 55 usando 5- bromo-2- fluoro-3-nitropiridina (Número CAS 886372-98-1) en el paso a.

Paso c. Esto se llevó a cabo usando un procedimiento similar al paso a del ejemplo 4 usando ácido fenilborónico.

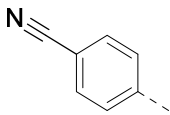
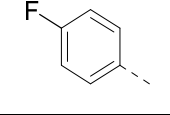
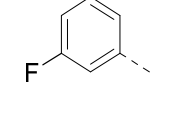
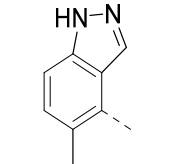
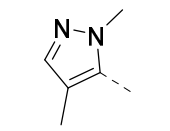
Paso d. El compuesto del título se formó usando un procedimiento similar al paso c del ejemplo 55. LCEM: Método 3, 3.616 min, EM: ES+ 306.0; ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 10.83 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.37 - 7.57 (m, 5 H), 7.29 - 7.37 (m, 2 H), 3.80 - 3.82 (m, 1 H), 3.69 - 3.70 (m, 1 H), 3.48 - 3.49 (m, 1 H), 3.38 - 3.41 (m, 1 H), 2.33 - 2.35 (m, 1 H), 1.99 - 2.00 (m, 1 H).

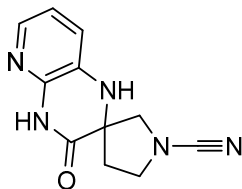
20

Los compuestos en el cuadro 5 se preparó de una manera similar al ejemplo 57.



CUADRO 5

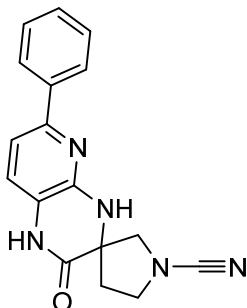
Ejemplo	R	Nombre	Ácido borónico Número CAS	Método de LCEM	LCEM RT (min)	EM ES+	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
58		7-(4-Cianofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	126747-14-6	2	3.223	ES-329.08	10.89 (s, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.75 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2 H), 7.31 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1 H), 3.82 (d, <i>J</i> =10.0 Hz, 1 H), 3.67 - 3.72 (m, 1 H), 3.46 - 3.52 (m, 1 H), 3.38 - 3.40 (m, 1 H), 2.32 - 2.39 (m, 1 H), 1.97 - 2.01 (m, 1 H).
59		7-(4-Fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	1765-93-1	3	3.693	324.03	10.82 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 3 H), 7.23 - 7.29 (m, 3 H), 3.80 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1 H), 3.66 - 3.72 (m, 1 H), 3.45 - 3.49 (m, 1 H), 3.37 (d, <i>J</i> =10.0 Hz, 1 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H), 1.94 - 2.00 (m, 1 H).
60		7-(3-Fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	768-35-4	3	3.751	323.96	10.83 (s, 1 H), 8.08 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 2 H), 7.27 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 3.81 (d, <i>J</i> =10.0 Hz, 1 H), 3.67 - 3.72 (m, 1 H), 3.45 - 3.51 (m, 1 H), 3.35 (d, <i>J</i> =14.4 Hz, 1 H), 2.31 - 2.37 (m, 1 H), 1.95 - 2.01 (m, 1 H).
145		7-(5-Metil-1H-indazol-4-il)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	1245816-10-7	3	2.665	ES-358.10	13.04 (s, 1 H), 10.77 (s, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 3.86 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H), 3.72 - 3.73 (m, 1 H), 3.50 - 3.52 (m, 1 H), 3.43 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H), 2.39 - 2.42 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.96 - 2.05 (m, 1 H).
146		7-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	1047644-76-7	3	2.367	ES-322.10	10.73 (s, 1 H), 7.64 - 7.66 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 3.75 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1 H), 3.61 - 3.65 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.32 - 3.44 (m, 1 H), 3.29 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1 H), 2.24 - 2.36 (m, 1 H), 1.87 - 1.99 (m, 1 H), 1.85 (s, 3 H).

EJEMPLO 61**3-Oxo-3,4-dihidro-1H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-2,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo**

5

Se sintetizó usando un procedimiento similar al descrito por el **ejemplo 57** usando 3-fluoro-2-nitropiridina en el paso a. LCEM: Método 2, RT 2.247 min, EM: ES+ 230.25; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.02 (s, 1 H), 7.65 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.84 - 6.87 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 3.78 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 3.61 - 3.67 (m, 1 H), 3.47 - 3.53 (m, 1 H), 3.29 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 2.21 - 2.36 (m, 1 H), 1.84 - 1.90 (m, 1 H).

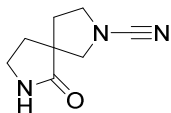
10

EJEMPLO 147**2-Oxo-6-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo**

15

Este se preparó usando un procedimiento similar al **ejemplo 57** usando 6-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (Número CAS 1430341-84-6) en el paso a. LCEM: Método 2, EM: 3.675 min, ES+ 306.32; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.81 (s, 1 H), 7.92 - 7.94 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 2 H), 7.32 - 7.36 (m, 1 H), 7.26 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.10 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 3.80 (d, J= 10.4 Hz, 1 H), 3.68 - 3.73 (m, 1 H), 3.45 - 3.51 (m, 1 H), 3.39 (d, J= 10.4 Hz, 1 H), 2.31 - 2.37 (m, 1 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H).

20

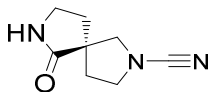
EJEMPLO 62**6-Oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo**

25

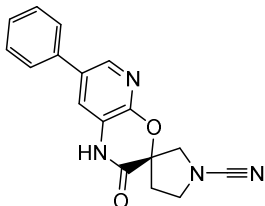
- Paso a.** A una solución de 6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (Número CAS 1194376-44-7; 0.2 g, 0.83 mmol) en DCM (15 ml) se añadió TFA (0.19 ml, 2.4 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente for 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló azeotrópicamente usando DCM (2 x 5 ml). El residuo obtenido se trituró con dietil éter (2 x 5 ml) produciendo sal de TFA 2,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-ona (0.31 g, cuantitativa). Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación posterior. LCEM: Método 4, 2.26 min, EM: ES+ 140.9; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.01 (br s, 1H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 3.20 - 3.32 (m, 4 H), 3.12 - 3.18 (m, 1 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H), 1.94 - 2.02 (m, 2 H).
- Paso b.** A una solución de sal de TFA 2,7-diazaspiro[4.4]nonan-1-ona (0.30 g, 1.10 mmol) en DMF (10 ml) se añadió K₂CO₃ (0.48 g, 3.50 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Se añadió bromuro de cianógeno (0.15 g, 1.40 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con una mezcla de IPA al 25%:CHCl₃ (5 x 40 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el material bruto (0.186 g) que se purificó por HPLC preparativa; fase móvil: (A) 10 mM de acetato de amonio en agua (B) 100% MeCN, columna: Phenomenex Luna C8 (250x21.2) mm, 5µm, caudal: 17 ml/min produjeron el compuesto del título (0.088 g, 0.53 mmol). LCEM: Método 7, 3.192 min, EM: ES+ 166.00; HPLC Quiral: Método 5, RT 4.81 min, 6.01 min; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.87 (s, 1 H), 3.51 - 3.55 (m, 1 H), 3.38 - 3.45 (m, 1 H), 3.31 - 3.36 (m, 2 H), 3.17 - 3.21 (m, 2 H), 1.92 - 2.06 (m, 3 H), 1.80 - 1.85 (m, 1 H).

EJEMPLO 63

(R)-6-Oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo



- El ejemplo 62 se sometió a separación enantiomérica utilizando HPLC preparativa; fase móvil: (A) 0.1% de ácido fórmico en n-hexano (B) 0.1% de ácido fórmico en IPA, columna: CHIRALPAK IC SFC(250x21) mm, 5µm, caudal: 15 ml/min, dando dos productos enantioméricos, HPLC quiral: Método E, 4.53 min, 6.00 min. La estereoquímica absoluta se asignó mediante cristalografía de rayos X. LCEM: Método 7, 3.16 min, EM: ES+ 166.0; HPLC Quiral: Método 5, 4.53 min; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.87 (s, 1 H), 3.51 - 3.55 (m, 1 H), 3.38 - 3.45 (m, 1 H), 3.31 - 3.36 (m, 2 H), 3.17 - 3.21 (m, 2 H), 1.92 - 2.06 (m, 3 H), 1.80 - 1.85 (m, 1 H).

EJEMPLO 64**(S)-2-Oxo-7-fenil-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo**

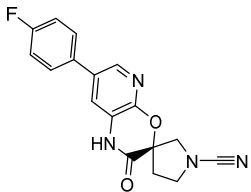
- 5 El ejemplo 49 se sometió a separación enantiomérica usando Chiral SFC; fase móvil: (A) dióxido de carbono líquido (líq. CO₂) y (B) IPA:MeCN (50:50), columna: CHIRALCEL OJ-H 250x21.0 mm, 5 micras, el flujo de columna fue de 75.0 ml/min y ABPR fue de 100 bar, dando dos productos enantioméricos, HPLC quiral: Columna CHIRALART SA 250x4.6 mm 5 µm, 100% MeOH, 6.82 y 8.37 min. La estereoquímica absoluta se asignó por analogía al ejemplo 63. LCEM: Método 2,
- 10 3.570 min, EM: ES- 305.07; HPLC quiral: Columna CHIRALART SA 250 x4.6mm 5 um, 6.82 min, 100% MeOH; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.27 (s, 1 H), 8.17 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 7.48- 7.52 (m, 3 H), 7.41 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 3.88 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.62- 3.69 (m, 2 H), 2.38 - 2.44 (m, 1 H), 2.28 -2.32 (m, 1 H).

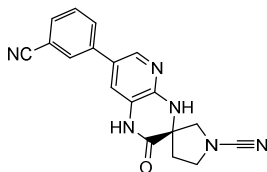
Los enantiómeros sencillos en el cuadro 6 se separaron de una manera similar al ejemplo 64.

CUADRO 6

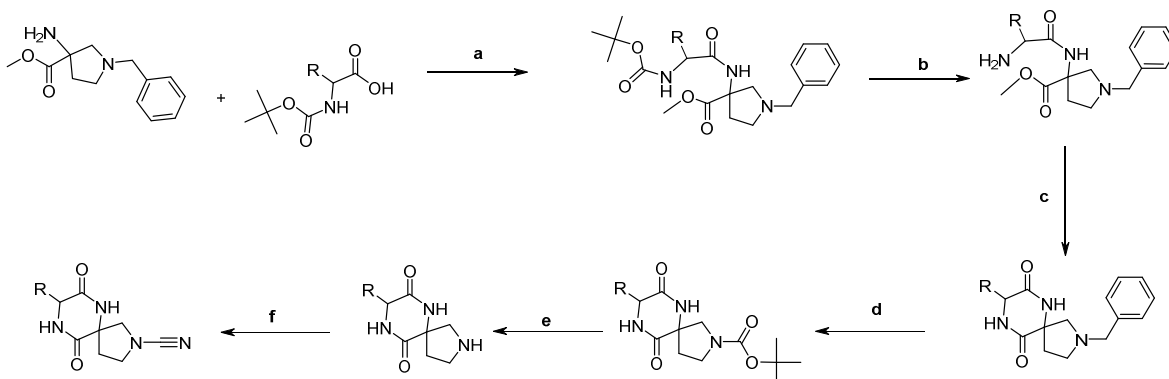
Ejemplo	Estructura	Nombre	Número de ejemplo racémico	Método de HPLC quiral	HPLC RT quiral (min)	EM ES+	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
65		(S)-2-Oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	48	CHIRALART SA 250x4.6mm 5 μm fase móvil: IPA: MeCN (50:50)	9.92	230.93	11.17 (s, 1 H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.08 - 7.12 (m, 1 H), 3.86 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1 H), 3.57 - 3.72 (m, 3 H), 2.33 - 2.43 (m, 1 H), 2.20 - 2.25 (m, 1 H).
66		(S)-2-Oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	55	CHIRALPAK IC 250x4.6mm 5 μm fase móvil: IPA: MeCN (50:50)	4.12	229.93	10.71 (s, 1 H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.02 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1 H), 6.65 - 6.68 (m, 1 H), 3.77 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1 H), 3.65 - 3.70 (m, 1 H), 3.39 - 3.52 (m, 1 H), 3.29 - 3.32 (m, 1 H), 2.26 - 2.33 (m, 1 H), 1.90 - 1.97 (m, 1 H).
67		(R)-2'-Oxo-6'-fenil-1',4'-dihidro-2'H-espiro[pirrolidina-3,3'-quinolina]-1-carbonitrilo	41	CHIRALART SA 250x4.6mm 5 μm fase móvil: IPA	7.75	304.41	10.45 (s, 1 H), 7.62 - 7.64 (m, 2 H), 7.49 - 7.52 (m, 2 H), 7.42 - 7.46 (m, 2 H), 7.30 - 7.34 (m, 1 H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1 H), 3.69 - 3.71 (m, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 3.42 - 3.46 (m, 1 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3.10 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1 H), 2.98 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1 H), 2.02 - 2.07 (m, 1 H), 1.77 - 1.84 (m, 1 H).
68		(S)-2-Oxo-7-fenil-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	57	CHIRALART SA 250x4.6mm 5 μm fase móvil: IPA	6.6	306.07	10.83 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.52 - 7.57 (m, 3 H), 7.42 - 7.45 (m, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 3.80 - 3.82 (m, 1 H), 3.69 - 3.70 (m, 1 H), 3.48 - 3.49 (m, 1 H), 3.38 - 3.41 (m, 1 H), 2.23 - 2.34 (m, 1 H), 1.94 - 2.01 (m, 1 H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	Número de ejemplo racémico	Método de HPLC quiral	HPLC RT quiral (min)	EM ES+	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
69		(S)-7-(3-Fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	53	CHIRALPAK IC 250x4.6mm 5 μm fase móvil: IPA	16.85	325.09	11.28 (s, 1 H), 8.23 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 4 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 3.89 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 1 H), 3.77 (d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 2.39 - 2.44 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H).
70		(S)-7-(4-Cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	50	CHIRALPAK OJ-H 250x4.6mm 5μm fase móvil: 0.3% Dietil amina en IPA:MeCN (80:20)	11.88	332.28	11.33 (s, 1 H), 8.28 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1 H), 7.96 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2 H), 7.84 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2 H), 7.54 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 1 H), 3.89 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 1 H), 3.76 - 3.79 (dd, <i>J</i> =11.2, 1.2 Hz, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.39 - 2.41 (m, 1 H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H).
71		(S)-7-(3-Cianofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	51	CHIRALPAK OJ-H 250x4.6mm 5μm fase móvil: IPA	5.04	332.18	11.37 (s, 1 H), 8.27 (d, <i>J</i> =2 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.97 (d, <i>J</i> =8 Hz, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1 H), 7.70 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1 H), 7.53 - 7.54 (m, 1 H), 3.89 (d, <i>J</i> =10.8 Hz, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 2.39 - 2.45 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H).
72		(S)-7-(4-Fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	59	CHIRALPAK OJ-H 250x4.6mm 5μm fase móvil: IPA	10.63	323.84	10.82 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 3 H), 7.23 - 7.29 (m, 3 H), 3.80 (d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1 H), 3.66 - 3.72 (m, 1 H), 3.45 - 3.49 (m, 1 H), 3.37 (d, <i>J</i> =10.0 Hz, 1 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H), 1.94 - 2.00 (m, 1 H).
73		(S)-7-(3-Fluorofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	60	CHIRALPAK OJ-H 250x4.6mm 5μm fase móvil: IPA	7.4	324.20	10.85 (s, 1 H), 8.08 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 7.67(s, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 2 H), 7.27 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 3.81 (d, <i>J</i> =10.0 Hz, 1 H), 3.67 - 3.72 (m, 1 H), 3.45 - 3.51 (m, 1 H), 3.35 (d, <i>J</i> =14.4 Hz,

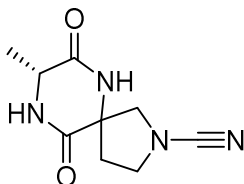
Ejemplo	Estructura	Nombre	Número de ejemplo racémico	Método de HPLC quiral	HPLC RT quiral (min)	EM ES+	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
							1 H), 2.31 - 2.37 (m, 1 H), 1.95 - 2.01 (m, 1 H).
74		(S)-7-(4-Fluorofenil)-2-oxo-1,2-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]oxazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo	52	CHIRALPAK OJ-H 250x4.6mm 5μm fase móvil: IPA	10.92	325.24	11.28 (s, 1 H), 8.16 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.55 - 7.68 (m, 2 H), 7.45 - 7.46 (m, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 3.88 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.37 - 2.45 (m, 1 H), 2.26 - 2.32 (m, 1 H).

EJEMPLO 75**(S)-7-(3-Cianofenil)-2-oxo-1,4-dihidro-2H-espiro[pirido[2,3-b]pirazina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo**

- 5 Sintetizado mediante un procedimiento similar al descrito para el **ejemplo 70** usando el ácido 3-cianofenilborónico (Número CAS 150255-96-2). LCEM: Método 3, 3.598 min, EM: ES+ 330.89; HPLC quiral, columna CHIRALPAK IC 250x4.6mm 5 μ m fase móvil: IPA:MeCN (50:50) RT 4.72; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.86 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 7.72 - 7.82 (m, 2 H), 7.61 - 7.65 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 3.79 - 3.82 (m, 1 H), 3.65 - 3.76 (m, 1 H), 3.47 - 3.49 (m, 1 H), 3.48 - 3.43 (m, 1 H), 2.28 - 2.35 (m, 1 H), 1.91 - 2.03 (m, 1 H).
- 10

REACCIÓN QUÍMICA 7

- Reactivos y condiciones: a) HATU, DIPEA, THF; b) TFA, DCM; c) TBD, THF; d) Pd(OH) $_2$, polimetil hidroxisilano, (Boc) $_2$ O, EtOH; e) TFA, DCM; f) CNBr, K $_2$ CO $_3$, THF
- 15

EJEMPLO 76**(8R)-8-Metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carbonitrilo**

- 20 **Paso a.** A una solución de Boc-D-alanina (Número CAS 7764-95-6, 1.63 g, 8.615 mmol) en THF (32.6 ml) se añadió HATU (4.09 g, 10.775 mmol) y DIPEA (3.75 ml, 21.55 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió sal de TFA de 3-

amino-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de metilo (Intermedio E, 2.50 g, 7.181 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución saturada de NaHCO₃ (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La fase orgánica combinada se recolectó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (65% EtOAc en hexano) produciendo 1-bencil-3-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanamido)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (2.30 g, 5.675 mmol). LCEM: Método 1, 1.67 min, EM: ES+ 406.7.

Paso b. A una solución de 1-bencil-3-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanamido)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (2.30 g, 5.675 mmol) en DCM (23 ml) se añadió TFA (4.6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta por 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) produciendo sal de TFA de 3-((R)-2-aminopropanamido)-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de metilo (2.5 g, cuantitativo). Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación posterior. LCEM: Método 4, 3.542 min, EM: ES+ 306.07.

Paso c. A una solución de 3-((R)-2-aminopropanamido)-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de metilo (2.5 g, 5.966 mmol) en THF (25 ml) se añadió TBD (1.66 g, 11.933 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (60% EtOAc en hexano) produciendo (8R)-2-bencil-8-metil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (0.90 g, 3.296 mmol). LCEM: Método 3, 3.04 min, EM: ES+ 274.5.

Paso d. A una solución de (8R)-2-bencil-8-metil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (0.40 g, 1.464 mmol) en etanol (8 ml) se añadió 20% Pd(OH)₂ (50% de humedad) (0.40g) a temperatura ambiente. Se añadió poli(metilhidrosiloxano) (0.40 g) gota a gota a la mezcla de reacción a ta seguido de la adición de (Boc)₂O (0.672 ml, 2.928 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otro lote en la misma escala preparada por un método idéntico y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con MeOH (3 x 100 ml). El filtrado resultante se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se vertió en NaHCO₃ saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (4% MeOH en DCM) produciendo (8R)-8-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo (0.50 g, 1.765 mmol). LCEM: Método 1, 1.70 min, EM: ES+ 284.2.

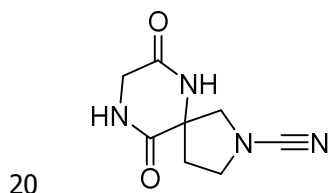
Paso e. A una solución de (8R)-8-metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-

carboxilato de terc-butilo (0.20 g, 0.706 mmol) en DCM (8 ml) se añadió TFA (0.4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta por 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido fue triturado con dietil éter (2 x 2 ml) produciendo sal de TFA de (8R)-8-metil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (0.25 g, cuantitativo). Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación posterior. LCEM: Método 3, 0.803 min, EM: ES+ 184.1, 0.88 min.

Paso f. A una solución de sal de TFA de (8R)-8-metil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (0.25 g, 0.841mmol) en TFA:DMF (9:1) (10 ml) se añadió K₂CO₃ (0.35 g, 2.525 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de cianógeno (0.107 g, 1.009 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta por 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (MeOH al 4.3% en DCM) produciendo el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (0.10 g, 0.480 mmol). LCEM: Método 3, 1.306 min, EM: ES+ 209.06, 1.52 min, EM: ES+ 209.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61 (s, 2 H), 8.40 (s, 2 H), 4.01 - 4.04 (m, 2 H), 3.77 (d, J=10 Hz, 1 H), 3.32 - 3.79 (m, 7H), 2.37 - 2.50 (m, 1H), 2.26 - 2.33 (m, 1 H), 1.92 - 2.06 (m, 2 H), 1.23 - 1.28 (m, 6H).

EJEMPLO 77

7,10-Dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carbonitrilo

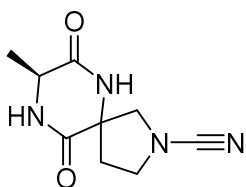


Sintetizado usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 76, usando Boc-L-glicina en el paso a. LCEM: Método 7, 2.89 min, EM: ES+ 195.2; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.69 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 0.71 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 3.60 (q, J=7.2 Hz, 1 H), 3.51 - 3.55 (m, 1 H), 3.47 (d, J=14.8 Hz, 1 H), 2.32 - 2.41 (m, 1 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H).

25

EJEMPLO 78

(8S)-8-Metil-7,10-dioxo-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carbonitrilo



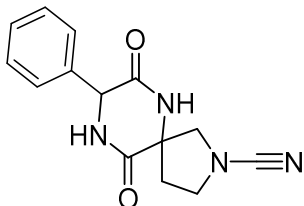
Sintetizado como una mezcla de diastereómeros usando un procedimiento similar al

descrito para el ejemplo 76, usando Boc-L-alanina en el paso a. LCEM: Método 9, 9.39, 9.53 min, EM: ES- 207.0; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.63 (d, $J=3.6$ Hz, 2H), 8.42 (s, 2H), 4.00 - 4.39 (m, 2H), 3.78 (d, $J=10$ Hz, 1H), 3.45 - 3.66 (m, 6H), 3.37 (d, $J=10$ Hz, 1H), 2.37 - 2.44 (m, 1H), 2.26 - 2.33 (m, 1H), 1.93 - 2.06 (m, 2H), 1.24 - 1.28 (m, 6H).

5

EJEMPLO 79

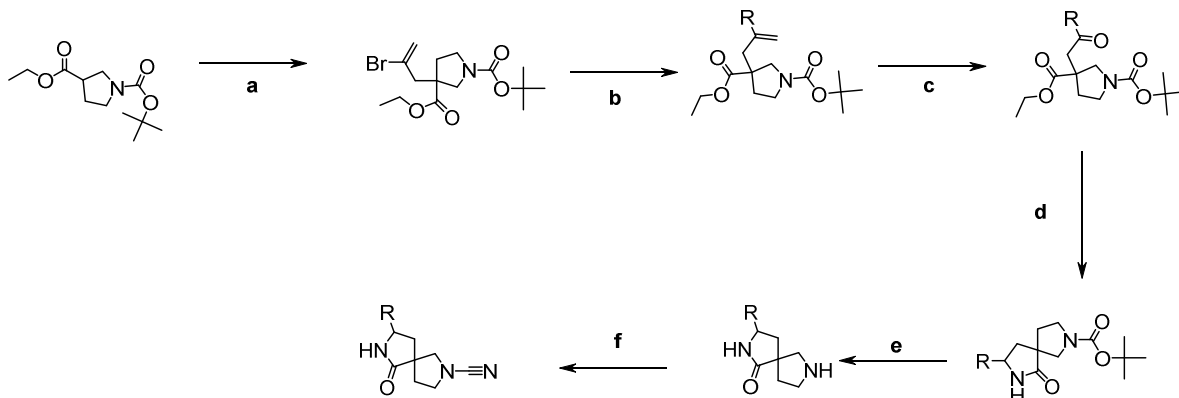
7,10-Dioxo-8-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carbonitrilo



Sintetizado como una mezcla de diastereómeros usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 76, usando ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilacético en el paso a. LCEM: Método 2, 2.51, 2.63 min, EM: ES- 269.4; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.86 (s, 2H), 8.78 (s, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 10H), 5.06 - 5.08 (m, 2H), 3.83 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=10$ Hz, 1H), 3.50 - 3.67 (m, 4H), 3.47 (d, $J=10$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J=10$ Hz, 1H), 2.44 - 2.50 (m, 1H), 2.33 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 2.11 (m, 1H), 1.84 - 1.87 (m, 1H).

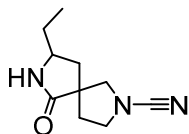
15

REACCIÓN QUÍMICA 8



Reactivos y condiciones: a) LDA, 2,3-Dibromopropeno, THF; b) KRBF_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, Cs_2CO_3 , tolueno, agua; c) $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, peryodato de sodio, acetona, agua; d) NH_4OAc , NaCNBH_3 , EtOH, MgSO_4 ; e) TFA, DCM; f) CNBr , Na_2CO_3 , THF

20

EJEMPLO 80**8-Etil-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo**

Paso a. A una solución de diisopropilamina (3.72 ml, 26.3 mmol) en THF seco (30 ml) se añadió n-BuLi 1.6M en hexano (15.4 ml, 24.6 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 minutos. Se añadió 1-Boc-3-pirrolidinacarboxilato de etilo (Número CAS 170844-49-2; 2.00 g, 8.22 mmol) a la mezcla de reacción a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió 2,3-dibromopropeno (Número CAS 513-31-5; 1.23 ml, 12.33 mmol) a la mezcla de reacción a -78°C. La mezcla de reacción resultante se calentó a 0°C. La mezcla de reacción resultante se combinó con otro lote en la misma escala preparada mediante un método idéntico y se templó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna (5% EtOAc en hexano) produciendo 1-(terc-butil) 3-etil 3-(2-bromoalil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (4.00 g, 11.077 mmol). LCEM: Método 1, 2.58 min, EM: ES+ 362.7

Paso b. A una solución de 1-(terc-butil) 3-etil 3-(2-bromoalil) pirrolidin-1,3-dicarboxilato (0.50 g, 1.395 mmol) y etiltrifluoroborato de potasio (Número CAS 44248-07-9; 0.23 g, 1.661 mmol) en tolueno: agua (9: 1) (5 ml) se añadió Cs₂CO₃ (1.35 g, 4.163 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 min a temperatura ambiente antes de la adición de PdCl₂(dppf) (0.10 g, 0.14 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 15 h. La mezcla de reacción resultante se combinó con otro lote en la misma escala preparado por un método idéntico, luego se enfrió a ta, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (8% de EtOAc en hexano) produciendo 1-(terc-butil) 3-etil 3-(2-metilenbutil) pirrolidina-1,3-dicarboxilato (0.32 g, 1.028 mmol). LCEM: Método 1, 2.886 min, EM: ES+ 312.1.

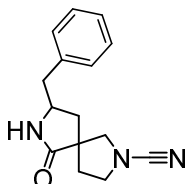
Paso c. A una solución de 1-(terc-butil) 3-etil 3-(2-metilenbutil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (0.30 g, 0.964 mmol) en acetona:agua (1:1) (10 ml) se añadió osmiato de potasio (VI) dihidratado (0.014 g, 0.040 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 10°C. Se añadió metaperiodato sódico (0.83 g, 3.840 mmol) en porciones durante un período de 15 minutos a 10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción

resultante se diluyó con agua (75 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). La fase orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida produciendo 1-(terc-butil) 3-etil 3-(2-oxobutil) pirrolidina-1,3-dicarboxilato (0.30 g, 0.957 mmol). LCEM: Método 1, 2.313 min, EM: ES+ 214.18 (M-Boc).

5 **Paso d.** A una solución de 1-(terc-butil) 3-etil 3-(2-oxobutil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato (0.30 g, 0.957 mmol) en etanol (9 ml) se añadieron acetato de amonio (1.11 g, 14.388 mmol) y NaCNBH_3 (0.24 g, 3.831 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió MgSO_4 (0.81 g, 6.715 mmol) a ta y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 15 h. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con una
10 solución saturada de NaHCO_3 (50 ml), agua (50 ml), solución de salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (MeOH al 1.5% en DCM) produciendo 8-etil-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (0.045 g, 0.167 mmol). LCEM: Método 1, 2.04 min, EM: ES+ 213.2 (M-56).

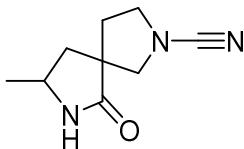
15 **Paso e.** A una solución de 8-etil-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (0.04 g, 0.159 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (0.5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta por 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se destiló de forma azeotrópica con dietil éter (5 ml) produciendo sal de TFA 3-etil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-ona (0.03 g, 0.106 mmol). EM: ES+ 169.2.

20 **Paso f.** A una solución de sal de TFA de 3-etil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-ona (0.03 g, 0.106 mmol) en TFA (2 ml) se añadió NaHCO_3 (0.018 g, 0.212 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de cianógeno (0.012 g, 0.117 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La fase orgánica combinada se recolectó, se secó
25 sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 1% en DCM) produciendo el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (0.008 g, 0.041 mmol). LCEM: Método 3, 2.78 min, EM: ES+ 194.0; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.96 (s, 2H), 3.80 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.67 - 3.73 (m, 2H), 3.49 - 3.58 (m, 5H), 3.35 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.14 - 2.43 (m, 4H), 1.52 - 1.92 (m, 8H),
30 0.97 (t, $J=14.8$ Hz, 6H).

EJEMPLO 81**8-Bencil-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo**

- Sintetizado como una mezcla de diastereómeros usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 80, usando benciltrifluoroborato de potasio en el paso b. LCEM: Método 3, 3.57 min, EM: ES+ 356.1; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.12 (s, 1H), 7.29 - 7.31 (m, 2H), 7.22 - 7.24 (m, 3H), 3.78 - 3.81 (m, 2H), 3.47 - 3.52 (m, 2H), 3.23 (d, J=9.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, J=4.8 Hz, 13.2 Hz, 1H), 2.58 - 2.63 (m, 1H), 1.96 - 2.05 (m, 2H), 1.59 - 1.70 (m, 2H).

10

EJEMPLOS 82 Y 83**8-Metil-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo**

- Paso a.** Una solución de 1-(terc-butil) 3-etil pirrolidina-1,3-dicarboxilato (Número CAS 170844-49-2; 4.0 g, 16.46 mmol) en THF (80 ml) se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota una solución 1M de LiHMDS en THF (21 ml, 21.39 mmol) a la mezcla de reacción a -78°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió lentamente 2-(bromometil) prop-1-eno (número CAS 1458-98-6; 3.1 g, 23.054 mmol) a la mezcla de reacción a -78°C. La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). La fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el material bruto. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (6% de EtOAc en hexano) produciendo 1-(terc-butil) 3-etil 3-(2-metilalil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato (3.50 g, 11.78 mmol). LCEM: Método 1, 2.63 min, EM: ES+ 298.4.
- Paso b.** Una solución de 1-(terc-butil) 3-etil 3-(2-metilalil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato (3.50 g, 11.78 mmol) en MeOH: DCM (1: 1, 40 ml) se enfrió a -78°C. El gas ozono se purgó en la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se purgó con gas nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió dimetilsulfuro (2.10 g, 35.35 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción resultante a -78°C. La mezcla de reacción resultante se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía

en columna (18-19% de EtOAc en hexano) produciendo 1-(terc-butil) 3-etil 3-(2-oxopropil) pirrolidina-1,3-dicarboxilato (1.89 g, 6.32 mmol). LCEM: Método 1, 2.06 min, EM: ES+ 300.3.

Paso c. A una solución de 1-(terc-butil) 3-etil 3-(2-oxopropil)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (0.50 g, 1.67 mmol) en THF: se añadió ácido acético (9: 1, 10 ml) CH₃COONH₄ (0.64 g, 8.36 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.06 g, 5.01 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C durante 20 h. La mezcla se combinó con otros dos lotes preparados en la misma escala por un método idéntico y se vertió en agua (80 ml) y se neutralizó con NaHCO₃ sólido. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml) y la fase orgánica combinada se recogió, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (85% de EtOAc en hexano) produciendo 8-metil-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de trerc-butilo (1.0 g, 3.93 mmol). LCEM: Método 1, 1.91 min, EM: ES+ 255.5.

Paso d. A una solución de 8-metil-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (0.4 g, 1.57 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (1.30 ml, 15.74 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con dietil éter (2 x 10 ml) produciendo sal de TFA de 3-metil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-ona (0.40 g, cuantitativo). Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación posterior. LCEM: Método 4, 2.097 min, EM: ES+ 155.0.

Paso e. A una solución de sal de TFA de 3-metil-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-1-ona (0.40 g, 1.49 mmol) en THF (5 ml) se añadió K₂CO₃ (0.82 g, 5.97 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. Se añadió bromuro de cianógeno (0.19 g, 1.79 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C y se agitó a 0°C durante 30 minutos más. La mezcla de reacción resultante se filtró y se concentró a presión reducida dando el compuesto del título (0.50 g, cuantitativo) como material bruto. LCEM: Método 1, 1.51 min, EM: ES+ 180.2. El material bruto obtenido se sometió a una separación diastereomérica adicional mediante HPLC preparativa; fase móvil: (A) Acetato de amonio 20 mM en agua (B) MeCN al 100%: MeOH (50:50), columna: X-bridge C18, 150x19 mm, 5µm, caudal: 15 ml/min que dio el ejemplo 82 (0.055 g, 0.27 mmol) y el ejemplo 83 (0.058 g, 0.32 mmol).

30

EJEMPLO 82

8-Metil-6-oxo-2,7-diazaespiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo: Diastereómero 1

LCEM: Método 2, 2.383 min, EM: ES+ 179.90; HPLC Quiral: Método 6, RT 8.25 min, 8.42 min, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.97 (s, 1 H), 3.58 - 3.63 (m, 1 H), 3.35 - 3.54 (m, 3

35

H), 3.25 - 3.28 (m, 1 H), 2.18 - 2.23 (m, 1 H), 1.87 - 1.90 (m, 2 H), 1.54 - 1.59 (m, 1 H), 1.11 (d, $J=6.0$ Hz, 3 H).

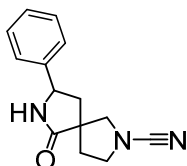
EJEMPLO 83

5 **8-Metil-6-oxo-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo: Diastereómero 2**

LCEM: Método 2, 2.406 min, EM: ES+ 179.90; HPLC Quiral: Método 6, RT 8.16 min, 8.34 min, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.99 (s, 1 H), 3.52 - 3.63 (m, 2 H), 3.37 - 3.42 (m, 2 H), 3.24 - 3.26 (m, 1 H), 2.22 - 2.27 (m, 1 H), 2.07 - 2.12 (m, 1 H), 1.75 - 1.78 (m, 1 H), 1.50 - 1.55 (m, 1 H), 1.11 (d, $J=6.40$ Hz, 3 H).

EJEMPLO 84

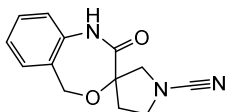
10 **6-Oxo-8-fenil-2,7-diazaspiro[4.4]nonano-2-carbonitrilo: Diastereómero 1**



15 Sintetizado de acuerdo con la Reacción Química 8. Los pasos a-e se llevaron a cabo usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 80, usando feniltrifluoroborato de potasio en el paso b. El paso f y la separación diastereoemérica subsiguiente se llevaron a cabo usando un procedimiento similar al paso e de los ejemplos 82 y 83. Se obtuvieron dos diastereómeros racémicos con LCEM RT Método 2, 3.25 y 3.29 min. Uno de estos mostró propiedades biológicas apropiadas para ser incluido como un ejemplo. LCEM: Método 2, 3.29 min, EM: ES+ 242.3; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.45 (s, 1H), 7.27 - 7.42 (m, 5H), 4.71 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.47 - 3.57 (m, 2H), 3.35 - 3.40 (m, 2H), 2.55 - 2.60 (m, 1H), 2.09 - 2.17 (m, 1H), 1.77 - 1.82 (m, 1H), 1.68 - 1.74 (m, 1H).

EJEMPLO 85

25 **2-Oxo-1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo**



30 **Paso a.** A una solución de 1-(terc-butil) 3-metil-3-hidroxipirrolidin-1,3-dicarboxilato (Intermedio C, 0.7 g, 2.857 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron K_2CO_3 (1.18 g, 8.571 mmol) y bromuro de 2-nitrobencilo (número CAS 3958-60-9, 0.74 g, 3.428 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, luego se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se

separó la fase orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (óxido de aluminio neutral, 5% EtOAc en hexano) produciendo 1-(terc-butil) 3-metil 3-((2-nitrobencil)oxi)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (0.13 g, 0.342 mmol). LCEM: Método 1, 2.557 min, EM: ES+ 325.5 (M-56); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.04 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.76 (d, *J*=4.0 Hz, 2 H), 7.57 - 7.60 (m, 1 H), 4.78 - 4.91 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.58 - 3.61 (m, 2 H), 3.41 - 3.48 (m, 1 H), 3.33 - 3.35 (m, 1 H), 2.26 - 2.28 (m, 2 H), 1.38 (d, *J*=13.6 Hz, 9 H).

Paso b. A una solución agitada de 1-(terc-butil) 3-metil 3-((2-nitrobencil)oxi)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (0.12 g, 0.315 mmol) en TFA:agua (1:1; 6 ml) se añadió hierro en polvo (0.176 g, 3.158 mmol) y cloruro de amonio (0.168 g, 3.158 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite hyflow. El lecho de celite se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). El filtrado combinado se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida produciendo 1-(terc-butil) 3-metil 3-((2-aminobencil)oxi)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (0.1 g, 0.285 mmol). LCEM: Método 1, 2.339 min, EM: ES+ 351.38; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6.99 - 7.03 (m, 2 H), 6.63 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 6.50 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 4.34 - 4.38 (m, 1 H), 4.24 - 4.27 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.55 - 3.69 (m, 2 H), 3.41 - 3.46 (m, 1 H), 3.29 - 3.32 (m, 1 H), 2.19 - 2.34 (m, 2 H), 1.39 (d, *J*=4.0 Hz, 9 H).

Paso c. A una solución agitada de 1-(terc-butil) 3-metil 3-((2-aminobencil)oxi)pirrolidina-1,3-dicarboxilato (0.08 g, 0.228 mmol) en TFA (5 ml) se añadió TBD (0.064 g, 0.457 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Se separó la fase orgánica combinada, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo resultante se purificó por cromatografía instantánea (3% MeOH en DCM) produciendo 2-oxo-1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepina-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (0.03 g, 0.094 mmol). LCEM: Método 1, 2.229 min, EM: ES+ 263.13 (M-56); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.39 (s, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.12 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 6.99 - 7.03 (m, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.61 - 3.67 (m, 1 H), 3.43 - 3.57 (m, 2 H), 3.08 - 3.16 (m, 1 H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H), 2.14 - 2.16 (m, 1 H), 1.39 (d, *J*=4.0 Hz, 9 H).

Paso d. A una solución agitada de 2-oxo-1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepina-3,3'-pirrolidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (0.027 g, 0.085 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0.13 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se destiló azeotrópicamente con DCM (3 x 5 ml). El material obtenido se trituró con hexano (2 x 2 ml)

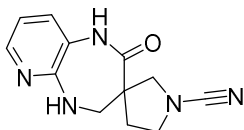
y se secó con vacío produciendo sal de TFA de 1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepina-3,3'-pirrolidin]-2-ona (0.02 g, 0.06 mmol). LCEM: Método 1, 1.365 min, EM: ES+ 219.28; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.59 (s, 1 H), 9.20 (br, s, 2 H), 7.26 - 7.30 (m, 2 H), 7.15 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.03 - 7.05 (m, 1 H), 4.62 - 4.72 (m, 2 H), 3.29 - 3.58 (m, 4 H), 2.27 - 2.39 (m, 2 H).

5 **Paso e.** A una solución agitada de sal de TFA de 1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepina-3,3'-pirrolidin]-2-ona (0.02 g, 0.0602 mmol) en THF (5 ml) se añadió K_2CO_3 (41.5 g, 0.301 mmol) a 0°C. Se añadió bromuro de cianógeno (0.0076 g, 0.0723 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío y el material bruto resultante se purificó por cromatografía instantánea (MeOH al 2% en DCM) produciendo 2-oxo-1,5-dihidro-2H-espiro[benzo[e][1,4]oxazepina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo (0.009 g, 0.037 mmol). LCEM: Método 3, 3.414 min, EM: ES+ 244.02; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.48 (s, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 2 H), 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.02 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 4.64 - 4.72 (m, 2 H), 3.75 (d, $J=10.8$ Hz, 1 H), 3.57 - 3.68 (m, 2 H), 3.43 - 3.51 (m, 1 H), 2.29 - 2.37 (m, 1 H), 2.17 - 2.23 (m, 1 H).

15

EJEMPLO 86

2-Oxo-1,2,4,5-tetrahidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]diazepina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo



20 **Paso a.** A una solución agitada de 2-cianoacrilato de etilo (2.2 g, 17.6 mmol) en DCM (50 ml) se añadieron TFA (0.48 g, 4.224 mmol) y N-bencil-1-metoxi-N-((trimetilsilil)metil)metanamina (Número CAS 93102-05-7; 5.0 g, 21.12 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se enfrió a 10°C y se templó con una solución saturada de NaHCO_3 (100 ml). La mezcla obtenida se extrajo con DCM (3 x 50 ml).

25 La fase orgánica combinada se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica obtenida se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 3% en hexano) produciendo 1-bencil-3-cianopirrolidina-3-carboxilato de etilo (2.4 g, 9.302 mmol). LCEM: Método 1, 1.714 min, EM: ES+ 258.8; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.25 - 7.36 (m, 5 H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H), 3.67 (dd, $J=13.2$ Hz, 18.0 Hz, 2 H), 3.14 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 2.88 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 2.81 - 2.85 (m, 1 H), 2.53 - 2.57 (m, 1 H), 2.44 - 2.47 (m, 1 H), 2.33 - 2.40 (m, 1 H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H).

30

Paso b. A una solución agitada de 1-bencil-3-cianopirrolidina-3-carboxilato de etilo (2.4 g, 9.298 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió cuidadosamente níquel Raney (50% en agua) (4.8

g, 2.0 vol. p/p) a temperatura ambiente en un autoclave. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo 1.72 MPa de presión de hidrógeno durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró cuidadosamente a través de un lecho de celite, se lavó con MeOH (20 ml) y el filtrado se concentró a vacío produciendo una mezcla (44:56 por análisis LCEM) de 3-(aminometil)-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de metilo y 3-(aminometil)-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (2.2 g). LCEM: Método 4, 3.825 min, 4.133, EM: ES+ 249.01, 262.97. La mezcla obtenida se usó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso c. A una solución agitada de una mezcla de 3-(aminometil)-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de metilo y 3-(aminometil)-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (2.2 g, 8.396 mmol) en tolueno (15 ml) se añadieron 2-fluoro-3-nitro piridina (1.3 g, 9.236 mmol) y K₂CO₃ (1.74 g, 12.595 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (15% EtOAc en hexano) produciendo una mezcla de 1-bencil-3-(((3-nitropiridin-2-il)amino)metil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo y 1-bencil-3-(((3-nitropiridin-2-il)amino)metil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (1.6 g). LCEM: Método 1, 1.782 min, 1.865 min, EM: ES+ 371.18, 385.18.

Paso d. A una solución agitada de una mezcla de 1-bencil-3-(((3-nitropiridin-2-il)amino)metil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo y 1-bencil-3-(((3-nitropiridin-2-il)amino)metil)pirrolidina-3-carboxilato de etilo (1.6 g) en MeOH (25 ml) se añadió con cuidado Raney nickel (50% in agua) (3.2 g, 2.0 vol. p/p) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purgó con gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró con cuidado a través de un lecho de celite, se lavó con MeOH (15 ml) y el filtrado se concentró con vacío produciendo una mezcla de 3-(((3-aminopiridin-2-il)amino)metil)-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de metilo y 3-(((3-aminopiridin-2-il)amino)metil)-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (1.44 g). LCEM: Método 1, 1.434 min, 1.537 min, EM: ES+ 341.33, 355.34.

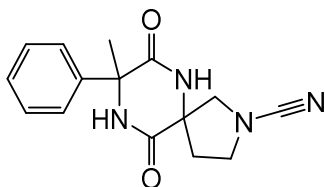
Paso e. Una solución de una mezcla de 3-(((3-aminopiridin-2-il)amino)metil)-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de metilo y 3-(((3-aminopiridin-2-il)amino)metil)-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de etilo (1.4 g) en ácido acético (20 ml) se calentó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vació en una solución saturada de NaHCO₃ (250 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se separó y se lavó con agua DM (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna (0.5% MeOH en DCM) produciendo 1'-bencil-4,5-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]diazepina-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona (0.313 g, 1.016

mmol). LCEM: Método 1, 1.271 min, EM: ES+ 309.13; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.57 (s, 1 H), 7.69 (dd, $J=1.2$ Hz, 4.4 Hz, 1 H), 7.29 - 7.31 (m, 4 H), 7.23 - 7.24 (m, 1 H), 7.19 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 6.83 - 6.88 (m, 1 H), 6.53 - 6.56 (m, 1 H), 3.51 - 3.60 (m, 2 H), 3.28 (t, $J=4.8$ Hz, 2 H), 2.73 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 2.55 - 2.60 (m, 2 H), 2.38 - 2.42 (m, 1 H), 2.03 - 2.10 (m, 1 H), 1.67 - 1.72 (m, 1 H).

Paso f. A una solución agitada de 1'-bencil-4,5-dihidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]diazepina-3,3'-pirrolidin]-2(1H)-ona (0.31 g, 1.006 mmol) en TFA (5 ml) se añadieron K_2CO_3 (0.278 g, 2.012 mmol) y bromuro de cianógeno (0.107 g, 1.006 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). La fase orgánica combinada se separó y se lavó con agua (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía instantánea (0.5% MeOH en DCM) produciendo 2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]diazepina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo (0.245 g, cuantitativo). El material crudo obtenido se sometió a purificación por HPLC preparativa; fase móvil: (A) agua 100% y (B) MeCN 100%, columna: Waters X Bridge C18 250x19 mm, 5 micras, caudal 11.0 ml/min produjo 2-oxo-1,2,4,5-tetrahidrospiro[pirido[2,3-b][1,4]diazepina-3,3'-pirrolidina]-1'-carbonitrilo (0.077 g, 0.317 mmol). LCEM: Método 4, 2.939 min, EM: ES+ 243.99; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.85 (s, 1 H), 7.75 (dd, $J=1.6$ Hz, 4.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 6.89 (t, 4.8 Hz, 1 H), 6.61 (dd, $J=4.4$ Hz, 7.6 Hz, 1 H), 3.69 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 3.48 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 3.35 - 3.36 (m, 1 H), 3.30 - 3.31 (m, 1 H), 3.20 - 3.24 (m, 1 H), 2.09 - 2.16 (m, 1 H), 1.88 - 1.95 (m, 1 H).

EJEMPLO 87

8-Metil-7,10-dioxo-8-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carbonitrilo



25

Paso a. A una solución agitada de ácido 2-amino-2-fenilpropanoico (Número CAS 565-07-1; 4.0 g, 24.21 mmol) en MeCN (50 ml) se añadió hidróxido de tetrametilamonio al 10% en solución acuosa (21.8 ml, 24.21 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió anhídrido de Boc (7.92 g, 36.0 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (200 ml) y se lavó con dietil éter (3 x 25 ml). La capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico al 5% (~70 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30

ml). La fase orgánica combinada se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida produciendo ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilpropanoico (4.2 g, 15.84 mmol). LCEM: Método 1, 2.162 min, EM: ES+ 264.28; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.74 (s, 1 H), 7.43 (d, *J*=8.0 Hz, 2 H), 7.33 (t, *J*=7.2 Hz, 2 H), 7.26 (t, *J*=7.2 Hz, 1 H), 7.14 (br s, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.36 (s, 9 H). Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación posterior.

Paso b. A una solución de ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilpropanoico de metilo (1.13 g, 4.27 mmol) en THF seco (10 ml) se añadieron HATU (4.86 g, 12.81 mmol) y DIPEA (2.2 ml, 12.81 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió 3-amino-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de metilo (compuesto intermedio A; 1 g, 4.27 mmol) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con DCM (6 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (50-60% EtOAc en hexano) produciendo 1-bencil-3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilpropanamido)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (2.59 g, cuantitativo). LCEM: Método 1, 2.015 min, EM: ES+ 482.28.

Paso c. A una solución agitada de 1-bencil-3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-fenilpropanamido)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (1.2 g, 2.49 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (12 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción resultante se concentró con vacío. El residuo obtenido se trituró con n-pentano (3 x 10 ml) y se secó a alto vacío. El material bruto resultante se vertió rápidamente en una solución saturada de NaHCO₃ y se agitó bien hasta pH 7-8. La mezcla resultante se extrajo con una mezcla de MeOH: DCM (1: 9, 5 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida produciendo 3-(2-amino-2-fenilpropanamido)-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de metilo (0.776 g, 2.036 mmol). LCEM: Método 3, 4.167 min, EM: ES+ 382.05. Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación posterior.

Paso d. A una solución de 3-(2-amino-2-fenilpropanamido)-1-bencilpirrolidina-3-carboxilato de metilo (0.776 g, 2.036 mmol) en THF seco (10 ml) se añadió TBD (0.708 g, 5.09 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se trituró con dietil éter (2 x 15 ml) y se secó con vacío produciendo 2-bencil-8-metil-8-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (0.380 g, 1.08 mmol). LCEM: Método 1, 1.586 min, EM: ES+ 350.48. Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación posterior.

Paso e. A una solución agitada de 2-bencil-8-metil-8-fenil-2,6,9-

triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (0.380 g, 1.08 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió ácido acético (2 ml) a temperatura ambiente. Se añadió Pd/C(50% de humedad) (65 mg) a la mezcla de reacción a ta. La mezcla de reacción se purgó con H₂ durante 1.5 h a ta. La mezcla de reacción se filtró cuidadosamente a través de celite hyflow. El lecho de celite se lavó con MeOH (2 x 5 ml). El filtrado combinado se concentró al vacío. El residuo obtenido se trituró con dietil éter (2 x 10 ml) y se secó con vacío produciendo 8-metil-8-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (0.384 g, 1.203 mmol). LCEM: Método 3, 2.338, 2.551 min, EM: ES+ 259.98. Este material se usó directamente para el paso siguiente sin purificación posterior.

Paso f. A una solución agitada de 8-metil-8-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-7,10-diona (0.384 g, 1.482 mmol) en TFA:DMF (2:1, 8 ml) se añadió K₂CO₃ (0.519 g, 3.764 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió bromuro de cianógeno (0.159 g, 1.504 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción resultante se vertió en agua helada (30 ml). Los precipitados obtenidos se filtraron al vacío, se lavaron con agua (20 ml) y se secaron al aire. El material sólido obtenido se trituró con dietil éter (3 x 10 ml) y se secó con vacío produciendo 8-metil-7,10-dioxo-8-fenil-2,6,9-triazaspiro[4.5]decano-2-carbonitrilo (0.148 g, 0.520 mmol). LCEM: Método 2, 2.820, 2.907 min, EM: ES+ 285.24, 285.29; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.18 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.40 - 7.43 (m, 5 H), 3.61 - 3.63 (m, 1 H), 3.33 - 3.51 (m, 2 H), 3.17 - 3.18 (m, 1 H), 1.97 - 2.01 (m, 1 H), 1.81 - 1.85 (m, 1 H), 1.60 (s, 3 H).

Actividad Biológica de los compuestos de la Invención

Abreviaturas:

TAMRA carboxitetrametilrhodamina

PCR reacción en cadena de polimerasa

PBS solución salina amortiguada con fosfato

EDTA ácido etilendiaminatetraacético

Tris 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol

NP-40 Nonidet P-40, octilfenoxipolietoxietanol

BSA albúmina de suero bovino

DMSO dimetilsulfóxido

Ensayo de inhibición in vitro de Cezanne 1

Expresión y purificación de Cezanne 1

La construcción de Cezanne 1 se amplificó por PCR y se clonó en un vector pFLAG-CMV-6c (Sigma-Aldrich) con una etiqueta FLAG N-terminal. Las células HEK293T se transfectaron

con FLAG-Cezanne 1 usando el reactivo de transfección TransIT-LT1 (Mirus) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las células se recogieron 48 horas después de la transfección. Las células se lavaron una vez con PBS y se rasparon en regulador de pH de lisis (Tris 50 mM, pH 7.5, NaCl 150 mM, EDTA 3 mM, NP40 al 0.5%, glicerol al 10%, beta-mercaptoetanol 5 mM, inhibidores de proteasa (mini completo, Roche) y inhibidores de fosfatasa (PhosSTOP mini, Roche). Los lisados se incubaron durante 30 minutos en hielo y se centrifugaron a 4000 rpm durante 10 minutos a 4°C. Se añadió sobrenadante soluble a la resina de afinidad FLAG (gel de afinidad EZview Red ANTI-FLAG M2, Sigma-Aldrich) equilibrada en regulador de pH bajo en sal (Tris 20 mM, pH 7.5, NaCl 150 mM, EDTA 0.5 mM, beta-mercaptoetanol 5 mM) y incubados a 4°C durante 3 horas en rotación. La resina se centrifugó a 2000 rpm durante 2 minutos y se eliminó el sobrenadante. La resina se lavó dos veces con regulador de pH salino bajo y una vez con regulador de pH salino alto (Tris 20 mM, pH 7.5, NaCl 500 mM, EDTA 0.5 mM, beta-mercaptoetanol 5 mM, inhibidores de proteasa (mini completo, Roche) e inhibidores de fosfatasa (PhosSTOP mini, Roche). Para eluir el Cezanne 1 unido, regulador de pH de elución (Tris 10 mM, pH 7.5, NaCl 150 mM, EDTA 0.5 mM, glicerol al 10%, NP40 al 0.5%, beta-mercaptoetanol 5 mM, péptido FLAG 3X 0.15 mg/ml (Sigma-Aldrich))) se añadió a la resina y se incubó a 4°C durante 2.5 horas mientras se giraba. La resina se centrifugó a 4000 rpm durante 30 segundos, y el sobrenadante que contenía FLAG-Cezanne 1 purificado se retiró y almacenó a -80°C.

La proteína FLAG purificada se caracterizó por el peso molecular (la escala de la mano izquierda está en kDaltons) frente a BSA usando SDS-PAGE como se muestra en la figura 1.

Ensayo cinético bioquímico Cezanne 1

Las reacciones se realizaron por duplicado en placas negras de 384 pozos (pequeño volumen, Greiner 784076) en un volumen de reacción final de 21 µl. Cezanne 1 se diluyó en regulador de pH de reacción (Tris 40 mM, pH 7.5, Tween 20 al 0.005%, BSA 0.5 mg/ml, beta-mercaptoetanol 5 mM) al equivalente de 0, 0.001, 0.050, 0.01 y 0.05 µl/pozo. Se optimizó el regulador para la temperatura óptima, pH, agente reductor, sales, tiempo de incubación, y detergente. Las reacciones se iniciaron por la adición de péptido marcado con TAMRA 50 nM enlazado a ubiquitina a través de un enlace iso-peptídico como sustrato de polarización de fluorescencia. Las reacciones se incubaron a temperatura ambiente y se leyeron cada 2 min por 120 min. Las lecturas se realizaron en un Pherastar Plus (BMG Labtech). λ de excitación de 540 nm; λ de emisión de 590 nm. La figura 2 muestra un gráfico de la actividad proteolítica de Cezanne 1 usando un ensayo de polarización de fluorescencia. Se incubaron diversos volúmenes de Cezanne 1 purificado como se indica con un péptido marcado con TAMRA unido a ubiquitina a través de un

enlace isopeptídico.

Ensayo bioquímico IC₅₀ de Cezanne 1

Se prepararon placas de dilución a 21 veces la concentración final (2100 μ M para una concentración final de 100 μ M) en DMSO al 50% en una placa de 96 pozos de polipropileno de fondo en V (Greiner #651201). Una serie de dilución de 8 puntos típica es de 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03 μ M final. Las reacciones se realizaron por duplicado en placas negras de 384 pozos (volumen pequeño, Greiner 784076) en un volumen final de reacción de 21 μ l. Se agregó cualquiera de 1 μ l de DMSO al 50% o compuesto diluido a la placa. Cezanne 1 se diluyó en regulador de pH de reacción (Tris 40 mM, pH 7.5, Tween 20 al 0.005%, BSA 0.5 mg/ml, beta-mercaptoetanol 5 mM) al equivalente de 0.005 μ l/pozo y se añadieron 10 μ l de Cezanne 1 diluido al compuesto. Se incubaron la enzima y el compuesto por 30 min a temp. ambiente. Las reacciones se iniciaron por la adición de péptido marcado con TAMRA 50 nM enlazado a ubiquitina a través de un enlace iso-peptídico como sustrato de polarización de fluorescencia. Las reacciones se leyeron inmediatamente después de la adición del sustrato y después de 2 hr de incubación a temperatura ambiente. Las lecturas se realizaron en un Pherastar Plus (BMG Labtech). λ de excitación de 540 nm; λ de emisión de 590 nm.

Actividad de compuestos ejemplares en el ensayo bioquímico IC50 Cezanne 1

Intervalos:

A<0.1μM;

0.1<B<1μM;

1<C<10μM;

D>10μM

5

Ejemplo	Intervalo de IC50
1	C
2	C
3	C
4	C
5	C
6	C
7	C
8	C
9	C
10	C
11	C
12	C
13	C
14	C
15	C
16	B
17	C
18	B
19	B
20	C
21	B
22	B
23	B
24	A
25	B
26	B
27	C
28	B

29	C
30	B
31	C
32	C
33	C
34	C
35	C
36	B
37	C
38	C
39	C
40	B
41	B
42	B
43	B
44	B
45	B
46	C
47	C
48	B
49	B
50	B
51	B
52	B
53	B
54	B
55	C
56	C

57	B
58	B
59	B
60	B
61	C
62	D
63	C
64	B
65	C
66	B
67	B
68	B
69	B
70	B
71	B
72	B
73	B
74	B
75	B
76	C
77	C
78	C
79	C
80	D
81	C
82	D
83	D
84	D

85	C
86	B
87	B
88	C
89	C
90	B
103	B
104	B
105	B
106	C
107	B
108	B
109	B
110	B
111	B
112	B
113	B
114	B
115	B
116	B
117	B

91	C
92	C
93	B
94	B
95	B
96	C
118	B
119	B
120	B
121	B
122	C
123	B
124	B
125	B
126	B
127	B
128	B
129	B
130	B
131	B
132	B

97	B
98	B
99	C
100	B
101	B
102	C
133	B
134	B
135	A
136	A
137	A
138	B
139	B
140	B
141	C
142	C
143	B
144	B
145	A
146	B
147	C